Forschungsbericht

Research Report

Medizinische Fakultät

2002 – 2003

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorwort des Dekans der Medizinischen Fakultät

Mit dem Forschungsbericht zu den Jahren 2002 – 2003 legt die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg zum dritten 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 und damit als Anregung für zukünftige Kooperationen. Er spiegelt die Forschungsaktivitäten aller wissenschaftlichen Einrichtungen aus den Jahren 2002 - 2003 wider, in dem er die in diesem Zeitraum bearbeiteten Forschungsprojekte, erschienenen Publikationen, abgeschlossene Habilitationen und 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. E. 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 März 2004

Univ.-Prof. Dr. med. M. Röllinghoff
Dekan

Preface of the Dean of the Medical Faculty

With the Research Report 2002-2003 the Medical Faculty of the University Erlangen-Nürnberg presents for the third 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 and serves to stimulate future cooperations. The Research Report mirrors the research activities of all scientific institutions of the years 2002 - 2003, by compiling all research projects, all published research report, all successful 'habilitations' and thesis, as well as mentioning the funding organizations.
I am indebted to all members of the Medical Faculty, who have helped to put together this report. My special thanks go to the research assistant of the Medical Faculty, Frau Dr. E. 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, March 2004

Univ.-Prof. Dr. med. M. Röllinghoff
Dean

Inhalt

2 Vorwort

12 Einleitung

A Vorklinische Institute

Anatomisches Institut
28 *Lehrstuhl für Anatomie I*
34 *Lehrstuhl für Anatomie II*

Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
42 *Lehrstuhl für Physiologie*

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie
49 *Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)*

Institut für Biochemie
57 *Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin*
69 *Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie*

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie
77 *Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie*
85 *Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik*

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin
90 *Lehrstuhl für Geschichte der Medizin*
90 *Professur für Ethik der Medizin*

B Klinisch-Theoretische Institute

Pathologisch-Anatomisches Institut
97 *Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*
105 *Lehrstuhl für Neuropatholgie*

Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
110 *Lehrstuhl für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie*

Institut für Klinische und Molekulare Virologie
119 *Lehrstuhl für Klinische Virologie*

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
129 *Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie*
136 *Doerenkamp-Lehrstuhl für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz*
137 *Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie*

Institut für Humangenetik
146 *Lehrstuhl für Humangenetik*

Institut für Rechtsmedizin
154 *Lehrstuhl für Rechtsmedizin*

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
161 *Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin*

Institut für Medizinische Physik
169 *Lehrstuhl für Medizinische Physik*

Institut für Experimentelle Medizin
174 *Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)*
185 *Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)*

Table of Contents

3 Preface

13 Introduction

A Non-Clinical Institutes

Anatomical Institute
28 *Chair of Anatomy I*
34 *Chair of Anatomy II*

Institute of Physiology and Experimental Pathophysiology
42 *Chair of Physiology*

Institute of Cellular and Molecular Physiology
49 *Chair of Physiology (Systems Physiology)*

Institute of Biochemistry
57 *Chair of Biochemistry and Molecular Medicine*
69 *Chair of Biochemistry and Pathobiochemistry*

Institute of Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology
77 *Chair of Biometry and Epidemiology*
85 *Endowed Chair of Medical Informatics*

Institute of the History of Medicine and Medical Ethics
90 *Chair of the History of Medicine*
90 *Professorship in Medical Ethics*

B Clinical Theoretical Institutes

Institute of Anatomical Pathology
97 *Chair of General Pathology and Anatomical Pathology*
105 *Chair of Neuropathology*

Institute of Clinical Microbiology, Immunology, and Hygiene
110 *Chair of Hygiene and Medical Microbiology*

Institute of Clinical and Molecular Virology
119 *Chair of Clinical Virology*

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
129 *Chair of Pharmacology and Toxicology*
136 *Doerenkamp-Professorship for Innovations in Animal and Consumer Protection*
137 *Chair of Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology*

Institute of Human Genetics
146 *Chair of Human Genetics*

Institute of Forensic Medicine
154 *Chair of Forensic Medicine*

Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social, and Environmental Medicine
161 *Chair of Occupational and Social Medicine*

Institute of Medical Physics
169 *Chair of Medical Physics*

Institute of Experimental Medicine
174 *Chair of Experimental Medicine I (Connective Tissue Research)*
185 *Chair of Experimental Medicine II (Molecular Oncology)*

Inhalt

C Klinische Lehrstühle ausserhalb des Universitätsklinikums

Institut für Biomedizin des Alterns
191 *Lehrstuhl für Innere Medizin V (Gerontologie)*

Orthopädische Klinik mit Poliklinik
199 *Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie*
204 *Abteilung für Orthopädische Rheumatologie*
210 *Stiftungsprofessur für Orthopädische und Rheumatologische Rehabilitation*

D Universitätsklinikum

Medizinische Klinik I mit Poliklinik
215 *Lehrstuhl für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Stoffwechselkrankheiten, Pneumologie, Endokrinologie, Infektiologie und Hepatologie)*

Medizinische Klinik II mit Poliklinik
235 *Lehrstuhl für Innere Medizin II (Kardiologie und Angiologie)*

Medizinische Klinik III mit Poliklinik
244 *Lehrstuhl für Innere Medizin III (Immunologie, Rheumatologie, Hämatologie und Internistische Onkologie)*
257 *Abteilung für Molekulare Immunologie*

Medizinische Klinik IV mit Poliklinik
261 *Lehrstuhl für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie)*

Nuklearmedizinische Klinik mit Poliklinik
274 *Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin*

Institut für Diagnostische Radiologie
279 *Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie*

Chirurgische Klinik mit Poliklinik
286 *Lehrstuhl für Chirurgie*
302 *Abteilung für Plastische und Handchirurgie*
309 *Abteilung für Kinderchirurgie*
316 *Abteilung für Unfallchirurgie*
324 *Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie*

Klinik für Herzchirurgie
330 *Lehrstuhl für Herzchirurgie*

Urologische Klinik mit Poliklinik
338 *Lehrstuhl für Urologie*

Klinik für Anästhesiologie
345 *Lehrstuhl für Anästhesiologie*

Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule
353 *Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde*

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
364 *Lehrstuhl für Strahlentherapie*

Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche
372 *Lehrstuhl für Kinderheilkunde*

Dermatologische Klinik mit Poliklinik
384 *Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten*

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
397 *Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde*
408 *Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie*

Table of Contents

C Clinical Chairs additionally to the University Hospital

Institute of Biomedicine of Aging
191 *Chair of Medicine V (Gerontology)*

Department of Orthopaedics
199 *Chair of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery*
204 *Division of Orthopaedic Rheumatology*
210 *Endowed Chair of Orthopaedic - and Rheumatologic Rehabilitation*

D University Hospital

Department of Medicine I
215 *Chair of Medicine I (Gastroenterology, Metabolic Diseases, Lung Diseases, Endocrinology, Infectiology, and Hepatology)*

Department of Medicine II
235 *Chair of Medicine II (Cardiology and Angiology)*

Department of Medicine III
244 *Chair of Medicine III (Immunology, Rheumatology, Haematology, and Oncology)*
257 *Division of Molecular Immunology*

Department of Medicine IV
261 *Chair of Medicine IV (Nephrology and Hypertensiology)*

Department of Nuclear Medicine
274 *Chair of Nuclear Medicine*

Institute of Diagnostic Radiology
279 *Chair of Diagnostic Radiology*

Department of Surgery
286 *Chair of Surgery*
302 *Division of Plastic and Hand Surgery*
309 *Division of Paediatric Surgery*
316 *Division of Accident Surgery*
324 *Division of Transfusion Medicine and Haemostaseology*

Department of Cardiac Surgery
330 *Chair of Cardiac Surgery*

Department of Urology
338 *Chair of Urological Medicine*

Department of Anaesthesiology
345 *Chair of Aenaesthesiology*

Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Midwifery
353 *Chair of Obstetrics and Gynaecology*

Department of Radiation Therapy
364 *Chair of Radiation Therapy*

Department of Paediatrics
372 *Chair of Paediatrics*

Department of Dermatology
384 *Chair of Skin and Venereal Diseases*

Department of Ear, Nose and Throat
397 *Chair of Otorhinolaryngology*
408 *Division of Phoniatrics and Paediatric Audiology*

Inhalt

Augenklinik mit Poliklinik
414 *Lehrstuhl für Augenheilkunde*

Neurologische Klinik mit Poliklinik
422 *Lehrstuhl für Neurologie*

Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik
433 *Lehrstuhl für Neurochirurgie*
445 *Abteilung für Neuroradiologie*

Klinik und Poliklinik für Psychatrie und Psychotherapie
448 *Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie*
457 *Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie*
460 *Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie*

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
464 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie*

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
473 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde*

Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
477 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnärztliche Prothetik*

Poliklinik für Kieferorthopädie
483 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie*

E Interdisziplinäre Zentren

487 Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) - Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie
490 Emil-Fischer-Zentrum
491 Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
492 Interdisziplinäres Zentrum für Public Health
494 Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie
495 Interdisziplinäres Zentrum für Funktionelle Genomik

F Sonderforschungsbereiche und Forschergruppen mit Beteiligung der Medizinischen Fakultät

497 Sonderforschungsbereich 263: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
498 Sonderforschungsbereich 353: Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung
499 Sonderforschungsbereich 423: Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen
501 Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz
503 Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription
504 Sonderforschungsbereich 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom
506 Sonderforschungsbereich 603: Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten
507 Klinische Forschergruppe 106 der DFG: Endorganschäden bei arterieller Hypertonie: Pathogenetische Bedeutung von nicht-hämodynamischen Prozessen
508 Nationales Genomforschungsnetzwerk - Genomnetz „Krebs“, Standort Erlangen

Table of Contents

Department of Ophthalmology
414 *Chair of Ophthalmology*

Department of Neurology
422 *Chair of Neurology*

Department of Neurosurgery
433 *Chair of Neurosurgery*
445 *Division of Neuroradiology*

Department of Psychiatry and Psychotherapy
448 *Chair of Psychiatry and Psychotherapy*
457 *Division of Child and Adolescent Psychiatry and -Psychotherapy*
460 *Division of Psychosomatics and Psychotherapy*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery
464 *Chair of Oral Maxillofacial Surgery*

Department of Operative Dentistry and Periodontology
473 *Chair of Operative Dentistry, Periodontology, and Paediatric Dentistry*

Department of Prosthetic Dentistry
477 *Chair of Prosthetic Dentistry*

Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics
483 *Chair of Orthodontics*

E Interdisciplinary Centers

487 Interdisciplinary Center for Clinical Research - Inflammation Processes: Genesis, Diagnostics, and Therapy
490 Emil-Fischer-Center
491 Nikolaus-Fiebiger-Center for Molecular Medicine
492 Interdisciplinary Center for Public Health Studies
494 Interdisciplinary Center for Gerontology
495 Interdisciplinary Center for Functional Genomics

F DFG Collaborative Research Centers and Research Groups with Participation of the Medical Faculty

497 DFG Collaborative Research Center 263: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity
498 DFG Collaborative Research Center 353: Pathobiology of Pain Development and Processing
499 DFG Collaborative Research Center 423: Renal Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms
501 DFG Collaborative Research Center 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency
503 DFG Collaborative Research Center 473: Switch Processes of Transcription
504 DFG Collaborative Research Center 539: Glaucomas Including Pseudoexfoliation Syndrome
506 DFG Collaborative Research Center 603: Model-based Analysis and Visualization of Complex Scenes and Sensor Data
507 DFG Clinical Research Unit 106: Target Organ Damage in Hypertension: Pathogenetic Effects of NON-Hemodynamic Mechanisms
508 National Genome Research Network - Genome Network „Cancer“, Research Site Erlangen

Inhalt

G Graduiertenkollegs

510 Graduiertenkolleg: Pathobiologie der Schmerzentstehung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbekämpfung
511 Graduiertenkolleg: Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation
512 Graduiertenkolleg: Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik
513 Graduiertenkolleg: Protein-Protein-Interaktion in der Signaltransduktion
514 Graduiertenkolleg: Dreidimensionale Bildanalyse und -synthese
515 Graduiertenkolleg: Kulturtransfer im europäischen Mittelalter

H Forschungsförderung an der Medizinischen Fakultät

516 ELAN Programm - Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum
518 Johannes und Frieda Marohn-Stiftung
519 Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung

I Akademische Gesellschaften

521 Medizinische Gesellschaft Erlangen
522 Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen

J Studiengänge an der Medizinischen Fakultät

523 Medizin und Zahnmedizin
524 Diplomstudiengang Molekulare Medizin

Table of Contents

G DFG Research Training Groups

510 Research Training Group: Pathobiology of Initiation, Processing and Handling of Pain
511 Research Training Group: Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation
512 Research Training Group: Vascular Injury in Heart and Kidneys: Pathogenesis and Diagnostics
513 Research Training Group: Protein-Protein Interactions in Signalling
514 Research Training Group: Three Dimensional Image Analysis and Synthesis
515 Research Training Group: Cultural Transfer in the European Middle Ages

H Programmes and Foundations for Research Support

516 ELAN Programme for Supporting Clinical Research and Teaching
518 Johannes and Frieda Marohn-Foundation
519 Foundations for Research Support

I Academic Societies

521 Medical Society Erlangen
522 Society of Physics and Medicine Erlangen

J Degrees at the Faculty of Medicine

523 Medicine and Dentistry
524 Degree Program in Molecular Medicine

Die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg steht vor großen Herausforderungen. Während die finanzielle Ausstattung durch den Staatshaushalt jetzt auch in Bayern zurückgeht, bleibt die Zahl der Studierenden nach wie vor auf einem hohen Niveau bzw. steigt durch die Einrichtung des neuen Studiengangs Molekulare Medizin noch an. Gleichzeitig muss die Fakultät den erreichten hohen Qualitätsstandard in Forschung und Lehre bei stärker werdender nationaler und internationaler Kompetition verteidigen. Dies wird ihr nur gelingen, wenn sie auch weiterhin an der Schärfung ihres Profils arbeitet und die verfügbaren Ressourcen noch leistungsorientierter einsetzt als bisher. Die Medizinische Fakultät hat in den zurückliegenden zwei Jahrzehnten ihre Forschungsschwerpunkte systematisch auf- und ausgebaut, vor allem durch die Einrichtung **fächerübergreifender Forschungsverbünde**, wie sieben bzw. acht Sonderforschungsbereiche, einem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), sechs Graduiertenkollegs, DFG-Forschergruppen und einer Reihe weiterer nationaler und internationaler Drittmittelverbünde. Die erfolgreiche Kooperation zwischen klinischen Arbeitsgruppen und Wissenschaftlern aus den vorklinischen und klinisch-theoretischen Instituten spielt dabei an der Medizinischen Fakultät eine besondere Rolle. Die aktuelle und künftige Forschungsarbeit der Medizinischen Fakultät gliedert sich in die folgenden Schwerpunkte:

1 **Tumorforschung**

2 **Infektions- und Entzündungsforschung, Immunologie und Transplantationsmedizin**

3 **Neurowissenschaften: Schmerz- und Glaukomforschung**

4 **Herz-, Kreislauf- und Nierenforschung**

5 **Medizintechnik, insbesondere Bildgebung**

6 **Genetik und Genomik**

Insgesamt wurden von den Forschungsschwerpunkten und von weiteren Einzelprojekten im Jahr 2002 mehr als 30 Millionen € Drittmittel eingeworben. In der neuesten bundesweiten DFG-Rankingliste wird die Erlanger Medizinische Fakultät im Bereich DFG-Bewilligungen von 1999 bis 2001 im Fachgebiet Medizin auf Rang 4 gelistet, obwohl die Zahl an Professoren und die sonstige wissenschaftliche Personalausstattung im nationalen Vergleich eher unterdurchschnittlich sind.

I. Weiterentwicklung in der Forschung

Eine lange Tradition hat der Schwerpunkt **Tumorforschung**. Nicht nur der erste Sonderforschungsbereich der Medizinischen Fakultät (SFB 118, *Methodenforschung zur Früherkennung des Krebses*) lag in diesem Bereich. Das Kooperationsmodell zwischen chirurgischen und konservativen Fächern, einschließlich der Pathologie, hat international hohes Ansehen erreicht. Für kolorektale Karzinome, Mammakarzinom, Karzinome im Kopf-Hals-Bereich, Blasenkarzinom und Hypophysenadenome wurden neue Diagnose- und Therapieverfahren implementiert, herkömmliche Verfahren durch neue Qualitätsstandards auf ein hohes Versorgungsniveau gebracht und mit Hilfe von nationalen Studienprotokollen verbreitet. Beispielsweise wurde gerade eine nationale Studie zur adjuvanten Therapie des Rektum-Karzinoms abgeschlossen, deren Ergebnisse bereits weltweit die Therapie des Enddarmkrebses verbessert haben. Der Schwerpunkt bezieht seine Dynamik aus der BMBF-Förderung im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzwerkes (NGFN), dem SFB 466 *Lymphoproliferation und virale Immundefizienz*, den Forschergruppen der Wilhelm-Sander-Therapieeinheit *Hochrisikomalignome bei kindlichen und erwachsenen Patienten*, dem Tumorzentrum der Region Erlangen-Nürnberg sowie dem Epidemiologischen Krebsregister Bayern, das seinen Sitz in Erlangen hat. Der Schwerpunkt Tumorforschung umfasst im Jahr 2003 nicht weniger als 45 Drittmittelgeförderte Einzelprojekte. Der Forschungsschwerpunkt wurde durch eine Lehrstuhl-Umwidmung und erfolgreiche Neuberufungen in den letzten Jahren signifikant verstärkt.

Der Iststand zeigt, dass der Forschungsschwerpunkt Tumorforschung einen großen Umfang der Forschungstätigkeit der Medizinischen Fakultät integriert. Der Schwerpunkt bietet damit besonders günstige Voraussetzungen für den Ausbau und die Intensivierung klinikbezogener Forschung mit einer engen Interaktion von theoretischen und klinischen Einrichtungen sowie einer raschen Umsetzung von Grundlagenerkenntnissen in die klinische Anwendung. Aktuelle Forschungsförderungsprogramme, wie das NGFN, belegen, dass ein Zusammenwirken von tumorbiologischer und klinisch-onkologischer Expertise zukünftig ein wesentliches Auswahlkriterium für Schwerpunktförderung an Medizinischen Fakultäten in Deutschland sein wird. Der Forschungsschwerpunkt Tumorforschung bietet auch ausgezeichnete Vernetzungsmöglichkeiten mit anderen Schwerpunkten der Medizinischen Fakultät. So zeigt das CancerNet die hohe Bedeutung von funktioneller Genomik für die onkologische Forschung und damit Möglichkeiten, die Onkologie mit den zukunftsträchtigen Methoden der funktionellen Genomik erfolgreich zu verzahnen. Tumoren sind weiterhin ein wichtiges Einsatzgebiet der Immuntherapie, wodurch sich Verbindungen zu dem Teilforschungsschwerpunkt Immunologie ergeben. Auch die Anknüpfungspunkte zur Medizintechnik sind durch bildgebende Verfahren, Computer-assistierte Chirurgie und den verschiedenen Methoden des Organersatzes offensichtlich.

Insgesamt wird es auch in Zukunft für eine erfolgreiche onkologische Forschung darauf ankommen, den Bezug und die Relevanz tumorbiologischer Erkenntnisse für die humane Tumorerkrankung und den Patienten aufzuzeigen. Dies wird eine enge und wirksame Kooperation zwischen Grundlagenforschung und Klinik erfordern, wofür auf Fakultätsebene die notwendigen Strukturen zu schaffen sind. Ein erster zukunftsweisender Anfang ist mit der Einrichtung des klinischen Ethikkomitees gemacht worden.

The Medical Faculty of the university Erlangen-Nürnberg has major challenges to face. Whereas the finance provided through the government budget is on the decline in Bavaria too, the number of students continues to remain as high as before. At the same time the Faculty has to defend its high standards of quality in research and teaching in the face of growing competition at national and international level. This will only succeed if the Faculty works on honing its profile and uses its available resources in an even more performance-orientated way than to date. In the past two decades the Medical Faculty of the university Erlangen-Nürnberg has systematically intensified and expanded the focal points of its research. This was mainly achieved through the creation of **interdisciplinary research groups** as well as seven collaborative research centres, an interdisciplinary centre for clinical research, six postgraduate programmes, DFG Research groups and a number of externally funded research groups. The successful cooperation between working groups and scientists from pre-clinical and clinical/theoretical institutes plays an important role in the Medical Faculty. The focal points of current and future research at the Medical Faculty are as follows:

1 **Tumor research**

2 **Infection- and inflammation research, immunology and transplant medicine**

3 **Neuroscience and glaucoma research**

4 **Cardiac, circulation and renal research**

5 **Medical technology, especially image reproduction**

6 **Genetics and genomics**

The focal points of research and further individual projects attracted a total of €30m in external funding in 2002. Even though in a national comparison the number of professors and other academic staff is below average, the Erlangen Medical Faculty was ranked 4th in the latest DFG national ranking list for DFG grants from 1999 –2001.

I. Further Development in Research

The focal point **tumor research** has a long tradition. Not only was this the focus of the first collaborative research centre at the Medical Faculty (SFB 118, *Method research into the early detection of cancer*). This model of cooperation between surgical and conservative subjects, including pathology has won international acclaim. New diagnostic and treatment procedures were implemented for colorectal carcinomas, carcinomas of the breast, head and throat, bladder carcinomas and pituitary adenoma, using new quality standards, traditional procedures were raised to a high level of care and propagated by means of national study protocols. For example, a national study of the adjuvant therapy of cancer of the rectum was completed. The results have already helped to improve the treatment of rectal cancer worldwide. The focal point of research draws its dynamism from BMBF support within the framework of the National Genome Research Network (NGFN), the SFB 466 *Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency*, the research groups of the Wilhelm-Sander-Therapy Unit *High Risk Malignant Tumors in Juvenile and Adult Patients*, the Erlangen-Nürnberg regional Tumor Centre, as well as the Bavarian Epidemiological Cancer Register which is based in Erlangen. In 2003 the focal point tumor research comprises no less than 45 externally funded individual projects. This focal point of research has been significantly strengthened by the re-allocation of a Chair and successful new appointments in recent years.

The de facto situation shows that tumor research as a focal point of research has integrated many of the research activities at the medical faculty. This focal point therefore offers excellent opportunities for the expansion and intensification of clinic-based research with close interaction between theoretical and clinical institutions as well as the speedy translation of fundamental knowledge into clinical applications. Current research sponsorship programmes such as the NFGN prove that the interaction between tumor-biological and clinical-oncological expertise will in future be an essential selection criterion for research sponsoring at the Medical Faculty. The research focal point tumor research also offers excellent networking opportunities with other focal points at the Medical Faculty. Take CancerNet which illustrates how highly significant functional genomics is for oncological research, and further the possibilities of successfully linking oncology with the forward-looking methods of functional genomics. Tumors continue to be an important field for the implementation of immunotherapy, which creates links to the focal point immunology. Image formation procedures, computer-assisted surgery and the various methods of organ replacement medical technology also make apparent the links with medical technology.

All in all, successful oncological research will in the future continue to be dependent on demonstrating the relevance of tumor biological knowledge for tumor disease and the patient. This will require close and effective cooperation between fundamental research and clinic, whereby the necessary structures must be created at faculty level. A first forward-looking step has been taken with the setting up of a clinical ethics committee.

Infection and Inflammation research, immunology and transplant medicine constitute an outstanding and widely networked focal point of research at the Medical Faculty and include clinical immunology and autoimmunity research and numerous aspects of infection biology. The SFB 263 *Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation and Autoimmunity* had a pioneering function and in subsequent years gave rise to the Interdisciplinary Centre for Clinical Research (IZKF) under the theme *Inflammation Processes – Genesis, Diagnostics and Therapy.* The IZKF has brought together more than 30 research groups from clinical and experimental med-

Infektions- und Entzündungsforschung, Immunologie und Transplantationsmedizin ist ein breit vernetzter herausragender Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Fakultät, der sich auch auf die klinische Immunologie mit Autoimmunitätsforschung und zahlreiche Aspekte der Infektionsbiologie erstreckt. Der SFB 263 *Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität* hatte eine Pionierfunktion. In den Folgejahren entwickelte sich daraus das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) unter dem Thema *Entzündungsprozesse – Genese, Diagnostik und Therapie*. Das IZKF hat mehr als 30 Forschergruppen aus der klinischen und der experimentellen Medizin zusammengeführt, die sich mit mikrobiellen Erregern und entzündlichen Erkrankungen, mit akuten und chronischen Entzündungsprozessen des Gefäßsystems, mit der Therapie entzündlicher Erkrankungen sowie der Arthrose befassen. Ferner entwickelten sich der SFB 466 *Lymphoproliferation und Virale Immundefizienz* und drei Graduiertenkollegs (*Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität; Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation; Protein-Protein Interaktionen*). Es wurde weiterhin ein interdisziplinäres Rheumazentrum aufgebaut, welches modellhaft patientennahe Forschung und optimale Versorgung gewährleistet. Ein umfangreiches Leitprojekt des BMBF zur Thematik *Diagnose und Therapie der Osteoarthrose mit Mitteln der molekularen Medizin* trägt zu diesem Schwerpunkt bei. Virologische Infektionsforschung wird durch das Nationale Referenzzentrum für Retroviren, eine Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz, und einen Forschungsknoten des BMBF-Netzwerkes zur Hepatitisforschung getragen. Die entzündlichen Erkrankungen der Leber, des Darmes sowie des Gefäßsystems bzw. Endothels stellen Bereiche dar, die im Rahmen dieses Schwerpunktes mit Erfolg studiert werden. Die Pathogenese- und Therapieforschung hat dabei einen großen Stellenwert und es zeigen sich bereits Ansatzpunkte zu innovativen Therapien durch Modulation der Immunantwort. Mit der Gründung des Transplantationszentrums, in dem operative und konservative Kliniken sowie an der Transplantation beteiligte theoretische Institute organisiert sind, hat sich die Fakultät vorgenommen, die Transplantationsmedizin zu stärken. Dies fand Ausdruck in der Schaffung eines Lehrstuhls für Herzchirurgie unter Einführung der allogenen Herztransplantation und der Einrichtung eines Extraordinariats für Transplantationsmedizin mit Schwerpunkt Leber- und Pankreastransplantation.

Die besondere Stärke der Erlanger Medizinischen Fakultät in diesem Bereich stellt auch eine wesentliche Chance für eine erfolgreiche weitere Entwicklung dar. Die Grundlagenforschung zur Regulation der Immunantwort und der Pathogen-Erkennung bei Infektionen mit bestimmten Parasiten, Pilzen und Bakterien soll zu neuen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen führen. Ein längerfristiges Ziel dieser Arbeiten ist die Entwicklung von Alternativen zu Antibiotika durch Inhibition bakterieller Virulenzfaktoren. Die Entwicklung von neuen Impfstrategien gegen Infektionserkrankungen wird ein weiterer Fokus sein. Die virologische Forschung befasst sich vorrangig mit den Grundlagen von Immundefizienz und AIDS. Die Forschungsarbeiten zeigen hier neue therapeutische Wege auf, die den ersten Niederschlag in einer therapeutischen Vakzinestudie gefunden haben. Grundlagen für neue diagnostische Tests wurden erarbeitet und zum Teil in die klinische Praxis eingeführt. Weitere Bereiche untersuchen die molekulare Pathogenese und Therapie von durch das menschliche Cytomegalovirus induzierten Erkrankungen, sowie die Entwicklung innovativer Vektorsysteme für die Gentherapie entzündlicher Erkrankungen.

Die renommierte Forschung auf dem Gebiete der Rheumatologie wird verstärkt darauf achten, dass entzündliche Gelenkserkrankungen und Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formenkreises polygen prädisponiert sind und sich durch große interindividuelle Verlaufsvariabilitäten auszeichnen, die bislang nicht vorhersehbar sind und daher in die Therapieplanung nicht einfließen können. Ziel bis 2010 ist daher die Erarbeitung verbesserter diagnostischer Laborparameter durch (pharmako-) genetische Untersuchungen. Dies erfordert die Sammlung klinisch gut dokumentierter Patientenkohorten zusammen mit dem Aufbau entsprechender Biomaterialbanken und das verstärkte Einbringen in lokale und überregionale Forschungsverbünde. Auf dem Gebiet der Therapieentwicklung sollen vorhandene therapeutische Strategien an Mausmodellen präklinisch und später klinisch erprobt werden. Zudem sollen therapeutische Ansätze durch Analyse von sog. agonistischen Autoantikörpern erforscht und als Fernziel über die Identifikation pathogenetisch relevanter Schlüsselgene entwickelt werden. Dies trifft auch für das Gebiet der degenerativen Gelenkserkrankungen / Arthritis / Arthrose zu. Die Untersuchung der durch Druckbelastung in Knorpelzellen induzierten Änderung der Genexpression sollte zu neuen therapeutischen Targets führen.

Auf der Grundlage der großen immunologischen Expertise vor Ort ergibt sich als ein neuer, integrativer Teilschwerpunkt die Entwicklung von Strategien der Immunintervention und deren Umsetzung in die therapeutische Anwendung. Eine Initiative zu einem SFB *Immunintervention* wurde am 5. März 2004 von den Gutachtern der DFG zur Förderung vorgeschlagen. Fernziel bzw. Vision ist die Entwicklung von spezifischen Impfungen nicht nur gegen Tumoren und Infektionen wie HIV, sondern auch zur Behandlung von Allergien und Autoimmunerkrankungen.

Angesichts der finanziellen Restriktionen bei steigenden Kosten ist eine strikte Fokussierung und interne Kompetition unabdingbar. Nur so können Mittel frei gemacht werden, um ein klinisches Studienzentrum sowie Core Facilities (Genomics, Proteomics, Bioinformatik, High-Speed Zellsortiereinheiten, Peptide-libraries etc.) zu schaffen. Erforderlich ist auch das durchgeplante Verfügungsgebäude für klinische Forschung inkl. GMP-Einheit, für welches der Bauantrag im Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst seit dem Jahr 2003 vorliegt. Ohne diese Basis können - insbesondere auch in Anbetracht der strengen regulatorischen EU-Bestimmungen ab Mitte 2004 - Konzepte der Gen- oder Zelltherapie nicht in die Klinik überführt werden. Zudem sollen auch Strukturen geschaffen werden, die eine verstärkte Einwerbung von Fördermitteln der EU und auch aus den USA erlauben.

Die Entwicklung des Schwerpunktes **Neurowissenschaften (Schmerz- und Glaukomforschung)** baut auf einer langen Tradition auf. So wurde vor 120 Jahren das erste synthetische Arzneimittel der Welt, das Schmerzmittel Phenazon (Antipyrin), in Erlangen entdeckt. Durch eine Reihe von Neuberufungen in den letzten Jahrzehnten erhielten die Neurowissenschaften neuen Auftrieb. Sie führten zur

icine who are researching microbial pathogens and inflammatory diseases, acute and chronic inflammation processes in the vascular system, the therapy of inflammatory diseases as well as osteoarthritis. Furthermore, the SFB 466 and three postgraduate programmes were developed (*Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation and Autoimmunity; Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation; Protein-Protein Interactions in Signalling).* In addition, an interdisciplinary rheumatism centre was set up which ensures exemplary patient-based research and optimal care. An extensive BMBF pilot project on the subject of *Diagnosis and Therapy in Osteoarthrosis by means of molecular medicine* contributes to this focal point. Research into virological infection is supported by the National Reference Centre for Retroviruses, which comes under the Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz, and a research hub of the BMBF network on hepatitis research. The inflammatory diseases of the liver, bowel and vascular system or endothelium are areas which are being studied with success within this focal point of research. Pathogenesis and therapy research are of great importance in this field and there are already the first signs of innovative therapy methods based on the modulation the immune response. With the foundation of the Transplant Centre in which the surgical and conservative clinics as well as the theoretical institutes participating in transplants are involved, the Medical Faculty set itself the goal of boosting transplant medicine. One expression of this was the creation of a Chair of Cardiac Surgery and the associated allogenic heart transplant procedures and the establishing of an associate professorship in transplant medicine with an emphasis on liver and pancreas transplants.

This is a particular strong point of the Medical Faculty, which bodes well for future successful development. The fundamental research into the regulating of the immune response and the pathogenic recognition of infections caused by certain parasites, fungi and bacteria is hoped to lead to new diagnostic and therapeutic insights. One long-term goal of this work is to develop alternatives to antibiotics by inhibiting bacterial virulence factors. The development of new vaccine strategies against infectious diseases will be another focal point. The virological research concentrates mainly on the fundamentals of immune deficiency and AIDS. This research work reveals new treatments, which have found first expression in a therapeutic vaccine study. The groundwork for new diagnostic tests has been completed and in part introduced into clinical practice. Other research is investigating molecular pathogenesis and the therapy of diseases induced by the human cyto-megalovirus as well as the development of innovative vector systems for gene therapy in inflammatory diseases.

The renowned research in the field of rheumatology will direct its attention more intensely to the polygenically predisposed nature of inflammatory diseases of the joints and to the fact that they are characterised by variabilites in how the disease progresses in individual to individual which as yet are not foreseeable and therefore cannot enter into therapy planning. Therefore, the aim by 2010 is to have developed better diagnostic laboratory parameters through (pharmaco) genetic studies. This will require the collecting of clinically well documented patient cohorts in conjunction with the setting up of biomaterial banks and an increased involvement of local and national research groups. In the field of therapy development, existing therapeutic strategies are to be tested on mice models in the pre-clinical and later clinical phases. Moreover, basic therapeutic approaches are to be tested by analysing so-called agonistic auto-antibodies and, as a long-term objective, developed by identifying pathogenetically relevant key genes. This also applies to the field of degenerative diseases of the joints/osteoarthritis. The study of the alteration in gene expression induced by pressure load in cartilage cells should lead to new therapeutic targets.

Building on the great immunological expertise at the university, the development of strategies of immunointervention and their therapeutic application presents itself as a new integrative focal point. An initiative to start a SFB on *Immunointervention* was recommended by the experts for sponsorship by the DFG (the German Research Society) on 5th March 2004. The long-term objective or vision is the development of specific vaccines not only for tumors and infections such as HIV, but also for the treatment of allergies and autoimmune diseases. In the face of financial restrictions and rising costs, a clearly defined focus and internal competition are indispensable. This is the only way to free up resources to create a clinical study centre and core facilities (genomics, proteomics, bioinformatics, high speed cell sorting units, peptide–libraries etc.). A further necessity is the planned facility for clinical research including a GMP unit. It will not be possible to transfer concepts of gene therapy and cell therapy to the clinic if these foundations are not laid – especially given the strict regulatory EU regulations as of the middle of 2004. In addition, structures are to be created which will permit an increase in external funding from the EU and the USA as well.

The development of the focal point of research **neurological sciences and glaucoma research** is based on a long tradition.120 years ago the first synthetic drug in the world, the painkiller Phenazon(Antipyrin) was discovered in Erlangen. The neurological sciences have drawn new impetus from a series of new appointments to chairs over the last few decades. These led to the setting up of the SFB 353 *Pathology of Pain Development and Processing* and the associated post graduate programme *Pathology of Initiation, processing and Handling of Pain* as well as SFB 539 *Glaucomas including Pseudoexfoliation Syndrome.* These have given rise to internationally visible research groups which distinguish themselves by their closely interwoven clinical and experimental approaches and which have in the meantime come to be regarded as Erlangen's unique selling point/proposition. Within these collaborative research groups there is communication and cooperation not only between experimental and clinical institutions but also between the Medical and the Natural Sciences Faculty: Such interdisciplinary co-operations were also to be found in the project section SFB 473 *Factors of Transcription*, and in the postgraduate programme *Protein-Protein-interactions in Signal Ttransduction* and the Bavarian Research Group *Prions* (FORPRION*).* These successful collaborations are complemented by a number of new collaborative research groups:

- The participation of the Erlangen groups in the DFG focal point programme *Molecular Physiology of Synaptic Interactions*

Gründung des SFB 353 *Pathologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung* und dem assoziierten Graduiertenkolleg *Pathologie der Schmerzentstehung und Schmerzbekämpfung* sowie des SFB 539 *Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom.* Durch sie sind national und international sichtbare Forschungsverbünde entstanden, die sich durch eine enge Verzahnung klinischer und experimenteller Ansätze auszeichnen und inzwischen als Alleinstellungsmerkmale von Erlangen gelten. In diesen Sonderforschungsbereichen kommunizieren und kooperieren nicht nur experimentelle und klinische Institutionen, sondern auch Institute der Medizinischen mit denjenigen der Naturwissenschaftlichen Fakultät. Derartige interdisziplinäre Kooperationen ergaben sich auch in Teilprojekten des SFB 473 *Schaltvorgänge der Transkription* und des Graduiertenkollegs *Protein-Protein-Interaktionen in der Signaltransduktion* sowie im Rahmen des Bayerischen Forschungsverbundes *Prionen* (FORPRION). Diese erfolgreichen Kollaborationen werden durch eine Reihe von neuen Forschungsverbünden ergänzt:

- die Teilnahme von Erlanger Gruppen am Schwerpunktprogramm der DFG „Molekulare Physiologie der synaptischen Interaktionen"
- die Entwicklung von nichtinvasiven Verfahren zum funktionellen Imaging von Prozessen des Nervensystems (core unit im IZKF)
- DNA-Chipeinheit mit hochauflösender Chromatographie und Massenspektrometrie zur Unterstützung der Entwicklung von Mäusen mit neuronalen Mutationen und ihrer funktionellen Analyse.

Unterstützt wird diese Entwicklung durch die Berufung von neurobiologisch orientierten Forschern auf die Lehrstühle für Anästhesiologie, Biochemie, Neuropathologie und Psychiatrie. Eine weitere Verstärkung wird durch anstehende Berufungen erwartet.

Eingebettet sind die neurowissenschaftlichen Aktivitäten der Erlanger Fakultät in ein klinisches Umfeld der Maximalversorgung im Kopfklinikum, das neben einer breiten medizinischen Grundversorgung international sichtbare diagnostische und therapeutische Schwerpunkte anbietet. So zählen Glaukome und Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes, die neurodegenerativen, neurovaskulären, neuroonkologischen, neuroendokrinologischen Krankheiten (Hypophysentumoren), Schmerzkrankheiten (Zentrum für interdisziplinäre Schmerztherapie ZIST) und Epilepsien (Zentrum Epilepsie Erlangen ZEE) zu den in der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg in besonders hoher Intensität und Qualität klinisch versorgten und beforschten Krankheitsgruppen. Ergänzt werden diese kollaborativen Forschungsaktivitäten durch angewandte wissenschaftliche Vorhaben des vom BMBF geförderten Interdisziplinären Zentrums für Public Health, das sich mit der Forschung zur Gesundheitsförderung und Prävention von Krankheiten sowie zum Gesundheitswesen befasst. Durch begleitende neurowissenschaftliche Wahlfächer in den Studiengängen Medizin und Molekulare Medizin sowie Kursangebote für Naturwissenschaftler stehen diese innovativen Forschungsschwerpunkte der vertieften Ausbildung und der gezielten Nachwuchsförderung offen.

Aufbauend auf ihren bereits erfolgreich etablierten, z. T. neu eingerichteten Forschungs- und Versorgungsstrukturen, strebt die Medizinische Fakultät eine weitere konzeptionelle und methodische Fokussierung ihrer neurowissenschaftlichen Arbeitsrichtungen an. Hieraus entwickeln sich zurzeit:

- Eine klinische Forschergruppe der DFG zum Thema *Schmerz und Hyperalgesie.* Sie dient dem Wissenschaftstransfer aus der Forschung in die Therapie und der wissenschaftlichen Analyse des therapeutischen Werts. In ihr werden zahlreiche Forschungsansätze des im Jahre 2003 ausgelaufenen SFBs 353 fortgesetzt.
- Eine neue SFB-Initiative zum Thema: *Bildgebung für die Medizin.* In ihr werden zahlreiche neurobiologische, neurodiagnostische und neurotherapeutische Projekte enthalten sein. Sie betreffen das funktionelle „Imaging" in der Schmerzforschung, die intraoperative Bildgebung in der Neurochirurgie genauso wie bildgebungsunterstützte Therapie neurologischer Krankheiten.
- Eine Arbeitsgruppe *Funktionelle Genomik der Signaltransduktion und Pathogenese von Krankheiten des Nervensystems.* Die Zahl der Krankheiten, deren Ursache molekulargenetisch definiert werden kann, nimmt ständig zu. Diese wird mit dem Vordringen von DNA-Diagnostik, Proteinexpression und Zelltherapie langfristig auch die allgemeine Versorgungsmedizin nachhaltig prägen. Das methodische Repertoire der Bioanalytik konnte durch hochauflösende Verfahren der Nukleinsäure- und Proteinanalyse grundlegend erweitert werden. Es wird erwartet, dass die Übertragung dieser Verfahren in klinische Anwendungen ein besseres Verständnis von pathologischen Zuständen und neue Therapiemöglichkeiten ergibt. Ein methodischer Schwerpunkt soll auf neuen Verfahren der Neuroproteom-Analytik liegen.

Von Anfang an ist in den neuen Forschungsverbünden eine intensive Vernetzung von Grundlagen- und Klinischer Forschung vorgesehen. Die Grundlagenprojekte zur Ontogenese, Strukturbildung und Signaltransduktion des Nervensystems und des Auges werden die klinischen Forschungsschwerpunkte Glaukome, Schmerz, Neurodegeneration, Demenzen, Epilepsie, Neuroonkologie und Neuroendokrinologie stärken. Umgekehrt werden die klinischen Schwerpunkte neue wissenschaftliche Ansätze der experimentellen Forschung anregen und ermöglichen.

Das klinisch relevante Gebiet der **Herz-, Kreislauf- und Nierenforschung** hat seit einigen Jahren durch den SFB 423 *Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen* sowie ein zugeordnetes Graduiertenkolleg *Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren* und eine klinische DFG-Forschergruppe *Endorganschäden bei arterieller Hypertonie* einen Schwerpunkt erhalten, welcher mehrere Kliniken mit Instituten der experimentellen Medizin vernetzt. Ausdruck dieser Schwerpunktbildung ist, dass in den letzten Jahren Lehrstühle gezielt mit nephrologischer Ausrichtung besetzt wurden. Zu diesem Schwerpunktbereich trägt auch das angegliederte Institut für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen sowie das Erlanger Schlaganfallregister bei. Der Forschungsschwerpunkt zeichnet sich einerseits durch eine breite Methodenvielfalt in der Grundlagenforschung aus, andererseits durch

- The development of non-invasive procedures for functional imaging of processes in the nervous system (core unit in the IZKF)
- DNA-chip unit with high-resolution chromatography and mass spectometers to support the development of mice with neuronal mutations and their functional analysis

These advances are supported by the appointment of researchers with a neurobiological orientation to the chairs of anaesthesiology, biochemistry, neuropathology and psychiatry. A further boost is expected from outstanding appointments.

The neurological activities at the Erlangen faculty are embedded in a clinical environment of the highest care in the Kopfklink (Head clinic). Apart from a broad spectrum of medical care the clinic provides internationally visible diagnostic and therapeutic focal points. Glaucoma and diseases of the anterior eye segment, neurodegenerative, neurovascular, neuro-oncological, neuroendocrinological diseases, the pain diseases (Centre for interdisciplinary Pain Therapy ZIST) and Epilepsy (Erlangen Epilepsy Centre ZEE) belong to the groups of diseases, which receive the highest quality care and are studied with the greatest intensity at the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg. Thanks to neurological electives in the medical and molecular medicine courses of study as well as the range of courses for scientists, innovative focal points of research are accessible for training and promoting up and coming students.

Supported by its successfully established and its at present newly established research and care structures, the Medical Faculty is striving to direct its neurologically based work towards a conceptional and methodological focus. This has given rise to the following present developments:

- A clinical DFG research group on the subject *Pain and Hyperalgesia.* This serves the transfer of science from research to therapy and the scientific analysis of the therapeutic value. This group will carry on the initial research of the SFB 353 which came to end in 2003.
- A new SFB initiative on the subject *Imaging Procedures in Medicine*. It will comprise numerous neurobilogical, neurodiagnostic and neurotherapeutic projects. Their focus will be functional "Imaging" in pain research, intra-operative imaging in neurosurgery as well as imaging assisted therapy in neurological diseases.
- The working group *Functional Genomics of Signal Transduction and Pathogenesis of the Nervous System.* The number of diseases where the cause can be defined molecular-genetically is increasing steadily. This, with the advances in DNA diagnostics, protein expression and cell therapy, will leave its long-term mark on general medicine and care. The fundamental expansion of the methodological repertoire of bioanalysis could be brought about by high-resolution procedures for nucleic acid – and protein analysis. A transfer of these procedures and paradigms to clinical practice is expected to promote a better understanding of pathological conditions and therapeutic options. New procedures for neuro-proteom analysis are to become a methodological focal point.

The intensive networking of basic and clinical research in the new collaborative research groups is envisaged right from the beginning. The basic projects on ontogeny, structure formation and signal transduction of the nervous system and the eye will intensify and develop the focal points of clinical research in the fields of glaucoma, pain, neurodegeneration, dementia, epileptology, neuro-oncology and neuroendrocrinology. Conversely the clinical research focal points will stimulate and enable new scientific impulses in experimental research.

The clinically relevant field of **heart-, circulation- and kidney research** has for years been a focal point which integrated and linked several clinics with institutes of experimental medicine thanks to the SFB 423 *Renal Injuries: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms* and the postgraduate programme *Vascular Injury in Heart and Kidneys* and a DFG clinical research group *Target Organ Damage in Hypertension.* That the appointments to Chairs in recent years had a specifically nephrological emphasis is an indication of the concentration on this focal point. The affiliated Institute of Preventative Medicine in kidney-, hypertension- and heart diseases as well as the Erlangen Stroke Register contribute to this focal area of research, which distinguishes itself on the one hand through the wide variety of methods applied in fundamental research, on the other hand through sustained commitment to high-ranking clinical research projects. The challenge of the coming years lies in the successful continuation of and extension of the existing integrated research groups. The three existing integrated research groups have in this respect considerable potential for development:

- The SFB 423 *Renal injuries: Pathogenesis and regenerative mechanisms* is the only SFB on kidneys in Germany. With its ties to the Nürnberg clinic this is valuable for the networking of the Erlangen research sites. This SFB has a special national value because of the clinical and health political relevance of kidney diseases. The SFB's main research goal is to discover more about the complex mechanisms that harm but also regenerate kidney tissue. This knowledge should achieve a better understanding of eticlogy, pathogenesis, progress or a cure of specific kidney diseases as well as lead to the development of new therapeutic and diagnostic methods for kidney diseases. The SFB has important thematic links to other research focal points such as the immunological research and transplant medicine.
- The clinical research group KFG 106: *Target organ damage in hypertension* is researching the pathogenetic importance of non-hemodynamic (humoral, neuronal, genetic and inflammatory) mechanisms for damage to end organs caused by vascular hypertension. A part of the structure required for the founding of the KFG is the creation of a clinical research center (CRC) and the

ein nachhaltiges Engagement in hochrangigen klinischen Forschungsprojekten. Die Herausforderung der kommenden Jahre besteht in der erfolgreichen Fortschreibung und dem Ausbau der bestehenden Forschungsverbünde. Die drei derzeit bestehenden Forschungsverbünde bieten diesbezüglich ein erhebliches Entwicklungspotential:

- Der SFB 423: Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen ist der einzige SFB auf dem Gebiet der Nierenforschung in Deutschland, er trägt auch durch die Verknüpfung zum Klinikum Nürnberg zur Vernetzung der Erlanger Forschungslandschaft bei. Angesichts der klinischen und gesundheitspolitischen Relevanz von Nierenerkrankungen kommt ihm eine besondere überregionale Bedeutung zu. Das wesentliche Forschungsziel des SFBs ist es neue Erkenntnisse über die komplexen Mechanismen der Schädigung und Regeneration des Nierengewebes zu erarbeiten. Hiermit soll ein besseres Verständnis der Ätiologie, Pathogenese und Progredienz bzw. Ausheilung bestimmter Nierenerkrankungen erreicht werden, was zur Entwicklung neuer Ansätze für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Nierenerkrankungen führen soll. Der SFB hat wesentliche thematische Verknüpfungen zu anderen Forschungsschwerpunkten der Fakultät, wie der immunologischen Forschung und der Transplantationsmedizin.

- Die Klinische Forschergruppe KFG 106: Endorganschäden bei arterieller Hypertonie untersucht die pathogenetische Bedeutung von nicht-hämodynamischen (humoralen, neuronalen, genetischen und inflammatorischen) Mechanismen für Endorganschäden bei Hypertonie. Zu den strukturbildenden Maßnahmen zur Förderung der KFG gehören die Schaffung einer klinischen Forschungsstation (CRC) und die Einrichtung eines Extraordinariats zur Leitung der KFG. Hierdurch trägt die KFG dem Ziel der DFG Rechnung, patientennahe klinische Forschung im Umfeld experimenteller und klinisch krankheitsnaher Forschung zu realisieren.

- Das Graduiertenkolleg GRK 750: Vaskuläre Schäden an Herz und Niere untersucht in einem interdisziplinären Verbund die Bedeutung der Schädigung der Blutgefäße für die Pathogenese von Herz- und Nierenerkrankungen. Durch die thematische Nähe zum SFB 423 und der KFG 106 wird die qualifizierte Nachwuchsförderung mit den Zielen dieser Forschungsverbünde verknüpft.

Zwischen diesen Forschungsverbünden gibt es diverse Vernetzungen und rege Interaktion. Dabei ist ein verbindendes thematisches Interesse insbesondere auch die arterielle Hypertonie, da die Erforschung der Ursachen, Folgen und Prävention des Bluthochdrucks in allen Bereichen des Forschungsschwerpunktes Herz-Kreislauf-Niere von großer Bedeutung ist. Die Niere spielt dabei nicht nur eine zentrale Rolle bei der Hochdruckentstehung sondern ist neben dem Herz-Kreislaufsystem auch selbst eines der durch die Folgeschäden der arteriellen Hypertonie betroffenen Organe. Auch die Erforschung der molekularen Mechanismen der hypoxischen Gewebeschädigung und Angiogenese sowie der Herzinsuffizienz ist ein neuer und zukunftsweisender Aspekt, wobei sich hier auch ausgezeichnete Vernetzungsmöglichkeiten mit den Forschungsschwerpunkten der Tumor- und Entzündungsforschung anbieten. Ein weiterer Aspekt ist die Wechselwirkung zwischen Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen. Das hohe kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit bereits mäßiger Niereninsuffizienz ist mittlerweile in epidemiologischen Studien gut belegt, von den Pathomechanismen her aber nur unzureichend verstanden. Hier ist ein großer Bedarf sowohl für die klinische als auch für die experimentelle Forschung. Parallel werden Anstrengungen unternommen, die Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in der Versorgungsforschung zu untersuchen (z.B. ‚t@lkingeyes'-Projekt). Mit dem Institut für Präventive Medizin (IPM) der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen ist hierfür eine separate Institution etabliert. Die gesundheitspolitisch wichtigen Aspekte der Krankheitsvorsorge, Epidemiologie und Altersmedizin werden an mehreren Instituten gefördert, wobei hier insbesondere auch der Lehrstuhl für Gerontologie und der Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin zu erwähnen sind. In diesem Zusammenhang sind auch das Interdisziplinäre Zentrum für Public Health und das in seiner Art einmalige Erlanger Schlaganfallregister zu nennen. Die arterielle Hypertonie ist bekanntlich der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall. Dadurch ergeben sich für den Forschungsschwerpunkt Herz-Kreislauf-Niere Anknüpfungspunkte mit der Neurologie und auch mit der Neurochirurgie, die Pionierarbeit geleistet hat bei der neurochirurgischen Dekompressionsbehandlung spezifisch vaskulär bedingter Hypertonieformen.

Im Zusammenhang mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen stehen auch die Arbeiten zur möglichst frühzeitigen und nichtinvasiven Darstellung atherosklerotischer Gefäßveränderungen am Herzen mit Hilfe der Elektronenstrahltomographie, der kardialen Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) und der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT). Dieses in seiner Konzentration in Erlangen wohl einzigartige Potential an Technik und Wissensstand bietet sicherlich eine wesentliche Grundlage für eine neue SFB-Initiative mit dem Arbeitstitel *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Das Vorgespräch findet voraussichtlich im Sommer 2004 statt. Die Vision sieht einerseits eine zunehmende Etablierung der nichtinvasiven Koronarangiographie anstelle der konventionellen Herzkatheteruntersuchungen und zum anderen eine verlässliche morphologische Erfassung der Koronaren Herzkrankheit bereits im asymptomatischen Stadium vor. Die klinische Relevanz dieser Ziele – auch für eine konsequente individuelle Primär- und Sekundärprävention – ist in Anbetracht der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung der Koronaren Herzkrankheit sehr hoch einzuschätzen.

Die molekularbiologische Erforschung von Entzündungsvorgängen bei der Atherosklerose, bei Klappenvitien und der Herzinsuffizienz ergeben darüber hinaus ideale Vernetzungsmöglichkeiten mit den in Erlangen bestehenden Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der entzündlichen Erkrankungen. Genetische Faktoren spielen auch für die Pathogenese von Herz-, Kreislauf- und Nierenerkrankungen eine wichtige Rolle, so dass der Forschungsschwerpunkt von den Aktivitäten der Fakultät auf dem Gebiet der Genetik und funktionellen Genomik profitiert und seinerseits zur Entwicklung dieses Forschungsbereiches beiträgt.

Der Forschungsstandort Erlangen hat, wie schon vom Wissenschaftsrat vor mehr als einem Jahrzehnt formuliert, einzigartige Chancen in der **Medizintechnik, insbesondere Bildgebung**, da einer der weltweit größten Hersteller für Medizintechnik sich mit Forschung und Entwicklung, Administration und Produktion vor Ort befindet. Hinzu kommt, dass die Hochschule eine Technische Fakultät besitzt,

establishment of an associate professorship to lead the KFG. By doing this, the KFG meets the DFG goals of realising patient-based clinical research in the sphere of experimental and clinical disease based research.

- The postgraduate programme GRK 750: *Vascular injury in heart and kidneys* researches the importance of damaged blood vessels for the pathogenesis of heart and renal disease. The thematic proximity to SFB 423 and KFG 106 integrates the highly qualified promoting of the next researcher generation with the goals of the integrated research groups.

There are a diverse number of links and plenty of interaction between these integrated research groups. Vascular hypertension especially is one thematic link for these groups because the research into the causes, consequences and prevention of high blood pressure is of great importance in all these areas of the research focal point heart, circulation and kidney. The kidney is not only pivotal in initiating high blood pressure; it is also one of the organs besides the cardiovascular system that are harmed by vascular hypertension. The research into molecular mechanisms of hypertoxic injury to tissue and angiogenesis as well as heart failure are new forward looking areas that have good potentialities for links with the research focal points of tumor and inflammation research. Another area is the interaction of kidney failure and cardio vascular diseases. The high cardiovascular risk in patients with moderate kidney failures has been shown to quite some extent in epidemicalogical studies, but the pathomechanisms are hardly understood. There is a great need for both clinical and experimental research in this area. Parallel work has been started on the realisation of the new scientific results in the health management research (i.e. t@lking eyes project). A separate institute for this, the Institute of Preventive Medicine (IPM) in kidney, hypertension and heart diseases has been established. The important health policy aspects of preventative healthcare, epidemiology and age-related medicine are supported by several institutes on these topics; the chair of gerontology, the chair of occupational and social medicine should be mentioned in this context. In this respect the interdisciplinary Centre for Public Health and the unique Erlangen Stroke register deserve special mention. Vascular hypertension is notably the most important risk factor in strokes. Thus connecting factors arise linking the research focal point heart, kidney, and circulation research with that of neurology as well as that of neurological surgery that pioneered the neuro-surgical decompression treatment for specifically vascular forms of hypertonicity.

In connection with atherosclerical vasculopathy there is the work on early and non-invasive imaging of atherosclerical changes in the vessels in the heart with the help of electron beam tomography, cardiac Multi layer computer tomography (MSCT) and the magnet resonance imaging (MRT). The concentration of technical and know-how potential in Erlangen is unique and will surely provide essential support to a new SFB initiative with the provisional title *Imaging Procedures in Medicine*. The preliminary negotiations are expected to take place in summer 2004. One element of the vision is that non-invasive coronary angiography will continue to establish itself as a replacement for the conventional cardiac catheter examination, on the other hand requires a reliable morphological record of coronary heart diseases in the asymptomatic stage. The relevance of these aims for a consistent individual primary and secondary prevention of coronary heart disease in view of the epidemological and health economics impact is exceptionally high.

The molecular biological research into the inflammation process in atherosclerosis, valvular vitia and heart failure provides ideal links with research activities in the field of infectious diseases already existing in Erlangen. Genetic factors also play an important part in pathogenesis of heart, circulation and renal diseases, for this reason the research focal point profits from faculty activities in the fields of genetics and functional genomics and for its part is able to contribute to the further development of these research areas.

The research location Erlangen has, as the Wissenschaftsrat stated more than a decade ago, unique chances in **medical technology especially in imaging** as one of the world's leading manufacturers of medical technology has located its research and development, administration and production in the region. In addition, the university has a technical faculty that is larger than any comparable institution at any of the classical universities in Germany. This unique selling point has led to Erlangen and the surrounding region being declared the *Medical Valley* of Bavaria. Thus in the past decade the Institute of Medical Physics and the Institute of Diagnostic Radiology were established. With the help of the Bavarian high-tech offensive the Central Institute of Medical Physics and Technology was founded and from March 2004 onwards it has housed the Medical Faculty's Institute of Medical Physics, the Chair of Physical -Medical Technology of the Science Faculty I and the newly formed endowed professorship in Biomedical T Technology. 2002 saw the establishment of the core unit N*on-invasive High Resolution Imaging of Small Animals* within the context of the IZKF, a research field with great prospects for the future. The cooperation and support programme between the university clinic and Siemens AG made possible the setting up of an endowed Chair of Medical Information Technology. Modern technologies for data collection and processing, imaging processes and computer-assisted surgery have developed from co-operations with industry. The focal point medical technology also manifests itself in the participation of the SFB 603 *Model-based Analysis and Visualisation of Complex Scenes and Sensor Data* as well as the postgraduate programme 244 *Three-dimensional Image Analysis and Synthesis*. The medical technology research is sponsored by the Bayerische Forschungsstiftung (Bavarian Research Foundation), for example within the framework of the group MEDBILD.

The medical faculty will further intensify its activities in the fields of medical technology and imaging processes. The individual targeted subjects are:

- Molecular and cellular imaging
- Interventional and intra-operational imaging with real-time image processing
- Clinically oriented research using morphological and biological functional imaging including small animal imaging
- Technology for imaging processing and visualising

die größer als jede andere vergleichbare Institution an einer klassischen deutschen Universität ist. Dieses Alleinstellungsmerkmal hat dazu geführt, die Region um Erlangen zum *Medical Valley* des Freistaates Bayern zu deklarieren. So wurden im zurückliegenden Jahrzehnt das Institut für Medizinische Physik und das Institut für Diagnostische Radiologie gegründet. Mit Hilfe der bayerischen High-Tech-Offensive wurde das Zentralinstitut für Medizinische Physik und Technik errichtet, in dem seit März 2004 das Institut für Medizinische Physik der Medizinischen Fakultät und der Lehrstuhl für Physikalisch-Medizinische Technik der Naturwissenschaftlichen Fakultät I sowie die neu geschaffene Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik untergebracht werden. Im Rahmen des IZKF wurde im Jahr 2002 eine Core Unit *Nichtinvasive hochauflösende Bildgebung an Kleintieren* eingerichtet, einem sehr zukunftsträchtigen Forschungsgebiet. Auf der Basis eines Rahmenkooperationsprogrammes zwischen Universitätsklinikum und Siemens AG konnte auch ein Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik eingerichtet werden. Moderne Technologien der Datenerfassung und Datenverarbeitung, bildgebender Verfahren und computerunterstützter Chirurgie haben sich aus Industriekooperationen entwickelt. Der Schwerpunkt Medizintechnik manifestiert sich auch in der Teilnahme an dem SFB 603 *Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten* sowie dem Graduiertenkolleg 244 *Dreidimensionale Bildanalyse und -synthese*. Die medizintechnische Forschung wird durch die Bayerische Forschungsstiftung gefördert, beispielsweise im Rahmen des Verbundes MEDBILD.

Die Medizinische Fakultät wird ihre Aktivitäten im Bereich der Medizintechnik und der bildgebenden Verfahren weiter intensivieren. Zu den angestrebten Einzelthemen gehören:

- die molekulare und zelluläre Bildgebung,
- die interventionelle und intraoperative Bildgebung mit Echtzeit-Bildverarbeitung,
- die klinisch orientierte Forschung mit morphologischer und biologisch funktioneller Bildgebung, inkl. Kleintierbildgebung,
- Bildverarbeitungs- und Visualisierungstechniken,
- die computer- und roboterassisierte Therapie,
- Telemedizinisches Monitoring von Vitalsensorikdaten,
- Werkstoffe für die Medizin / biomimetische und bioaktive Implantatmaterialien,
- Molekularbiologische Grundlagenforschung und Tissue Engineering.

Die interdisziplinäre Ausrichtung aller Arbeiten und die Vernetzung mit Kompetenzpartnern in den Naturwissenschaftlichen Fakultäten und insbesondere der Technischen Fakultät sowie in der Industrie sollen dabei kontinuierlich weiter ausgebaut werden. Die Vorbereitungen für die Beantragung eines SFBs *Bildgebende Verfahren in der Medizin* sind in der Fakultät abgeschlossen. Die Schwerpunkte liegen auf den bereits oben im Zusammenhand mit Bildgebung genannten Themen und sollen in den Projektbereichen „A. Grundlagen und Kleintierbildgebung", „B. Klinische Bildgebung" und „C. Bildgestützte Therapie" bearbeitet werden. Das Konzeptpapier mit 16 Einzelprojekten wurde mit dem 31.3.2004 fertig gestellt und an die DFG gesandt.

Die Medizintechnik steht sowohl für operative als auch für nicht-operative Fächer im Zentrum des Interesses und birgt ein großes Zukunftspotential. Der Fortschritt der Medizintechnik wird einen wichtigen Beitrag für die effektive Rekonstruktion von Körperdefekten (als angeborene Fehlbildungen, tumorbedingt, durch Traumata oder durch Alters- und Verschleißerscheinungen) leisten. Hierfür ist u.a. eine Nabelschnurblutspendezentrale eingerichtet, die fetale Stammzellen für Gewebemodulation, Transplantation und Transfektion zur Verfügung stellen kann. Die Drittmittelförderung durch hochrangige Institutionen zeigt die Kompetenz auf diesem Gebiet. Die molekularbiologische Forschung und das Tissue Engineering sind in zwei Schwerpunkten abgebildet: Der Untersuchungen von Zell-Matrix-Interaktionen bei chronischen Wundheilungsstörungen der Weich- und Hartgewebe sowie im Tissue Engineering von Hart- und Weichgewebekonstrukten zum Gewebeersatz und zur Verbesserung der Wundheilung.

Es bestehen umfangreiche Kooperationen zwischen Kliniken und klinisch-theoretischen Instituten. Mittelfristig soll die vorhandene Expertise in die Initiative zu einem neuen SFB *Biomimetische und bioaktive Implantatmaterialien* eingebracht werden, um hier eine wirkungsvolle Schwerpunktförderung zu ermöglichen. Im Bereich der Zahnmedizin ist ein Teilschwerpunkt, die fehleranfälligen konventionellen Methoden der intra- und extraoralen Abformung durch CAD/CAM-gestützte Herstellungsverfahren vollständig zu ersetzen, wobei durch den nachfolgenden Einsatz der CNC-Frästechnik hochfeste und biokompatible Materialien (z.B. Zirkonoxid-Keramiken) zum Einsatz kommen, die sich mit konventionellen Verfahren nicht verarbeiten lassen. Weitere Forschungsvorhaben befassen sich mit der Nutzung hochauflösender dreidimensionaler Datensätze aus bildgebenden Verfahren für die Navigation bei implantologischen und MKG-chirurgischen Eingriffen.

Obwohl der Forschungsschwerpunkt **Genetik und Genomik** noch relativ jung ist, werden diese Ansätze bereits in einer Vielzahl von Kliniken und Instituten sowohl in Einzelprojekten als auch in Forschungsverbünden erfolgreich angewandt. So sind Projekte in verschiedenen SFBs angesiedelt. Außerdem ist der Standort u.a. im Nationalen Genomforschungs Netz (NGFN) Krebs durch mehrere Gruppen vertreten, ferner im Verbundprojekt Ostheoarthrose sowie im Netzwerk Seltene Erkrankungen - Skelettdysplasien (SKELNET).

Die Analyse Mendel'scher Merkmale wird in den nächsten Jahren eine wichtige Rolle bei der ätiologischen Aufklärung und nosologischen Klassifikation spielen. Andere Bereiche, wie die Pharmakogenetik, kommen dazu. Der Bereich der klinischen Studien ist in Erlangen traditionell stark ausgeprägt, so dass sich hier vielfältige Kooperationsmöglichen zwischen genomischer und klinischer Forschung ergeben. Die methodischen Voraussetzungen für Positionsklonierung und genetische Assoziationsanalysen sind inzwischen am Standort gegeben. Auch die Analyse von mendelnden Varianten im Tiermodell, insbesondere in der Maus, ist entscheidend für die Aufklärung der genetischen Faktoren, die die Ausprägung von Erkrankungsmerkmalen modifizieren. Die Aufklärung dieser Modi-

- Computer and robot assisted therapy
- Telemedical monitoring of vital functions data.
- Materials for medicine/ biomemetic and bioactive implant material
- Basic molecular biology research and tissue engineering

The interdisciplinary orientation of all research work and the networking with competent partners in the Natural Science Faculties and especially in the Technical Faculty and industry should be constantly strengthened. The preparations for applying for a SFB *Imaging Processes in Medicine* have been completed. The focal points concentrate on the subjects mentioned above in connection with imaging and are to be dealt with in the project areas "A. Fundamentals and Small Animal Imaging", "B. Clinical Imaging" and "C. Image Assisted Therapy". The draft paper with 16 individual projects was completed on 31.03.2004 and sent to the DFG.

Medical technology is the centre of attention for both operative and non-operative subjects and has great potential for the future. Progress in medical technology will be of great importance in the effective reconstruction of physical defects that are the consequence of congenital malformations, tumors, trauma or old age as well as wear and tear. For this purpose a cord blood bank has been set up among other things. It can provide foetal stem cells for tissue modulation, transplants and transfection. The third party external funding from highly renowned institutions bears out the competence in this area. The molecular biological research and tissue engineering are divided into two focal points: Examinations of cell matrix interactions in soft and solid tissue with chronic intention disturbances as well as of in tissue engineering of solid and soft tissue constructs for tissue replacement and improvement of intention. There is extensive cooperation between several clinics and clinical-theoretical institutes. In the medium-term the existing expertise should be brought to bear in the initiative on a new SFB *Biomimetic and Bioactive Implant Materials* to facilitate effective focal research funding. In dental medicine one research focal point is, the complete replacement of conventional methods of intra- and extra-oral impression, which are prone to errors, with CAD/CAM supported production methods whereby the following application of the CNC milling techniques allows the use of high density and biologically compatible materials (i.e.: zirconium oxide-ceramics) that cannot be worked with conventional procedures. Other research groups are concerning themselves with the use of high resolution three- dimensional data from imaging processes for the navigation of implantional and MKG surgical procedures.

Even though the research focal point **genetics and genomics** is still relatively young, it is nonetheless being successfully researched in a multitude of clinics, institutes both in individual projects as in collaborative research groups. Projects thus belong to different SFBs. Furthermore, the location is represented by several groups in the National Genome Research Network Cancer (NGFN), moreover in the integrated research project Osteoathritis and the Network for Rare Diseases- skeletal dysplasia (SKELNET).

The analysis of Mendel's characteristics will play an important role in etiological clarification and nosological classification in the next few years. Other areas such as the pharmacological genetics will also be included. Clinical studies in Erlangen are traditionally very distinctive and for this reason there a lot of possibilities for cooperation between genomic and clinical research. The methodological prerequisites for position cloning and genetic association analysis are meanwhile at hand in Erlangen. The analysis of mendelian variations in an animal model, especially in that of mice, is decisive in the clarification of the genetic factors that modify the distinctiveness of disease characteristics. The clarification of these modifiers promises the revelation of new therapeutic intervention strategies in humans. The opening of the Franz-Penzoldt-Center will decisively improve the possibilities for animal experiment research.

The task for the near future is the resolution of multi factor or complex diseases. Many of the common diseases have genetic components. It is expected that soon not only the haplotype structure of the human genome but also the methodical development of massive parallel genotypisation will be almost completely identified. This will make genome wide association studies possible which will permit the identification of g corresponding genetic factors. The information gained here will lead to the development of etiologically founded nosology and therapy thus heralding the era of individualised medicine.

The identification of genetic factors will also raise the analysis of the environmental factors involved to an experimentally testable level. In addition to the already mentioned pharmacological beginnings there is also interaction with problems in the fields of occupational medicine and toxicology. By combining epidemiological parameters with biological materials it is possible to determine risk collectives and identify them for biologically sound prevention. For systematic gene research large patient random samples often need to be examined. Erlangen has the option of taking the high quality data collected in its own clinic and combining it with the systematic collection of biological material thus creating its own high quality bio-bank. Extensive banks for specific problems have already been created in several clinics and institutes. The integration with the phenotypical data especially long-term is often an unsolved problem. Here an improvement in the compatibility of the IT-systems could resolve this. When creating an electronic patient file one should therefore look for suitable interfaces that facilitate the easy networking of data.

Modern genome research is marked by a distinct parallelism in the analyses as well as miniaturisation, which is exemplary for microarray analysis. On the one hand this research requires appropriate experimental concepts and suitably designed studies including relevant well-characterised patient collectives and biomaterial banks, on the other hand it needs adequate equipping with modern analysis equipment. Here Erlangen has additional requirements especially in the areas of expression- and preteomanalysis. This research also requires the expertise and methods of genetic epidemiology and bio-informatics that only partially exist in Erlangen. Synergies with the research focal points of infection- and inflammation research, immunology transplant medicine and tumor research largely exist and are desired.

fier verspricht die Entdeckung neuer therapeutischer Interventionsstrategien auch beim Menschen. Die Inbetriebnahme des Franz-Penzoldt-Zentrums wird die Möglichkeiten der tierexperimentellen Forschung entscheidend verbessern.

Die große Herausforderung in der näheren Zukunft ist aber die Aufklärung multifaktorieller oder komplexer Erkrankungen. Viele der häufigen Erkrankungen haben eine genetische Komponente. Es ist damit zu rechnen, dass schon bald sowohl die Haplotypstruktur des menschlichen Genoms aufgeklärt als auch die methodischen Entwicklungen der massiv parallelen Genotypisierung weitestgehend gelöst werden. Damit werden genomweite Assoziationsstudien möglich, welche die Identifizierung entsprechender genetische Faktoren ermöglichen werden. Diese Erkenntnisse werden zur Entwicklung einer ätiologisch begründeten Nosologie und Therapie führen und damit die Ära der individualisierten Medizin einläuten.

Die Identifikation genetischer Faktoren wird auch die Analyse der beteiligten Umweltfaktoren auf eine experimentell testbare Ebene stellen. Hier bieten sich neben den bereits erwähnten pharmakologischen Ansätzen auch Interaktionen mit arbeitsmedizinischen und toxikologischen Fragestellungen an. Durch die Verbindung von epidemiologischen Parametern mit biologischen Materialien wird die Identifikation von Risikokollektiven ermöglicht und für eine biologisch fundierte Prävention identifiziert. Für die systematische Genforschung müssen oft sehr große Patientenstichproben untersucht werden. Für Erlangen bietet sich die Möglichkeit an, die qualitativ hochwertigen im Klinikbetrieb erhobenen Daten mit einer systematischen Sammlung von biologischen Materialien zu verbinden und so selbst hochwertige Biobanken aufzubauen. In einigen Kliniken und Instituten sind bereits recht umfangreiche Biobanken für gezielte Fragestellungen aufgebaut worden. Die Integration mit den phänotypischen Daten insbesondere des Langzeitverlaufs ist aber oft noch ein ungelöstes Problem. Hier könnte eine bessere Kompatibilität der informatischen Systeme Abhilfe leisten. Bei der Erstellung von elektronischen Krankenakten sollte deshalb auf geeignete Schnittstellen geachtet werden, die eine leichte Vernetzung der Daten ermöglicht.

Die moderne Genomforschung ist durch eine ausgeprägte Parallelität der Analysen sowie Miniaturisierung gekennzeichnet, wie sie beispielhaft für die Microarray-Analyse ist. Diese Forschung erfordert einerseits entsprechende experimentelle Konzepte und geeignete Studiendesigns einschließlich der entsprechenden gut charakterisierten Patientenkollektive und Biobanken, andererseits auch eine adäquate Ausstattung mit modernen Analysegeräten. Hier besteht in Erlangen Nachholbedarf, insbesondere im Bereich der Expressions- als auch der Proteomanalyse. Diese Forschung benötigt auch Expertise und Methoden der genetischen Epidemiologie und Bioinformatik, die in Erlangen bisher nur partiell vorhanden sind. Synergien mit den Forschungsschwerpunkten Infektions- und Entzündungsforschung, Immunologie und Transplantationsmedizin sowie Tumorforschung sind hier in weiten Teilen vorhanden und erwünscht.

Vor dem Hintergrund knapper Ressourcen ist die der Genomforschung immanente Interdisziplinarität ein besonderer Vorteil. Die erforderlichen Investitionen werden voraussichtlich nur als gemeinschaftlich betriebene Geräte realisiert werden können, zu denen alle am Standort präsenten Institutionen Zugang haben. So soll die Nutzung durch möglichst viele Gruppen erreicht werden. In diesem Zusammenhang kommt dem neu gegründeten Interdisziplinären Zentrum für funktionelle Genomik (FUGE) eine wichtige Rolle zu als Forum für dezentrale, interdisziplinäre und fakultätsübergreifende sowohl strukturelle als auch inhaltliche Kooperationen. Damit kann auch die in der Vergangenheit bereits praktizierte gute Zusammenarbeit zwischen Teilen der Naturwissenschaftlichen Fakultät II und der Technischen Fakultät mit der Medizinischen Fakultät, wie sie sich z.B. in mehreren gemeinsamen SFBs niederschlägt, weiter intensiviert und verbreitert werden. Der jüngst unter dem Dach der FUGE erstellte Antrag für das Bayerische Genomforschungsnetz auf Einrichtung einer Senior- und einer Juniorgruppe auf dem Gebiet der Proteomanalyse ist ein Schritt in dieser Richtung.

II. Weiterentwicklung in der Lehre

Die Medizinische Fakultät der FAU unterhält drei Studiengänge: **Humanmedizin, Zahnmedizin** und **Molekulare Medizin**. Die knappen Ressourcen erfordern allerdings, dass diese drei Studiengänge weitgehend aufeinander abgestimmt werden; wo möglich, sind gemeinsame Unterrichts-Veranstaltungen zu entwickeln. Das mag im einzelnen auch zum Verzicht auf manches medizin-didaktische Projekt zwingen, das die beiden anderen Studiengänge ausschließt. Die gleichwertige Entwicklung aller drei Studiengänge erscheint vorrangig. Dabei ist nicht zu vergessen, dass die Etablierung des Studienganges Molekulare Medizin ein kühnes innovatives Projekt der Medizinischen Fakultät ist, das von der Fakultät ohne zusätzliche Ausstattung seitens der Universität oder des Bayerischen Wissenschaftsministeriums geleistet wurde.

Die künftige Entwicklung des Unterrichts wird, wie die der Forschung, eine stärkere Professionalisierung erfordern. Das heißt, künftige Hochschullehrer, also Habilitanden und Junior-Professoren, werden Kurse in Didaktik absolvieren müssen, um ihre Lehrbefähigung auf ein professionelles Niveau zu heben. Diese Kurse werden entsprechende Ressourcen erfordern. Künftige Hochschullehrer/-innen werden eine qualitativ hochstehende Lehre als hochwertige Facette ihres Berufes erfassen.

Humanmedizin: In der Medizin trat zum WS 2003/04 eine neue Ärztliche Approbationsordnung (ÄAppO) in Kraft, nachdem gerade die Medizinische Fakultät in Erlangen sich mit zahlreichen Ideen in diese Novellierung eingebracht hatte. Die Fakultät hat diese Anforderungen der neuen ÄAppO in eine neue Studienordnung umgesetzt. Dabei hat sie einen vergleichsweise "konservativen" Weg eingeschlagen, auch wenn die neue Studienordnung damit nicht - einem modischen Trend folgend - als "Reformstudiengang" definiert werden kann. Vorlesungen sollen beibehalten werden, wenn auch in etwas geringerem Umfang als früher. Die Fächerstruktur im Unterricht bleibt klar erkennbar, Querschnittsbereiche werden entsprechend der gesetzlichen Vorgaben eingesetzt. Der von der ÄAppO

The immanent interdisciplinary character of genome research is a great advantage given the background of limited resources. The necessary investment will likely only be realised as communally run machines to which all institutes represented on site will have access. This is to ensure that as many groups as possible will be able to use the equipment. In this context the newly founded Interdisciplinary Centre for Functional Genomics (FUGE) has an important role, to play as a forum for decentralised, interdisciplinary and inter-faculty as well as structural and topical cooperation. This way the good cooperation that was practised in the past by the Natural Science Faculty II and the Technical Faculty together with the Medical Faculty and which is manifest in several joint SFBs can be intensified and extended. A first step in this direction is the application recently made under the auspices of FUGE to the Bavarian Genome Research Network to establish senior and junior groups in the field of proteomanalysis.

Further developments in Teaching

The medical faculty of the FAU has three courses of study: **human medicine, dental medicine** and **molecular medicine**. Limited resources require that these three courses of study be extensively coordinated; for example, where possible teaching should be developed in combined courses. In individual cases this might mean foregoing one or the other medical-didactic project if it excludes the other two courses. The priority is the equally matched development of all three courses. It should not be forgotten that the inception of the course Molecular **Medicine** was a clever innovative project of the Medical Faculty that was achieved by the faculty alone without additional provision on the part of the university or the Bavarian Ministry for Science.

The future development of teaching will, as in research, require a greater professionalisation This means that future university lecturers, those doing their post-doctoral thesis and junior professors, will have to complete courses in the methodology of teaching to raise their teaching qualification to a professional level. These courses will require appropriate resources. University lecturers will interpret the outstanding teaching of a subject is a high quality facet of their jobs

Human medicine: During the WS 2003/04 the new version of the regulations for admission to medical practice (ÄAppO) were introduced, after the Medical Faculty in Erlangen had been able to contribute several ideas to this amendment. The faculty has implemented these requirements of the new ÄAppO in new university regulations for studying. It has chosen a relatively conservative direction even if the new regulations for studying cannot be defined as a "reform course" which is the trend at the moment. Lectures are to stay, but on a slightly smaller scale than before. The course structure remains clearly visible and cross sectional areas will be employed in line with the legal requirements. Greatly increased small group teaching as dictated by the ÄAppO will not only pose a great challenge for the pre-clinical institutes but above all for the clinics, especially as they will have to face other huge problems such as the change to the DRGs and coping with changes to the working hours legislation. The future task for developing teaching will be to bring new teaching methods such as problem-based learning, and also the potentialities of computer-assisted and the integration of self-study and teaching to this basic organisational structure and to systematically develop these further. The appropriate structuring of subjects in clinical teaching is imperative. This is to be guaranteed by placing every semester under the umbrella of one or two specific themes. The organisation of the teaching itself as well as the evaluation of teaching will rely more heavily on EDP and Internet support. Important groundwork has already been done as with internet-based evaluation and enrolment for internships. The use of technical aids in teaching and the exploitation of modern technical teaching advances should not be an end in itself but rather in as far as possible but create the freedom for self- study and allow lecturers and students the possibilities of ridding themselves of overloaded timetables. A less rigid timetable should also promote dialogue between teachers and students.

The university of Erlangen Nürnberg achieved a high ranking in the intermediate exams (Physikum) for medical students (spring 2003, second place) and in the present first state exam (spring 2003, first place). The competence in the pre-clinical and clinical theoretical subjects is to remain and be strengthened. This seems to be the best prerequisite for good clinical teaching.

Dental medicine: Each year the university of Erlangen Nürnberg trains 100 to 120 students of dental medicine. The proportion of curricular teaching and examining is extremely high. compared to other subjects at the Medical Faculty: The high percentage of curricular teaching and practical-theoretical examinations constitutes up to 80% of the working hours of the academic members of staff in the dental outpatient clinics. In a national and international comparison the dental clinic is well equipped for teaching. The completion of the new building for the preclinic five years ago, the new building for the library of dental medicine, the new furnishing of the lecture halls including the newest multimedia systems as well as the 2003 complete refurnishing of phantom course rooms of the dental outpatients' clinic mean that all the requirements for modern, clinically-orientated dental medicine education have been met. As, in contrast to medicine, there are no new regulations for admission to dental medical practice, a reorientation of the course was undertaken in accordance with the existing regulations which content wise corresponds to the drafts of the new regulations for admission to practise dental medicine. Within the pre-clinical course structure proscribed by these regulations there was a considerable shift of clinical content to the pre clinical stage of the course of studies as well as the orientation of the entire course along prevention lines. In future it is planned to adapt the pre-clinical stage of dental medicine extensively to the first stage of the medical course. This would be an important step in the direction of the greater integration of both courses. The evaluation of teaching has become an integral part of dental medical education. It is carried out centrally by the dean of studies office as well as internally by the dental clinics. As part of the updating and restructuring the results are immediately taken heed of by the current teaching at the time and ensure in connection with QM a continual improvement in the quality of the teaching.

vorgeschriebene stark vermehrte Kleingruppen-Unterricht wird nicht nur die vorklinischen Institute sondern vor allem auch die Kliniken vor große Herausforderungen stellen, zumal sie in den nächsten Jahren auch andere riesige Probleme zu bewältigen haben, wie die Umstellung auf die DRGs und die Bewältigung der Anforderungen des Arbeitszeitgesetzes. Die künftige Aufgabe der Unterrichtsentwicklung wird es sein, neue Formen des Unterrichts wie problemorientiertes Lernen, aber auch Möglichkeiten der computergestützten Unterrichtung und der Integration von Selbststudium und Unterricht einzubringen und diese systematisch weiterzuentwickeln. Die Unterrichtsorganisation selbst wird künftig mehr als bisher - ebenso wie die Evaluation des Unterrichts - weitgehend EDV- und Internet-gestützt ablaufen. Dazu wurden bereits wichtige Vorarbeiten geleistet, wie die Internet-basierte Evaluation und die Internet-basierte Einschreibung zu Praktika. Die Verwendung technischer Hilfen beim Unterricht und die Ausnützung neuer technischer Unterrichts-Entwicklungen soll dabei kein Selbstzweck sein, sondern - soweit möglich - Freiräume für das Selbststudium schaffen und Dozenten und Studierenden gestatten, sich aus dem Diktat überfrachteter Stundenpläne zu lösen. Ein lockerer Studienplan sollte auch den Dialog von Lehrenden und Lernenden fördern.

Die Universität Erlangen-Nürnberg hat vor allem im Physikum (Frühjahr 2003, Rang 2) und im bisherigen 1. Staatsexamen (Frühjahr 2003, Rang 1) meist hervorragend abgeschnitten. Diese Kompetenz in den vorklinischen und klinisch-theoretischen Fächern soll - wenn möglich - erhalten und ausgebaut werden. Sie scheint die beste Voraussetzung für einen guten klinischen Unterricht zu sein.

Zahnmedizin: Die Universität Erlangen-Nürnberg bildet pro Jahr 100 bis 120 Studierende der Zahnmedizin aus. Der Anteil der curricularen Lehre und der Prüfungszeiten ist im Vergleich mit den Fächern der medizinischen Fakultät außerordentlich hoch. Die Ausstattung der Zahnklinik im Hinblick auf die Lehre ist im nationalen und internationalen Vergleich gut. Durch den vor fünf Jahren fertig gestellten Neubau der Vorklinik, den Neubau der zahnmedizinischen Bibliothek, durch die Neuausstattung der Hörsäle einschließlich aktuellster Medienanlagen sowie durch die im Jahre 2003 abgeschlossene komplette Neuausstattung der Phantomkursräume der Zahnärztlichen Polikliniken sind alle Voraussetzungen für eine moderne, klinisch orientierte zahnmedizinische Ausbildung vorhanden. Da im Gegensatz zur Medizin noch keine neue Approbationsordnung für die Zahnmedizin existiert, wurde im Rahmen der bestehenden Approbationsordnung eine Neuausrichtung der Lehre umgesetzt, die inhaltlich bereits den Entwürfen zur neuen zahnmedizinischen Approbationsordnung entsprechen. Künftig wird angestrebt, die Vorklinik der Zahnmedizin weitgehend dem 1. Studienabschnitt des Medizinstudiums anzupassen. Das wäre ein entscheidender Schritt in Richtung größerer Integration dieser beiden Studiengänge. Die Lehrevaluation ist fester Bestandteil der zahnmedizinischen Ausbildung. Die Ergebnisse fließen im Rahmen von Aktualisierungen und Umstrukturierungen unmittelbar in die jeweils aktuelle Form der Lehrveranstaltungen ein und erlauben im Zusammenhang mit QM eine kontinuierliche Qualitätsverbesserung der Lehre.

Molekulare Medizin: Mit der Einführung des Diplomstudiengangs "Molekulare Medizin" im Jahr 1999 hat die Medizinischen Fakultät einen entscheidenden Schritt zu einem innovativen Ausbildungskonzept an der Schnittstelle von Medizin und Naturwissenschaften gewagt. Tatsächlich hat sich der Studiengang als außerordentlich erfolgreich erwiesen. Die Zahl der Bewerber übersteigt die Aufnahmekapazität von 30 Studenten pro Jahr um mehr als das 15-fache, so dass die Einrichtung eines strengen Numerus clausus erforderlich wurde. Dem steht ein hoher Studienerfolg gegenüber: Die bisherigen Studienjahrgänge haben die Prüfungen zum Vordiplom bzw. Diplom zu einem sehr hohen Anteil bereits nach der Mindeststudienzeit absolviert. Inzwischen wurden an fünf weiteren inländischen Universitäten Studiengänge eingerichtet, die sich weitestgehend am Erlanger Modell orientieren und damit auch in eine Konkurrenz um die leistungsfähigsten Studenten eingetreten sind. Die weitere Entwicklung wird zunächst auf eine stärkere Internationalisierung dieses wissenschaftsorientierten Studiengangs und eine stärkere Einbindung der klinischen Forschergruppen in kernkurrikulare Aufgaben zielen. Mittelfristig wird die Entwicklung eines zweistufigen "Bachelor - Master Curriculums" erforderlich werden.

Absolventen des Diplomstudiengangs "Molekulare Medizin" können an der Friedrich-Alexander-Universität zum Doktor der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) promovieren.

III. Weiterentwicklung in der klinischen Krankenversorgung

Die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität und das Universitätsklinikum betreiben seit Jahren praktische Kooperation auf dem Gebiet der Krankenversorgung und der klinischen Forschung mit dem Waldkrankenhaus St. Marien (Träger: Franziskus-Schwestern von Vierzehnheiligen) und dem Städtischen Klinikum Nürnberg. Während die Orthopädische Universitätsklinik seit mehr als 30 Jahren ihren Standort im Waldkrankenhaus hat und ihre Forschungslaboratorien sowohl im Waldkrankenhaus als auch auf dem Campus des Universitätsklinikums unterhält, sind die Kooperationen mit dem Städtischen Klinikum Nürnberg jüngeren Datums. So werden die Nephrologische Klinik und die Herzchirurgie an zwei Standorten betrieben. Nach demselben Konzept „Ein Zentrum, zwei Standorte, unterschiedliche Träger" wurde die Urologische Universitätsklinik im Jahre 1998 ins Waldkrankenhaus verlegt bis auf die Nieren-Transplantationschirurgie, die Kinderurologie und die Urologische Poliklinik, die im Universitätsklinikum verblieben. Diese Kooperationen haben sich bewährt, sollen fortgeführt und erweitert werden. Gegenwärtig bemüht sich das Klinikum um weitere Kooperationen: mit dem Waldkrankenhaus auf dem Gebiet der Chirurgie und den Medizinischen Kliniken zum Zwecke einer gemeinsamen Organisation von Bereitschaftsdiensten in der Nacht und am Wochenende. Mit dem Bezirk stehen wir in Verhandlungen, beim Aufbau einer Kinder- und Jugendpsychiatrie im Klinikum am Europakanal zusammenzuarbeiten. Wegen begrenzter räumlicher und personeller Ressourcen ist es dem Klinikum nicht möglich, die dringend benötigte Tagesklinik, eine Erweiterung der Poliklinik sowie Präventions- und Vorsorgeprogramme auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie auf dem Campus des Universitätsklinikums aufzubauen.

Molecular Medicine: With the introduction of the diploma course "Molecular Medicine' in 1999 the medical faculty ventured to take a decisive step towards an innovative teaching concept on the interface of medicine and the natural sciences. The course has actually proven to be great success. The number of applicants is more than 15 times the admission limit of 30 students a year, so that the creation of strict admission requirements (Numerus clausus) became necessary. The high success rate in the course is a confirmation of the appropriateness of this. So far a high percentage of students have passed the examination for the intermediate diploma or the diploma within the minimum time required. In the meantime five other universities in Germany have established courses of study that are mostly orientated on the Erlangen model and have entered the contest for the best students. Further development will first of all concentrate on a stronger internationalisation of the science-orientated course and a stronger integration of the clinical research groups in core curricular tasks. Middle term the development of a two stage 'Bachelor-Master curriculum' will become necessary. Graduates of the diploma course Molecular Medicine can do a doctorate in natural sciences (Dr. rer.nat) at the Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg.

III. Further development in clinical healthcare

The medical faculty of the Friedrich Alexander University and University clinic have been cooperating for years in the areas of healthcare and clinical research with the Waldkrankenhaus St.Marien (responsible body: Franziskus Schwestern von Vierzehnheiligen) and the Nürnberg City Clinic. Whereas the orthopaedic university clinic has been located in the Waldkrankenhaus for the past 30 years and has its research laboratories both in the hospital and in the university clinic, the cooperation with the Nürnberg City Clinic has been established more recently. The nephrological clinic and heart surgery are located in two places. Following the same concept " one, centre, two locations, different responsible bodies" The university urological clinic excluding the kidney transplant surgery, paediatric urology and urological outpatients' clinic moved from the university clinic to the Waldkrankenhaus in 1998. These co-operations have paid off and should continue and expand. At present the clinic is trying to establish further cooperation's with the Waldkrankenhaus in the area of surgery and the medical clinics to organise a common emergency service at nights and weekends. We have entered negotiations with the district on the setting of a child and juvenile psychiatry unit in the clinic at the Europe canal. Because of limited spatial and human resources it is not possible for the university to set up the urgently needed day hospital, an extension of the outpatients' clinic as well as preventative healthcare programmes in the field of child and juvenile psychiatry on the campus of the university clinic.

For years the chair of gerontology and the corresponding clinic have been housed in the Nürnberg City Clinic. The university clinic also wants to create a co-operational model to exploit the scientific effect and modern techniques of geriatric medicine for the Erlangen university clinic. An interdisciplinary gerontological ward will be created from the bed capacity of non-operative medicine, under the responsibility of the professor /chair of gerontology as soon as the second_phase of construction of the Medicine block is completed. All these co-operations are based on the idea that under the competent management of the professor, resources of staff and space can be better focused and used more effectively and to the better advantage of the research and teaching activities at the clinic and to improve the transmission of quality and the income situation of the cooperating bodies.

IV Building Development

The Medical Faculty is presently carrying out most of its work in old fashioned or inadequate buildings, where the urgently needed redevelopment measures or new buildings were neglected for years or postponed because of a lack of building funds. The inadequate building situation causes not only operational hazards in institutes and clinic areas which the supervisory authorities have cautioned us about but also impairs the attractiveness of the university clinic and economic competitiveness in comparison with other hospitals in the region. The Medical Faculty has meanwhile submitted an effective development plan for the clinical and institutional areas and tackled it with special financial funds from the Bavarian State government to rectify the desperate situation.

Within the context of this plan, the priority construction work for the clinic in the years 2004 to 2010 is the completion of the new building for the obstetrics department of the gynaecological clinic, the completion of the second stage of the medical clinics (Medical Clinics III and IV, nuclear medicine, dermatology) as well as a new building for the wards of the surgical clinic and the clinic for mouth, jaw and facial surgery (MKG). Parallel to this the two old buildings that will become vacant are to be redeveloped so that they can be used effectively. The Franz-Penzoldt-Center for animal experiments which has improved the infrastructure of the integrated research groups of the Medical Faculty will be completed in 2004. In the institutional area the chair for Medical Physics will be integrated into the center for Medical Physics and Technology by the end of 2004. Current projects for the coming years are the additional redevelopment and extension of the Institute of Clinical and Molecular Virology as well as the overdue redevelopment of the Pathological-Anatomical Institute. For future planning the Medical Faculty and the Board of the clinic in agreement with the university management have worked out a concept with a list of priorities

Seit Jahren ist der Lehrstuhl für Gerontologie mit der entsprechenden Klinik am Städtischen Klinikum Nürnberg untergebracht. Das Universitätsklinikum will auch auf diesem Gebiet ein Kooperationsmodell schaffen, um die wissenschaftliche Ausstrahlung und die modernen Techniken der Altersmedizin für das Erlanger Universitätsklinikum besser nutzbar zu machen. Spätestens zum Abschluss des 2. Bauabschnitts Innere Medizin soll eine interdisziplinäre gerontologische Station unter der Verantwortung des Lehrstuhlinhabers für Gerontologie aus dem Bettenbestand der nicht-operativen Medizin geschaffen werden.

Alle diese Kooperationen beruhen auf dem Grundsatz, dass unter der kompetenten Leitung eines Lehrstuhlinhabers räumliche und personelle Ressourcen effektiver gebündelt werden können, zum Vorteil des Forschungs- und Lehrbetriebs am Klinikum und zur Verbesserung der Ausstrahlung der Qualität und der Einnahmesituation bei den kooperierenden Trägern.

IV. Bauliche Weiterentwicklung

Die Medizinische Fakultät erfüllt derzeit ihre Aufgaben weitgehend in unzeitgemäßen oder unzureichenden Gebäuden, für diese waren dringend notwendige Sanierungsmaßnahmen oder Neubauten jahrzehntelang versäumt oder aufgrund fehlender Baumittel aufgeschoben worden. Die mangelhafte bauliche Situation bedingt nicht nur von den Aufsichtsbehörden angemahnte Betriebsgefährdungen im Instituts- und Klinikbereich, sondern beeinträchtigt die Attraktivität und ökonomische Konkurrenzfähigkeit der Universitätskliniken gegenüber den Krankenhäusern der Region. Inzwischen wurde von der Medizinischen Fakultät ein schlüssiges Baukonzept für den Klinikums- und Institutsbereich vorgelegt und durch finanzielle Sondermittel der Bayerischen Staatsregierung zur Behebung des Notstandes in Angriff genommen.

Im Rahmen dieses Konzeptes sind vordringliche Baumaßnahmen für das Klinikum in den Jahren 2004 bis 2010 die Fertigstellung des Neubaues der Geburtshilfe der Frauenklinik, die Fertigstellung des zweiten Bauabschnittes der Medizinischen Kliniken (Medizinische Klinik III und IV, Nuklearmedizin, Dermatologie) sowie der Neubau eines Bettenhauses für die Chirurgischen Kliniken und die Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie (MKG). Parallel sind die frei werdenden Altbauten der Medizinischen Kliniken für die effiziente Nachnutzung zu sanieren. Das tierexperimentelle Franz-Penzoldt-Zentrum, welches die Infrastruktur für die Forschungsverbünde der Medizinischen Fakultät nachhaltig verbessert, wird im Jahr 2004 fertiggestellt werden. Im Institutsbereich kann 2004 zudem der Lehrstuhl für Medizinische Physik in den Neubau eines Zentralinstituts für Medizinische Physik und Technik integriert werden. Als laufende Vorhaben stehen die ergänzende Sanierung und Erweiterung des Instituts für Klinische und Molekulare Virologie sowie die überfällige Sanierung des Pathologisch-Anatomischen Instituts in den kommenden Jahren an. Für die zukünftige Planung haben die Medizinische Fakultät und der Klinikumsvorstand in Abstimmung mit der Universitätsleitung im Jahr 2003 ein Konzept mit einer Prioritätenliste verabschiedet.

V. Ausblick

Die Medizinische Fakultät wird in den kommenden Jahren versuchen, ihre offenkundigen Stärken im Nordbayerischen Raum noch weiter zu entwickeln. Dabei wird bei den nächsten Berufungen auf eine Verstärkung der genannten sechs Forschungsschwerpunkte der Fakultät geachtet werden müssen. Des weiteren wird geprüft werden, welche Aufgaben und Funktionen mit Nachbaruniversitäten geteilt werden können.

Im Klinikum wird eine Überprüfung der historisch gewachsenen Strukturen vorgenommen werden, im Hinblick
- auf eine Optimierung der Krankenversorgung (Patientenpfade)
- auf eine Steigerung der Wirtschaftlichkeit - in diesem Kontext wird gegenwärtig überprüft, inwieweit Department- und Zentrengründungen vorgenommen werden sollen,
- auf Schaffung von räumlichen, personellen und finanziellen Ressourcen für die klinische Forschung,
- auf die Vergabe aller Professuren (C3 und C4); in Zukunft sollen diese in erster Linie zur Profilstärkung von Forschungsspezialitäten und zur Schwerpunktbildung herausragender Krankenversorgung vorgenommen werden. In diesem Sinne hat das Klinikum kürzlich Richtlinien beschlossen, welche die Stellung aller künftigen C3/W2-Professuren im Klinikum als Schwerpunkt-Professuren definieren.

Des weiteren wird die Medizinische Fakultät die Öffnungsklausel des Bayerischen Hochschulgesetzes nutzen, um neue Strukturen zunächst einmal zeitlich befristet auf ihre Praktikabilität und Effizienz auszuprobieren. Hierzu zählt unter anderem die Einführung der leistungsbezogenen Mittelvergabe sowie die Vergabe von Budgets an die einzelnen Lehrstühle, aus denen jeweils Personal, Räume, Investitionen und sächlicher Verbrauch zu finanzieren sind.

Die Medizinische Fakultät ist überzeugt, dass sie ihre Position in der Spitzengruppe deutscher Hochschulmedizin weiter ausbauen kann, wenn sie nicht mit unangemessenen Mittelkürzungen konfrontiert wird, die das Leistungsprinzip negieren.

V. Outlook

The Medical Faculty will try to develop its obvious strengths further in the North Bavarian region in the coming years. In the next appointments round more attention will have to be paid to the faculty's six research focal points, which have already been mentioned. Furthermore, which tasks and functions can be shared with neighbouring universities will be examined.

The clinic will vet the historical structures in respect of:
- Optimising healthcare (patient mapping)
- Increasing the economic efficiency – in this matter it is currently being examined to what degree the founding of departments and centres should take place.
- Creating spatial. human, and financial resources for clinical research
- The appointment of all professorships (C3 andC4); in future these should firstly to hone the profile of research specialisations and to focus on exemplary healthcare as a focal point. With this as a consideration the clinic recently issued guidelines that define all future C3/W2 professorships in the clinic as focal point professorships.

Furthermore the Medical Faculty will use a clause (Öffnungsklausel) of the Bavarian University Law to test the practicability and efficiency of new structures for a limited period to start with. One of these is the introduction of the performance-related allocation of funds as well as the allocation of budgets to individual chairs from which staff, rooms, investments and consumption of physical resources have to be financed.

The Medical Faculty is convinced that it can enhance its position amongst the leading German university medical schools, if not confronted with an inappropriate reduction in funding that negate the performance principle.

Anatomisches Institut
Lehrstuhl für Anatomie I

Anatomical Institute
Chair of Anatomy I

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

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Winfried Neuhuber
Tel.: +49 (0)9131 / 85-22264
Fax: +49 (0)9131 / 85-22863
E-Mail: winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Neuhuber, Winfried *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. med.	winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de	Lab. -22835, Off.-22264
Brehmer, Axel	Priv.-Doz. Dr. med.	axel.brehmer@anatomie1.med.uni-erlangen.de	Lab. -22267, Off. -22831
Wörl, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	juergen.woerl@anatomie1.med.uni-erlangen.de	Lab. -22835, Off. -22870
Kressel, Michael	Priv.-Doz. Dr. med.	michael.kressel@anatomie1.med.uni-erlangen.de	Lab. -22835, Off. -22872

Forschungsschwerpunkte

- Innervation des Verdauungstrakts
- Autonome Innervation des Auges
- Nervensystem, Entzündung und Schmerz
- Zellbiologie von Tumorsuppressor-Genen

Research Focus

- Innervation of the gastrointestinal tract
- Autonomic innervation of the eye
- Nervous system, inflammation and pain
- Cell biology of tumor suppressor genes

1. Innervation des Verdauungstrakts

Bei den Studien zur funktionellen Anatomie der Innervation des Verdauungstrakts, die vom Lehrstuhlinhaber koordiniert werden, 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 Ösophagusmuskulatur wurde gemeinsam mit **Priv.-Doz. Dr. J. Wörl** und **Dipl.-Biol. U. 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 Ösophagusmuskulatur hin. Die nähere Befassung mit der Ontogenese der Ösophagusmuskultur 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. Dies konnte jetzt durch Untersuchungen an Pax-7-/- knockout Mäusen erhärtet werden. Die afferente, sensorische Innervation wird gemeinsam mit **Dr. M. Raab** und **Dr. Zhao-Jin Wang** 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. Sie sind unter anderem mit purinergen P2X2/3 Rezeptoren ausgestattet, über die ATP vermutlich ihre mechanosensorischen Eigenschaften modulieren kann. Unsere alte, auf elektronenmikroskopischen Befunden basierende Hypothese, dass IGLEs über eine Transmitterfreisetzung „lokal-effektorisch" auf enterische Neurone wirken könnten, wird durch den jüngst gelungenen Nachweis des vesikulären Glutamat-Transporters 2 (VGLUT2) in diesen vagal-afferenten Endigungen unterstützt. Darüber hinaus konnten wir Befunde zur Neurotrophinabhängigkeit von IGLEs gewinnen. Aber auch die vagale Innervation der Ösophagusschleimhaut wurde weiter untersucht. Bei der Ratte konnte gezeigt werden, dass vor allem im obersten Ösophagusabschnitt vagale Nozizeptoren eine wichtige Rolle bei der Auslösung aversiver Reflexe spielen (Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. T. Hummel, HNO-Klinik der TU Dresden). Insbesondere diese vagalen Nozizeptoren wurden in einem In-vitro-Präparat des oberen Ösophagusabschnittes mit anhängendem N. laryngeus superior in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. P. Reeh (Institut f. Physiologie u. exp. Pathophysiologie) elektrophysiologisch charktersiert. Studien am Darmwand- oder Enterischen Nervensystem selbst werden von **Priv.-Doz. Dr. A. Brehmer** betrieben (Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut und der Chirurgischen Klinik der FAU, der Chirurgischen Klinik Hof und der Abteilung für Pathologie des Klinikums Bamberg). Der enge Zusammenhang zwischen Morphologie von Perikaryon, Dendritenbaum und axonaler Projektion und der Funktion eines Neurons ist für das Zentralnervensystem fest etabliert. Ein vergleichbar solides Gebäude existiert für das Enterische Nervensystem 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 bei den morphologischen Neuronen-Phänotypen bei beiden Spezies zeigen. 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. Im Gegensatz zur „konstanten" Morphologie der verschiedenen Neuronentypen zeigt die chemische Kodierung jedoch erhebliche Speziesunterschiede. 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. Dr. H. D. Allescher (Med. Klinik II, TU München) die morphologisch-immunzytochemischen Aspekte der nitrergen Signaltransduktion im Magen-Darmtrakt untersucht.

Innervation of the gastrointestinal tract

Studies on the innervation of the digestive tract, coordinated by the chairman of the department, utilize mainly neuronal tracing techniques and immunocytochemistry. 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 **Priv.-Doz. Dr. J. Wörl** and **Dipl.-Biol. U. 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 modu-

lating 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. This was corroborated by results in Pax-7-/- knockout mice. The afferent innervation of the esophagus is being investigated together with **Dr. M. Raab** and **Dr. Zhao-Jin Wang**. Afferent vagal terminals around myenteric ganglia fulfilling most likely mechanosensory and probably also other integrative functions were studied. They are equipped with P2X2/3 receptors enabling modulation of their mechanosensory properties by ATP. Our old concept of a local-effector function exerted by IGLEs onto myenteric neurons was again fueled by our recent observation of vesicular glutamate transporter2 (VGLUT2) in these primary afferent vagal structures. Moreover, data on neurotrophin dependance of IGLEs were collected. Studies on mucosal innervation of the upper esophagus were extended. In this part of the organ, putative vagal nociceptors probably contribute to aversive reflexes. Functional properties of these vagal afferents were further studied in an in vitro esophagus-superior laryngeal nerve preparation in collaboration with Prof. Dr. P. Reeh (Institute of Physiology and exp. Pathophysiology, Erlangen) and Priv.-Doz. Dr. T. Hummel (ENT department, TU Dresden). Studies on the enteric nervous system are performed by **Priv.-Doz. Dr. A. Brehmer** in collaboration with the Departments of Pathology and Surgery of the FAU, the Department of Surgery in Hof and the Department of Pathology in Bamberg. 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 neuron phenotypes in both porcine and human enteric nervous systems. Silver impregnation combined with histochemistry as well as neurofilament staining combined with immunocytochenmistry for neuroactive substances and neuronal tracing are utilized to accomplish morphological neuronal typing of functional relevance. In contrast to their rather constant morphology, chemical coding of enteric neuron types displayed considerable species differences. 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 nitrergic signal transduction are studied in collaboration with Prof. Dr. H. D. Allescher (TU München).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

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

Prof. Jean-Pierre Timmermans und Prof. Dirk Adriaensen, Institute of Histology and Cell Biology, RUCA, Antwerpen, Belgien

Prof. H. Kimura, Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

Dr. Nadine Clerc, CNRS, Marseille, Frankreich

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

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. 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

PM:	2002: 25.200 €	2003: 26:400 €
SM:	12.782 €	11.037 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Brehmer
DFG, FKZ: BR 1815/3-1, „Correlated morphological-chemical phenotyping of human enteric neurons"
Laufzeit: 01.01.2003 - 31.12.2004

PM:	2003: 32.289 €
SM:	14.783 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brehmer A, Schrödl F, Neuhuber W (2002) Morphological phenotyping of enteric neurons using neurofilament immunohistochemistry renders chemical phenotyping more precise in porcine ileum. Histochem Cell Biol 117: 257-263

Brehmer A, Schrödl F, Neuhuber WL (2002) Correlated morphological and chemical phenotyping in myenteric type V neurons of porcine ileum. J Comp Neurol 453: 1-9

Saur D, Neuhuber WL, Gengenbach B, Huber A, Schusdziarra V, Allescher HD (2002) Site-specific gene expression of nNOS variants in distinct functional regions of rat gastrointestinal tract. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 282: G349-358

Wörl J, Dütsch F, Neuhuber WL (2002) Development of neuromuscular junctions in the mouse esophagus: focus on establishment and reduction of enteric co-innervation. Anat Embryol 205: 141-152

Hummel T, Barz S, Hölscher T, Neuhuber WL (2003) Differences in responses to nociceptive stimulation of the oral and aboral oesophagus. J Clin Neurosci 10: 223-225

Raab M, Neuhuber WL (2003) Vesicular glutamate transporter 2 immunoreactivity in putative vagal mechanosensor terminals of mouse and rat esophagus: cue to local effector function? Cell Tissue Res 312: 141-148

Raab M, Wörl J, Brehmer A, Neuhuber WL (2003) Reduction of NT-3 or TrkC results in numeric deficiency of putative vagal mechanoreceptors in the mouse esophagus. Auton Neurosci 108: 22-31

Wang ZJ, Neuhuber WL (2003) Intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat esophagus contain purinergic $P2X_2$ and $P2X_3$ receptor immunoreactivity. Anat Embryol 207: 363-371

2. Autonome Innervation des Auges

Die autonome Innervation des Auges rückte ins Zentrum unseres Interesses, da die zahlreichen lokalen Ganglienzellen in der Aderhaut des menschlichen Auges, die sogenannten intrinsischen choroidalen Neurone (ICN) 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 Glaukomerkrankung ist, sind von Untersuchungen dieser Ganglienzellen neue Einblicke in die Genese dieser häufigen Erblindungsursache zu erwarten. Aber auch bei anderen Störungen der okulären Homöostase dürften sie involviert sein. Gemeinsam mit **Dr. F. Schrödl** und **Priv.-Doz. Dr. A. Brehmer**, und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J.-P. Timmermans (Antwerpen) und Frau Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll (Anatomisches Institut LS II) werden diese choroidalen Neurone bei Mensch und verschiedenen Vogelspezies mittels Immunzytochemie, Elektronenmikroskopie, Tracingtechniken und Elektrophysiologie näher charakterisiert. Wir konnten zeigen, dass diese Neurone von sympathischen und parasympathischen postganglionären Neuronen innerviert sind und über Kollateralen von afferenten Trigeminusneuronen in periphere Reflexkreise eingebunden sind. Sie scheinen ein lokales neuronales System zur Steuerung von Blutgefäßen und nicht-vaskulärer glatter Muskulatur in der Aderhaut darzustellen. Herrn **Dr. F. Schrödl** gelang es erstmalig, ICN elektrophysiologisch zu charaktersieren und durch intrazelluläre Tracerinjektion die Ausdehnung ihrer Fortsätze darzustellen. Daneben wurde in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. A. Bergua (Augenklinik der FAU) die Innervation der Arteria centralis retinae bei der Ratte untersucht.

Autonomic innervation of the eye

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 and other fields of ocular homeostasis. Together with **Dr. Falk Schrödl** and **Priv.-Doz. Dr. A. Brehmer**, and in collaboration with Prof. Dr. J.-P. Timmermans (Antwerp) and Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll (Anatomy Institute II), ICN in various bird species and humans are studied using immunocytochemistry, electron microscopy, neuronal tracing and electrophysiology. 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. **Dr. F. Schrödl** accomplished for the first time electrophysiological characterization of ICN and intracellular dye filling in order to demonstrate their full arbor of processes. In addition, the innervation of the central retinal artery in the rat was studied in collaboration with Priv.-Doz. Dr. Antonio Bergua (Department of Ophthalmology, Erlangen).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. M. Egle De Stefano, Dipt. di Biologia Cellulare e di Sviluppo Università „La Sapienza", Rom, Italien

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

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bergua A, Schrödl F, Neuhuber W (2003) Vasoactive intestinal and calcitonin gene-related peptides, tyrosine hydroxylase and nitrergic markers in the innervation of the rat central retinal artery. Exp Eye Res 77: 367-374

Schrödl F, De Laet A, Tassignon MJ, Van Bogaert PP, Brehmer A, Neuhuber WL, Timmermans JP (2003) Intrinsic choroidal neurons (ICN) in the human eye: projections, targets and basic electrophysiological data. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 3705-3712

3. Nervensystem, Entzündung und Schmerz

Ausgehend von früheren Befunden unserer Arbeitsgruppe, die direkte Kontakte zwischen Nervenendigungen und dendritischen Zellen in der Leber zeigten, werden gemeinsam mit Frau Prof. Dr. G. 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 sind. Dabei scheint der Substanz P, die aus primäraffe-renten Axonen peripher freigesetzt wird, eine entscheidende Rolle zuzukommen, wie aus Experimenten mit Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten hervorgeht. Diese Befunde könnten die Vorraussetzung für neuartige Ansätze zur Therapie der Hepatitis und anderer immuntoxischer Leberschädigungen darstellen. Neben diesen Studien zur Neuro-Immunmodulation wurden in kollaborativen Projekten mit den Instituten für Physiologie u. exp. Pathophysiologie und exp. u. klin. Pharmakologie u. Toxikologie sowie der Neurologischen Klinik die Plastizität von Cyclooxygenasen und NO-Synthase im Rückenmark bei peripheren Entzündungen und degenerativen Erkrankungen, sowie die zellulären Mechanismen von Sensibilisierung und Hyperalgesie in primärafferenten Neuronen studiert. Die Morphologie identifizierter Rückenmarksneurone wird in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H.U. Zeilhofer (Institut für exp. u. klin. Pharmakologie u. Toxikologie) im Rahmen von Untersuchungen zu Transmitter- und Modulatorinteraktionen im oberflächlichen Hinterhorn bei nozizeptiven Prozessen studiert.

Nervous system, inflammation and pain

Modulation of immunologic and inflammatory processes in the liver by the autonomic nervous system are studied together with Prof. Dr. 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. Substance P which is released from peripheral afferent axon terminals appears to play a pivotal role as evidenced in experiments using neurokinin-1 receptor antagonists. These results may provide new options for hepatitis therapy. Besides these studies on neuroimmunomodulation, the plasticity of spinal cyclooxygenase and nitric oxide synthase expression upon peripheral inflammation and in degenerative CNS disease as well as various aspects of cell biology of primary afferent neurons were investigated in collaboration with the Institutes of Physiology and Pharmacology and the Department of Neurology. Furthermore, the morphology of identified spinal neurons is studied in the context of interactions of transmitters and modulators during nociceptive processing in the superficial dorsal horn in collaboration with Prof. Dr. H.U. Zeilhofer (Institute of Pharmacology and Toxicology, Erlangen).

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Neuhuber
DFG, FKZ: Ne 534/1-1/2, „Rolle peptidhaltiger Primärafferenzen bei experimenteller Hepatitis"
Laufzeit: 01.06.2000 - 31.07.2003

PM:	2002: 65.705 €	2003: 38.620 €
SM:	14.510 €	3.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber WL, Zeilhofer HU (2002) PGE2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. Nature Neuroscience 5: 34-40

Rathee PK, Distler K, Obreja O, Neuhuber W, Wang GK, Wang SY, Nau C, Kress M (2002) PKA/AKAP/VR-1 module: a common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. J Neurosci 22: 4740-4745

Ahmadi S, Muth-Selbach U, Lauterbach A, Lipfert P, Neuhuber WL, Zeilhofer HU (2003) Facilitation of spinal NMDA receptor currents by spillover of synaptically released glycine. Science 300: 2094-2097

Bang R, Sass G, Kiemer AK, Vollmar AM, Neuhuber WL, Tiegs G (2003) Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96,345 and L-733,060 protect mice from cytokine-mediated liver injury. J Pharmacol Exp Ther 305: 31-39

Distler C, Rathee PK, Lips KS, Obreja O, Neuhuber W, Kress M (2003) Fast Ca2+-Induced Potentiation of Heat-Activated Ionic Currents Requires cAMP/PKA Signaling and Functional AKAP Anchoring. J Neurophysiol 89: 2499-2505

Kaiser MJT, Tiegs G, Neuhuber WL (2003) Close apposition of dynorphin positive nerve fibres to lymphocytes in the mouse liver suggests opioidergic neuro-immunomodulation. Histochem Cell Biol 120: 213-221

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. **Priv.-Doz. Dr. M. 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 (neurfibromatosis 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, **Priv.-Doz. Dr. M. 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, Frankreich

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

Finanzierung / Funding

Projektleiter/ Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Kressel
DFG, FKZ: Kr 1665/3-1, „Zelluläre Funktion des Neurofibromatose Typ 2 Tumorsuppressor Proteins Merlin"
Laufzeit: 01.07.2000 - 30.06.2002
SM: 2002: 11.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kressel M, Schmucker B (2002) Nucleocytoplasmic transfer of the NF2 tumor suppressor protein merlin is regulated by exon 2 and a CRM1-dependent nuclear export signal in exon 15. Hum Mol Genet 11: 2269-2278

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel
2002: 129.197 €2003: 126.129 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. Jürgen Wörl: Untersuchungen zur Innervation und Ontogenese der quergestreiften Ösophagusmuskulatur; Antrittsvorlesung und Venia legendi 2002

Priv.-Doz. Dr. Michael Kressel: Molekulare Anatomie des NF-2 Tumorsuppressor Proteins Merlin und seine mögliche Beziehung zur Apoptose; Antrittsvorlesung- und Venia legendi 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Bär Nicolaus, Dr. med. dent., "Studien zur Endigung vagaler Afferenzen an den myenterischen Ganglien des Ösophagus mit Hilfe der confokalen Laserscanning-mikroskopie" (2002)

Graf Heinz, Dr. med., "Somahypertrophie myenterischer Neuronen nach experimentell induzierter Stenose im Schweineileum." (2002)

Suft Gerald, Dr. med., "Entwicklung Calretinin-positiver Neurone im Ösophagus der Ratte" (2002)

Wiesand Markus, Dr. med., "Die nitrerge Innervation des Pankreas von Ratte und Mensch. Eine histochemisch-immunhistochemische Studie unter Berücksichtigung von besonderen Fixationseinflüssen" (2002)

Schweigert Michael, Dr. med., „Über das Ganglion trigeminale Gasseri der Ente: Eine morphologische und immunhistochemische Studie" (2003)

Sindlinger Kerstin, Dr. med. dent., "Untersuchungen von Zellverbindungskomplexen in myenterischen Ganglien des Ösophagus der Ratte: Ein Beitrag zur funktionellen Morphologie ösophagealer Mechanosensoren" (2003)

Wank Michael, Dr. med., „Lokale Unterschiede in der vagalen Innervation des Rattenösophagus spiegeln sich in neurochemischen Unterschieden auf dem Niveau der sensorischen Ganglien und in unterschiedlichen Projektionen zum Hirnstamm wider" (2003)

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

Prof. Dr. Winfried Neuhuber
Associate Editor: Cells Tissues Organs
Editorial Board: Histochemistry and Cell Biology

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

"Distraktion versus Augmentation – Moderne Behandlungskonzepte zur Knochenregeneration", 26.-27.04.2002 und 04.-05.2003 (gemeinsam mit der Klinik für Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie der FAU)

3. Internationaler Operationskurs „Plastisch-rekonstruktive und ästhetische Nasen- und Ohrmuschelchirurgie, Blepharoplastik und Face Lift", 10.-13.09.2003 (gemeinsam mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke der FAU)

1. Internationaler Workshop über Diagnostik und Chirurgie von Speicheldrüsenerkrankungen, 17.-19.09.2003 (gemeinsam mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke der FAU)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Regelmäßige anatomische Fortbildungen für die Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin (FAC), die Arbeitsgemeinschaft für Manuelle Medizin und das Deutsche Fortbildungsinstitut für Osteopathie

Regelmäßige anatomische Demonstrationen für medizinisches Fachpersonal

Anatomisches Institut
Lehrstuhl für Anatomie II

Anatomical Institute
Chair of Anatomy II

Universitätsstraße 19, 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: anat2.gl@anatomie2.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Lütjen-Drecoll, Elke *Lehrstuhlinhaberin / Chairman*	Prof. Dr. med.	anat2.gl@anatomie2.med.uni-erlangen.de	-22865
Tamm, Ernst	Prof. Dr. med	E.Tamm@anatomie2.med.uni-erlangen.de	-26745
Eichhorn, Michael	Prof. Dr. med.	M.Eichhorn@anatomie2.med.uni-erlangen.de	-22830
May, Christian Albrecht	Priv.-Doz. Dr. med.	A.May@anatomie2.med.uni-erlangen.de	-26732

Forschungsschwerpunkte

- Glaukom
- Altern und altersbedingte degenerative Augenerkrankungen
- Immunprivileg des Auges
- Molekulare Anatomie und Embryologie

Research Focus

- Glaucoma
- Aging and age-related ocular diseases
- Immune privilege 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. Dr. D. Johnson von der Mayo Clinic Rochester/USA können Spenderaugen mit den jeweiligen klinischen Diagnosen untersucht werden. Dabei werden die ultrastrukturellen und immunhistochemischen Besonderheiten des extrazellulären Materials der verschiedenen Glaukomformen analysiert und quantitative Daten mit den klinischen Daten sowie dem Axonverlust im Sehnerv korreliert (**Dr. J. Gottanka, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**). 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 (**Dr. R. Fuchshofer, Prof. Dr. M. Eichhorn, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).
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 (**Priv.-Doz. Dr. A. May, Dr. J. Gottanka, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**). Im Primatenzentrum in Madison/Wisconsin/USA wird von Prof. Dr. P. Kaufman bei Affenaugen durch Laserkoagulation des Kammerwasserabflussgewebes der Augeninnendruck erhöht und dadurch glaukomatöse Veränderungen des hinteren Augenabschnittes induziert. In Zusammenarbeit mit Prof. T. Mittag, Mount Sinai/New York untersuchen wir Mäuse mit spontan auftretendem Glaukom. Alle 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. Unterschiedliche transgene Mäuse werden im Institut gezüchtet und analysiert (**Priv.-Doz. Dr. A. May, Dr. A. Fuchs, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).

Glaucoma

Glaucoma disease has been the main focus of research in our department for many years. One important pathogenic factor of glaucoma is the elevated intraocular pressure (IOP) due to an increase in extracellular material in the aqueous humor outflow pathways. In co-operation 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 and with the axon loss in the optic nerve (**Dr. J. Gottanka, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**). We were able to establish monolayer and organ cultures derived from the anterior eye segments of human eyes. The influence of various factors on the different cells of the outflow tissues 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 found in human eyes with glaucoma disease (**Dr. R. Fuchshofer, Prof. Dr. M. Eichhorn, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).
Increase in IOP causes degeneration of the optic nerve and visual field loss. The morphological changes of the optic nerve are investigated and correlated with the changes in the anterior eye segment. In addition, morphological changes of the vasculature of the choroid, the optic nerve and the changes of the neuronal retina are analyzed (**Priv.-Doz. Dr. A. May, Dr. J. Gottanka, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).
In the Wisconsin Regional Primate Research Center, Madison/Wisconsin/USA, Prof. P.L. Kaufman experimentally increases intraocular pressure in monkey eyes using laser coagulation of the outflow pathway/trabecular meshwork. The posterior segments of these eyes develop glaucomatous changes. In collaboration with Prof. T. Mittag (Mount Sinai Hospital/New York), we also investigate the morphological changes in mice eyes with spontaneous development of glaucoma to correlate the morphology with different stages and severities of glaucomatous changes (**Priv.-Doz. Dr. A. May, Dr. A. Fuchs, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

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

Prof. Dr. Paul Kaufman, Department of Ophthalmology, University of Madison - Wisconsin, Wiscon, USA

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

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

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll, Prof. Dr. M. Eichhorn
DFG, SFB 539, Teilprojekte BI.1, „Entstehung der Druckerhöhung bei primär chronischen juvenilen und Steroid-induzierten Glaukomen"
Laufzeit: 01.07.97 – 30.06.06
PM: 2002: 96.000 €
SM: 12.782 €

Projektleiter / Principal Investgators: Priv.-Doz. Dr. A. May, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
DFG, SFB 539, Teilprojekte BI.2, „Morphologische Untersuchungen über die pathogenetischen Veränderungen des intraokulären Gefäßsystems und der Innervation bei verschiedenen Glaukomformen und Tiermodellen"
Laufzeit: 01.07.97-30.06.06
PM: 2002: 97.200 €
SM: 14.691 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Borrás T, Rowlette LLS, Tamm ER, Gottanka J, Epstein DL (2002) Effects of elevated intraocular pressure on outflow facility and TIGR/MYOC expression in perfused human anterior segments. Invest Ophthalmol Vis Sci 43: 33-40

May CA, Fuchs AV, Scheib M, Lütjen-Drecoll E (2002) Characterization of nitrergic neurons in the porcine and human ciliary nerves. Invest Ophthalmol & Vis Sci, Vol 43 No 3: 581-586

May CA, Lütjen-Drecoll E (2002). Morphology of the murine optic nerve. Invest Ophthalmol & Vis Sci., Vol. 43, No. 7: 2206-2212

Fuchshofer R, Welge-Lüßen U, Lütjen-Drecoll E (2003) The effect of TGF-ß2 on human trabecular meshwork extracellular proteolytic system. Experimental Eye Research 77: 757-765

Gabelt BAT, Gottanka J, Lütjen-Drecoll E, Kaufman PL (2003) Aqueous humor dynamics and trabecular meshwork and anterior ciliary muscle morphologic changes with age in Rhesus monkeys. Invest Ophthalmol & Vis Sci, Vol 44 No 5: 2118-2125

May CA (2003) The optic nerve head region of the aged rat. An immunohistochemical investigation. Current Eye Research 26: 347-354

May CA (2003) Nonvascular smooth muscle a-actin positive cells in the choroid of higher primates. Current Eye Research 27: 1-6

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 (**Priv.-Doz. Dr. A. May, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).
Die Zellen der Augenlinse, die sich im Kernbereich nicht mehr teilen und denen sogar die Zellorganellen zur Proteinbiosynthese fehlen, können trotzdem zeitlebens erhalten und transparent bleiben. Allerdings ist die Kataraktbildung eine der häufigsten Erblindungsursachen. Die funktionelle Bedeutung von freien Radikalen für Altersveränderungen des Auges aber auch des Hirnstammes werden an Glutathionperoxidase-defizienten Mäusen untersucht.
Zusätzlich wird der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Expression von Zellen in vitro mit biochemischen Methoden analysiert. Die Untersuchungen werden in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Nijmegen/Holland (Prof. H. Bloemendal) und dem Eye Research Institute, Oakland Universität, Rochester, USA (Prof. V.N. Reddy) durchgeführt (**Dr. T. Knörnschild, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).
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. Die genaue Analyse des Akkommodationssystems und seiner Veränderungen im Alter (Presbyopie) werden in Zusammenarbeit mit der hiesigen Augenklinik und der Fa. Human Optics untersucht, um die Grundlagen für die verbesserte Anwendung akkommodierender Linsen zu erarbeiten (**Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).

Aging and age-related ocular diseases

Aging does not proceed uniformly within one organ. While functionally important structures often retain their morphology for a long time, morphological changes can be quite pronounced in less essential structures (**Priv.-Doz. Dr. A. May, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).
The eye contains a variety of tissues, the time course of their aging differs considerably. Studying those processes in the different ocular tissues might lead to an understanding of numerous age-related eye diseases. The cells of the lens nucleus are non-deviding and even lack cell organelles necessary for the protein biosynthesis. These cells can survive and stay translucent for life. On the other hand, cataract-formation is one of the most common causes for bilateral blindness. The functional significance of free radicals for age-related changes in the eye and brain stem were studied in glutathione peroxidase-1 knockout mice. These studies are performed in close cooperation with the Department of biochemistry and molecular biology, University of Nijmegen/The Netherlands (Prof. H. Bloemendal) and the Eye Research Institute at Oakland University, Rochester, USA (Prof. V.N. Reddy) (**Dr. T. Knörnschild, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**). The age-related changes of the extracellular material also show marked differences in the various eye tissues. We investigate the mechanisms underlying these changes with morphological and biochemical methods in vivo and in vitro. The connective tissue of the cornea remains frequently transparent for life, whereas the accommodation system with ciliary muscle and zonule undergoes pronounced age-related changes. Changes in both tissues are investigated comparatively. The accommodation system and its changes with age (presbyopia) are examined in cooperation with the local Department of Ophthalmology and the company Human Optics, in order to gather the basic knowledge for an improved application of accommodating lenses (**Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll**).

Internationale Kooperationen / International Collaborations
Prof. Dr. Hans Bloemendal, Department of Biochemistry, Nijmegen, Holland

Prof. Dr. Venkat Reddy, Department of Ophthalmology, University of Michigan, Michigan, USA

Prof. Dr. Paul Kaufman, Department of Ophthalmology, University of Madison – Wisconsin, Wisconsin, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz
Laufzeit: Seit 2002
PM: 2002: 55.000 € 2003: 55.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „GPX knock-out Parkinson"
SM: 2002: 12.800 € 2003: 2.900 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
High-Tech-Offensive Bayern, „Biomechanische Eigenschaften des Akkommodationsapparates"
Laufzeit:01.01.02 - 31.12.04
PM: 2002: 23.000 € 2003: 50.000 €
SM: 23.700 € 50.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, Dang L, Unakar NJ, Musch DC, Boyle DL, Takemoto LJ, Ho Y-S, Knörnschild T, Jünemann A, Lütjen-Drecoll E (2002) Glutathione peroxidase-1 deficiency leads to increased nuclear light scattering, membrane damage, and cataract formation in gene-knockout mice. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001, Vol 42, No 13: 3247-3255

Priglinger SG, Neubauer AS, May CA, Alge CS, Wolf AH, Müller A, Ludwig K, Kampik A, Welge-Lüßen U (2003) Optical coherence tomography for the detection of laser in situ keratomileusis in donor corneas. Cornea 22: 46-50

van Rijk AF, Stege GJJ, Bennink EJ, May CA, Bloemendal H (2003). Nuclear staining for the small heat shock protein αB-crystallin colocalizes with splicing factor SC35. European Journal of Cell Biology 82: 361-368

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 mit dem okulären Immunprivileg assoziiert. 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 rd (retinal degeneration) 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. In vitro wird der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Expression von Adhaesionsmolekülen und verschiedener Komponenten der extrazellulären Matrix auf die Migration immunkompetenter Zellen untersucht (**Prof. Dr. M. Eichhorn, Dr. R. Fuchshofer**).

In enger Zusammenarbeit mit Prof. B. Ehinger, Augenklinik Lund/Schweden und Prof. A. Kampik, Augenklinik München, haben wir Hinweise dafür beschrieben, dass auch die gefäßreiche Uvea immunologisch privilegiert ist. Die Mechanismen, die diesem Privileg zugrunde liegen, werden weiter analysiert (**Dr. T. Knörnschild**).
Um zu untersuchen, ob Neuropeptide die Zytokinbildung von antigenpräsentierenden Zellen (APC) in der Uvea modulieren könnten, wurde analysiert, ob die APC der Uvea in Kontakt mit Nervenendigungen stehen und welche Neuropeptide diese Endigungen enthalten. Durch experimentelle Untersuchungen soll die Rolle der Nervenendigungen für das Immunprivileg weiter untersucht werden (**Dr. E. Adamek-Kotowicz, Dr. A. Fuchs**).
In vitro-Versuche zeigen, dass APC auch durch die neuroektodermalen Epithelien von Iris und Ziliarkörper in ihrer Zytokinbildung beeinflusst werden können. In Organkultur wird analysiert, ob APC nach Antigeninjektion durch die Uvea oder durch das Ziliarepithel in das Kammerwasser übertreten. Die Untersuchungen werden auch an Tieren mit Verlust von ACAID durchgeführt.
In vitro wird weiter analysiert, welche Faktoren den Weg von APC durch das Trabekelwerk beeinflussen, da dieser Weg für die Auslösung des ACAID-Phänomens Voraussetzung ist.

Immune privilege in the eye

Anterior chamber, vitreous cavity and subretinal space belong to the immune privileged compartments of the eye. In these compartments histo-incompatible transplants can stay for a long or unlimited period without being rejected. Anterior Chamber Associated Immune Deviation (ACAID) is associated to ocular immune privilege. After injection of antigens into the anterior chamber and following intracutaneous immunization, a type IV allergic reaction is actively suppressed. Conditions for the immunological privileged position of the anterior chamber are examined in close cooperation with the laboratory of Professor W. Streilein /Boston/USA. ACAID is well established in laboratory rodents as experimental control for the immuneprivilege of the anterior eye segment. We investigate the factors responsible for the immune privilege of the anterior chamber. We discovered a mouse strain in which ACAID cannot be induced: old 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 the localization and pathway of immune-competent cells at different time intervals after antigen inoculation with morphological methods. Our interest is focused on the pathways by which these cells leave the eye. Using tissue culture methods, the expression of adhaesion molecules and components of the extracellular matrix components which could influence migration of immune-competent cells are studied. In close cooperation with Prof. B. Ehinger (Department of Ophthalmology, Lund/Sweden),

and Prof. A. Kampik (Eye Department Munich) we discovered, that the highly vascularized uvea is also immune privileged. The mechanisms responsible for this privilege are investigated (**Dr. T. Knörnschild**).
In order to examine whether neuropeptides could modulate the cytokine secretion of antigen-presenting cells (APC) in the uvea, we analyze whether the uveal APC are in contact with nerve endings and which neuropeptids are contained in these endings. In vitro studies show that the cytokine secretion of APC can also be modulated by iris/ciliary body epithelial cells. Whether APC pass to aqueous humor after antigen injection via the iris or the epithelium is examined in organ culture. These investigations are also conducted in animals with loss of ACAID (**Dr. E. Adamek-Kotowicz, Dr. A. Fuchs**).
One prerequisite for the ACAID phenomenon is the migration of APC through the trabecular meshwork into the spleen. It is analyzed which factors could influence the migration of the cells using tissue and organ culture methods.

Internationale Kooperationen / International Collaborations
Prof. B. Ehinger, Lehrstuhl für Augenheilkunde, Universität Lund, Schweden

Prof. W. Streilein, Schepens Eye Research Institute, Boston, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
IZKF Erlangen, „Funktionelle Morphologie der Kammerwasserabflusswege und deren Bedeutung für die Immunreaktion des Auges"
Laufzeit: 01.10.99 bis 30.09.04
PM: 2002: 97.882 € 2003: 95.318 €
SM: 20.497 €
14.534 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fuchshofer R, Welge-Lüßen U, Lütjen-Drecoll E (2003) The effect of TGF-ß2 on human trabecular meshwork extracellular proteolytic system. Experimental Eye Research 77: 757-765

Knörnschild T, Grasbon T, Wilsch C, Kampik A, Lütjen-Drecoll E (2003) RPE cell transplants to non-immune-privileged sites of the eye transform into fibroblast-like cells. Current Eye Research, Vol 27 No 1: 25-34

Richter M, Krauss AH-P, Woodward DF, LütjenDrecoll E (2003) Morphological changes in the anterior eye segment after long term treatment with different receptor selective prostaglandine agonists and a prostamide. Invest Ophthalmol Vis Sci, Vol 44 No 10: 4419-4426

4. Molekulare Anatomie und Embryologie

Die Forschungsschwerpunkte der Professur für Molekulare Anatomie und Embryologie (**Prof. Dr. E. Tamm**) gliedern sich in folgende Teilbereiche auf:

Molekulare Ursachen des Glaukoms

Charakteristisches Merkmal des Glaukoms ist eine chronische Degeneration der Axone des Sehnervens und damit verbunden ein apoptotischer Untergang von Neuronen der Retina. Häufige Ursache ist eine Störung der Kammerwasserfiltration, die zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks führt. Die Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Faktoren, die für die Störung der Kammerwasserfiltration und/oder den Zelltod von Neuronen der Retina verantwortlich sind.
Ein Schwerpunkt ist die Untersuchung der Funktion von Myocilin, einem sezernierten Glykoprotein der Olfactomedin-Familie, das bei vererbten Formen des Glaukoms mutiert ist. Die Arbeitsgruppe hat transgene Mäuse entwickelt, die Myocilin oder eine mutierte Form von Myocilin spezifisch im Auge überexprimieren und untersucht den Phänotyp dieser Tiere (**M. Zillig**). Weiterhin werden die Lokalisation und Expression von Myocilin in situ und in vitro, sowie die Transkriptionsregulation des Myocilinpromoters untersucht. Die Funktion von Myocilin wird in eigens dafür entwickelten organtypischen Kultursystemen des vorderen Augenabschnitts untersucht (**Dr. rer. nat. A. Goldwich, Dr. med. A. Ohlmann, M. Zillig, Priv.-Doz. Dr. med. C. Flügel-Koch**). In einem parallelen Ansatz wird die funktionelle Bedeutung von Optineurin, einem weiteren Glaukom-verursachenden Gen untersucht, das an der Regulation des apoptotischen Zelltodes beteiligt ist. Dazu wird unter Anwendung des cre/loxP-Systems, ein augenspezifisches Knockout-Mausmodell von Optineurin entwickelt.

Die Rolle von Proteinen der Olfactomedin-Familie bei glomerulären Erkrankungen der Niere

Ziel des Projekts ist die Erforschung der Rolle von Myocilin und Noelin, beides sezernierte Glykoproteine der Olfactomedin-Familie, für die Funktion des Glomerulus der Niere. Die Expression und spezifische Lokalisation dieser Proteine wird untersucht bei experimentellen Modellen glomerulärer Erkrankungen, wie der Puromycin Aminonukleosid Nephritis (PAN) als Modell der Minimal Change Nephritis des Menschen und der akuten anti-Thy1.1 Nephritis als Modell der akuten mesangioproliferativen Glomerulonephritis (**Dr. rer. nat. A. Goldwich, D. Baulmann**). Weiterhin werden in vitro die regulativen Mechanismen der Myocilinexpression in Podozyten und Mesangiumzellen untersucht.

Norrie Disease Protein (NDP, Norrin) als Wachstumsfaktor retinaler Neurone

Die Norrie Erkrankung ist eine vererbte Retinopathie, die zur Netzhautdegeneration und zur Erblindung führt. Das verant-

wortliche Gen kodiert für Norrie Disease Protein (NDP), das keine deutlichen Sequenz-Homologien mit anderen Genen zeigt, aber ein retinaler Wachstumsfaktor sein könnte. Um in einem in vivo Modell die Funktion von NDP zu analysieren, haben wir transgene Mäuse entwickelt, die unter Kontrolle des linsenspezifischen Promoters für bB1-Crystallin NDP im Auge überexprimieren. Diese Mäuse zeigen bei Geburt eine deutliche Zunahme von retinalen Neuronen. Der Phänotyp dieser Tiere wird analysiert und NDP als neues Neurotrophin retinaler Neurone charakterisiert (**Dr. med. A. Ohlmann, Dr. rer. nat. M. Scholz**).

Regulation der Entwicklung der Gewebe des vorderen Auges
Die Regulation der embryonalen Entwicklung des vorderen Augenabschnitts wird untersucht, wobei insbesondere die Rolle des Transkriptionsfaktors Pax6 für die Differenzierung mesenchymaler Strukturen analysiert wird (**M. Zillig, Priv.-Doz. Dr. med. C. Flügel-Koch, D. Baulmann**).

Adulte Stammzellen in den Geweben des vorderen Auges beim Primaten
In dem Forschungsvorhaben gehen wir der bislang ungelösten Frage nach, ob in den Geweben des vorderen Augenabschnitts (Trabekelwerk, Kornea, Iris, Ziliarkörper) adulte Stammzellen vorkommen (**Priv.-Doz. Dr. med. C. Flügel-Koch**). In Zusammenarbeit mit Prof. Paul Kaufman an der University of Wisconsin-Madison und dem dortigen Regional Primate Research Center werden Affen mit Stammzell-Markern behandelt und das Gewebe dieser Tiere anschließend untersucht.

Molecular Anatomy and Embryology

The section on Molecular Anatomy and Embryology (**Prof. Dr. E. Tamm**) focuses on research in 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. A. Goldwich, Dr. med. A. Ohlmann, M. 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 normal and mutated forms of myocilin. In parallel, the functional role of optineurin, another glaucoma-causing gene is investigated. Optineurin is supposed to be involved in the control of retinal ganglion cell apoptosis. We develop a conditional retina-specific knockout model of optineurin.

The role of proteins of the olfactomedin family in glomerular diseases
The specific aim of the project is to analyze the role of myocilin and noelin for both podocyte and glomerular function. Myocilin and noelin are secreted glycoproteins and members of the family of olfactomedin proteins. The expression and localization of myocilin and noelin is analyzed in animal models of glomerular diseases, such as the puromycin aminonucleoside nephrosis (PAN) as model of human minimal change nephritis and the acute anti-thy1.1 nephritis as model of acute mesangioproliferative glomerulonephritis. In vitro, the regulation of myocilin expression is studied in cultured podocytes and mesangial cells and the transcriptional regulation of the myocilin promoter.

Norrie disease protein (NDP) as growth factor of retinal neurons.
Norrie Disease is a hereditary retinopathy that leads to retinal degeneration and blindness. The responsible gene encodes for Norrie Disease Protein (NDP). To characterize, if NDP might be a retinal neurotrophin, we have developed transgenic mice that overexpress NDP in the developing eye (**Dr. med. A. Ohlmann, Dr. rer. nat. M. Scholz**). The animals show a significant increase in retinal ganglion cells indicating that NDP is a new neurotrophin for retinal neurons.

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. A specific focus is the action of Pax6 on differentiation of neural crest-derived tissues in the anterior eye. (**M. Zillig, Priv.-Doz. Dr. med. C. Flügel-Koch, D. Baulmann**).

Adult stem cells in the anterior eye
We investigate the open question, if adult stem cells exist in the tissues of the anterior eye. In collaboration with Prof. Paul Kaufman at the University of Wisconsin-Madison and the Regional Primate Research Center Madison/Wisconsin, monkeys are being treated with stem cell markers and analyzed. (**Priv.-Doz. Dr. med. C. Flügel-Koch**)

Internationale Kooperationen / International Collaborations

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

Prof. Dr. Ruth Ashery-Padan, Tel Aviv-University, Israel

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

Dr. Paul Russell, National Eye Institute, NIH, Bethesda Maryland, USA

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

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator Prof. Dr. E. Tamm
DFG, SFB 539, Teilprojekt BI.4, „Transgene Tiermodelle des primären Offenwinkelglaukoms"
Laufzeit: 1.7.00 - 30.6.06

PM:	2002: 96.000 €	2003: 97.200 €
SM:	20.452 €	25.826 €
Geräte:		8.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Tamm
DFG,SFB 423, Teilprojekt A9, „Die Rolle von Proteinen der Olfactomedin-Familie bei glomerulären Erkrankungen"
Laufzeit: 01.01.03 – 31.12.04
PM: 2003: 57.600 €
SM: 23.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Tamm
The Glaucoma Foundation, New York, NY, USA, "Characterization of Norrin as growth factor for optic nerve ganglion cells"
Laufzeit: 01.01.00 – 31.12.02
SM: 2002: 33.102 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Tamm
The Glaucoma Foundation, New York, NY, USA, "Stem cells in the primate trabecular meshwork"
Laufzeit: 01.01.03 – 31.12.03
SM: 2003: 29.092 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Tamm
American Health Assistance Foundation Rockville, Maryland, USA, FKZ: 2000033, "Subtraction analysis of trabecular meshwork"
Laufzeit: 01.04.98 – 31.03.04
SM: 2002: 29.092 € 2003: 29.092 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Baulmann D, Ohlmann A, Flügel-Koch C, Goswami S, Cvekl A, Tamm ER (2002) Pax6 heterozygous eyes show defects in chamber angle differentiation that are associated with a wide spectrum of other anterior eye segment abnormalities. Mech Develop 118: 3-17

Borrás T, Rowlette LLS, Tamm ER, Gottanka J, Epstein DL (2002) Effects of elevated intraocular pressure on outflow facility and TIGR/MYOC expression in perfused human anterior segments. Invest Ophthalmol Vis Sci 43: 33-40

Flügel-Koch C, Ohlmann A, Piatigorsky J, Tamm ER (2002) Disruption of anterior segment development by TGF-beta1 overexpression in the eyes of transgenic mice. Dev Dyn 225: 111-125

Ohlmann A, Tamm ER (2002) Die Rolle von Myocilin bei der Pathogenese des primären Offenwinkelglaukoms. Der Ophthalmologe 99: 672-677

Rao V, Wawrousek E, Tamm ER, Zigler S Jr (2002) Rho GTPase inactivation impairs lens growth and integrity. Lab Invest 82: 231-239

Tamm ER (2002) Myocilin and glaucoma. Facts and ideas. Prog Ret Eye Res 21: 395-428

Weber BHW, Schrewe H, Molday LL, Gehrig A, White KL, Seeliger MW, Jaissle GB, Friedburg C, Tamm E, Molday RS (2002) Inactivation of the murine X-linked juvenile retinoschisis gene, rs1h, suggests a role of retinoschisin in retinal cell layer organization and synaptic structure. PNAS 99: 6222-6227

Goldwich A, Ethier CR, Chan D W-H, Tamm ER (2003) Perfusion with the olfactomedin domain of myocilin does not affect outflow facility. Invest Opthalmol Vis Sci 44: 1953-1961

Ohlmann A, Goldwich A, Flügel-Koch C, Fuchs AV, Schwager K, Tamm ER (2003) The secreted glycoprotein myocilin is a component of the myelin sheath in peripheral nerves. Glia 43: 128-140

Rhee DJ, Tamm ER, and Russell P (2003) Donor corneoscleral buttons: A new source of trabecular meshwork for research. Exp Eye Res 77: 749-756

Santas AJ, Bahler C, Peterson JA, Filla MS, Kaufman PL, Tamm ER, Johnson D, Peters DP (2003) The heparin II domain of fibronectin modulates aqueous outflow in cultured anterior segments of human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 4796-4804

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 631.134 € 2003: 774.056 €

Habilitationen

May, Christian Albrecht: „Elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen zur Klassifikation choroidaler Ganglienzellen und deren Veränderungen beim menschlichen sowie beim experimentellen Glaukom". Habilitation, Medizin, 2002

Dissertationen / Doctorate theses

Karali, Anastasia: „Lokalisation von Myocilin/TIGR im Trabekelwerk des Auges", 2002
Kirstein, Lucienne: „Transkriptionsanalyse von Myocilin/TIGR", 2002

Kook, Daniel: „ Morphologische und physiologische Untersuchungen der Kammerabflusswege nach Langzeitbehandlung mit TGFβ2"; 2002

Skorsky, Liliana: „Funktionelle Morphologie des vorderen Augenabschnittes des Schweineauges, 2002

Wittmann, Markus: „Efferente und afferente Innervation der Kammerwasserabflusswege des Primatenauges, 2002

Fuchshofer, Rudolf: „Einfluss von TGFβ auf verschiedene Zellen des Auges", Biologie, 2003

Knörnschild, Tina: „Einfluss von oxidativen Stress auf die Morphologie des Auges", Biologie, 2003

Murrmann, Andrea: „Morphologische Veränderungen des Gehirns von GPX-knockout-Mäusen", 2003

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

Prof. Dr. E. 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
Mitglied der Sachverständigenkommission im IMPP Mainz (Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen)
Ehrenmitglied der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft
Mitglied in der Akademie der Naturforscher Leopoldina
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: Der Ophthalmologe

Prof. Dr. E. Tamm
Mitglied des Scientific Advisory Committee der Glaucoma Research Foundation, San Francisco, USA
Editorial Board: Experimental Eye Research (Section-Editor "Aqueous Humor and Outflow Pathways")
Editorial Board: Current Eye Research

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Ohlmann, Andreas: Poster-Preis beim EVER-Meeting in Alicante, 2002

Fuchs, Anne: Poster-Preis bei der DOG, Berlin, 2002

Tamm, Ernst: 2003 Ruth Salt Junior Investgator Achievement Award of the National Glaucoma Research Program, American Health Assistance Foundation, Rockville, Maryland, USA

May, Christian Albrecht: Glaukompreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 2003:

Lütjen-Drecoll, Elke:
Ehrenmitglied der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg, 2003
Aufnahme in die Akademie der Natruforscher Leopoldina, 2003
Verleihung des „Bayerischen Maximilians-Ordens für Wissenschaft und Kunst" durch den Bayerischen Ministerpräsidenten Stoiber für Verdienste und Leistungen im Bereich der Wissenschaft, 2003

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

6.-11.10.02, XI International Congress of Eye Research, Genova, International Organizer ("Section Glaucoma")

18./19.10.02: Glaukomsymposium im Rahmen des SFB 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX)

24./25.05.03: Funktionelle Anatomie der Extremitäten, Fortbildung für Physiotherapeuten in Erlangen

1./2.11.03: Funktionelle Anatomie des Nervensystems, Fortbildung für Physiotherapeuten in Göttingen

05.02.02 und 24.06.03: Medical Fundamentals – Anatomy, als Teil des International Workshop: Diagnostic Imaging Basics von Siemens-Med

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Monatliche Fortbildung im Rahmen des SFB-Seminars 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX):
11.02.02: Viscocanalostomy
31.07.02: Homocystein als Determinante des Klinischen Verlaufs beim primären Offenwinkel-Glaukom
31.07.02: Systematische Linkage Disequilibrium-Analysen bei Glaukom
31.07.02: Genetik des Pseudoexfoliationssyndroms
02.10.02: Expression und funktionelle Bedeutung der Cyclooxygenase-2 im nichtpigmentierten Ziliarepithel
14.08.03: The multiple functions of Pax6 in eye development
07.10.03: Clinical and genetic studies in exfoliation syndrome
04.11.03: Ca2-Kanäle des retinalen Pigmentepithels in Gesundheit und Krankheit
02.12.03: Enzymatic isolation of human inner-wall Schlemm's canal cells – Electrophysiological comparisons to trabecular meshwork

21.03.02 und 10.04.02: Die funktionellen Systeme des menschlichen Körpers. Fortbildung für Kinderkrankenpfleger

04.06.02 und 15.05.03: Fortbildung für Ergotherapeuten

19.03.03: Regionale Fortbildungsveranstaltungen der Bayerischen LandesZahnärztekammer und der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der FAU Erlangen: „Das Kiefergelenk" Vortrag: Funktionelle Anatomie des Kierfergelenkes

17.02.02: Regionale Fortbildungsveranstaltung der Univ.Augenklinik Münster (XIII. Ophthalmologisch-Optische Fortbildung in Münster), Vortrag: Morphologie des Akkommodationsapparates und seine Veränderungen im Laufe des Lebens.

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Elektronenmikroskope Zeiss EM 902 und Zeiss EM 109
Rasterelektronenmikroskop Cambridge Stereoscan 90
Gefriereinbettung Baltec FSU 010
Lumi-Imager (Hofmann-La Roche)

Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
Lehrstuhl für Physiologie

Institute of Physiology and Experimental Pathophysiology
Chair of Physiology

Universitätsstraße 17, 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:
Prof. 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	Telefon
Handwerker, Hermann *Vorstand des Institutes / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	handwerker@physiologie1.uni-erlangen.de	-22400
Meßlinger, Karl	Prof. Dr. med.	messlinger@physiologie1.uni-erlangen.de	-22483
Reeh, Peter	Prof. Dr. med.	reeh@physiologie1.uni-erlangen.de	-22228
Finkenzeller, Peter	Prof. Dr. rer. nat	finkenzeller@physiologie1.uni-erlangen.de	-22888
Forster, Clemens	Prof. Dr. sc. hum.	forster@physiologie1.uni-erlangen.de	-22492
Kohllöffel, Lothar	Dr. Ing., Ph.D.	kohllöffel@physiologie1.uni-erlangen.de	-22495
Sauer, Susanne	Dr. rer. nat.	sauer@physiologie1.uni-erlangen.de	-26729

Forschungsschwerpunkte

- Schmerz und Nozizeption
- Mikroneurographie und Mikrodialyse der Haut
- Membranphysiologie
- Sensorische Neurone
- Trigeminale Nozizeption
- Funktionelle Kernspintomographie

Research Focus

- Pain and nociception
- Microneurography
- Microdialysis of the skin
- Physiology of the cell mebrane
- Physiology 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 Granulocyten) 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: **Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz, Prof. Dr. H. O. 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" nociceptors 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, β-thromboglobuline – platelets, ECP-eosinophilic granulocytes). In addition, we investigate mediators responsible for pruritus in atopic dermatitis patients, histamine liberation by anestetics, and percutaneous absorption of organic solvent solutions. Principal investigators: **Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz, Prof. Dr. H. O. Handwerker.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. E. Torebjörk, Dept. of Clinical Neurophysiology, University Uppsala, Schweden

Prof. M. K. Church, School of Medicine, University Southampton, England

Dr. L. J. Petersen, Div. of Clinical and Experimental Microdialysis,Copenhagen, Dänemark

Prof. C. Belmonte, Dept. Neuroscience, University Miguel Hernandez., Alicante, Spanien

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, Schweden

Dr. M. Ringkamp, Dept. for Neurosurgery, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz
DFG, SFB 353, Teilprojekt C1

PM:	2002: 90.300 €	2003: 93.000 €
SM:	25.565 €	22.076 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz
DFG, SFB 353, Teilprojekt C4

PM:	2002: 93.000 €	2003: 97.200 €
SM:	15.850 €	13.687 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz
Idea AG, München; Loreal, Paris; Unilever Research UK; Mundipharma; Astra Pain Research, Södertalje SWE; Glaxo Smith Cline Beecham

PM/SM:	2002: 228.000 €	2003: 162.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz
Coinvestigator in R01 grant von Dr. Wade Kingery, Dept. Functional Restauration, Stanford University, CA

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bickel A, Axelrod FB, Schmelz M, Marthol H, Hilz MJ (2002) Dermal microdialysis provides evidence for hypersensitivity to noradrenaline in patients with familial dysautonomia. J of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 73(3): 299-302

Bickel A, Krämer HH, Hilz MJ, Birklein F, Neundörfer B, Schmelz M (2002) Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. Neurology 59(6): 917-919

Hilliges M, Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Ørstavik K, Torebjörk E, Handwerker H (2002) ATP responses in human C nociceptors. Pain 98(1-2): 59-68

Kirchner A, Stefan H, Schmelz M, Haslbeck KM, Birklein F (2002) Influence of vagus nerve stimulation on histamine-induced itching. Neurology 59(1): 108-112

Neisius U, Olsson R, Rukwied R, Lischetzki G, Schmelz M (2002) Prostaglandin E_2 induces vasodilation and pruritus, but no protein extravasation in atopic dermatitis and controls. J of American Academy of Dermatology 47(1): 28-32

Rukwied R, Zeck S, Schmelz M, McGlone F (2002) Sensitivity of human scalp skin to pruritic stimuli investigated by intradermal microdialysis in vivo. J of the American Academy of Dermatology 47(2): 245-250

Schmelz M (2002) Itch-mediators and mechanisms. J of Dermatological Sciences 28(2): 91-96

Schmidt R, Schmelz M, Weidner C, Handwerker HO, Torebjörk HE (2002) Innervation territories of mechano-insensitive C nociceptors in human skin. J of Neurophysiology 88(4): 1859-1866

Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Hammarberg B, Ørstavik K, Hilliges M, Torebjörk HE, Handwerker HO (2002) Neural signal processing: the underestimated contribution of peripheral human C-fibers. J of Neuroscience 22(15): 6704-6712

Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W (2003) Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. European J of Anaesthesiology 20(3): 245-253

Klede M, Clough G, Lischetzki G, Schmelz M (2003) The effect of the nitric oxid synthase inhibitor N-Nitro-L-Arginine-MethylEster on neuropeptide-induced vasodilation and protein extravasation in human skin. J of Vascular Research 40(2): 105-114

Klede M, Handwerker HO, Schmelz M (2003) Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. J of Neurophysiology 90(1): 353-359

Leis S, Weber M, Isselmann A, Schmelz M, Birklein F (2003) Substance-P-induced protein extravasation is bilaterally increased in complex regional pain syndrome. Experimental Neurology 183(1): 197-204

Ørstavik K, Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, JØrum E, Handwerker H, Torebjörk E (2003) Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. Brain 126(3): 567-578

2. Transduktion, Integration und Plastizität primärer nozizeptiver Neurone

Die 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 und Möglichkeiten pharmakologischen Eingreifens aufzuklären. Ein spezielles Thema ist die Sensibilisierung, wie sie von Entzündungsmediatoren, z.B. Bradykinin oder Prostaglandin, und durch Gewebsazidose hervorgerufen wird. Dies schließt Untersuchungen transgener Mäusestämme ein, denen verschiedene metabotrope und ionotrope Rezeptoren oder hitzeaktivierte Ionenkanäle fehlen, zum Beispiel der 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 mit Hinblick auf ein Modell des neuropathischen Schmerzes. Körpereigene antinozizeptive, desensibilisierende Mechanismen werden am Beispiel der Cannabinoid- und Muskarinrezeptoren mit pharmakologischen Mitteln und transgenen Mäusen untersucht. Projektleiter: **Prof. Dr. P. Reeh.**

Transduction, integration and plasticity of primary nociceptive neurons

The research group focuses on the primary nociceptive neuron, its electrophysiological 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 to interfering pharmacologically. A specific topic is the mechanism of sensitization such as induced by inflammatory mediators, e.g. bradykinin or prostaglandin, and by tissue acidosis. This involves studies of transgenic mice strains that lack 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 neuron´s 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 a model of neuropathic pain. Endogenous antinociceptive, desensitizing mechanisms are investigated with an actual focus on cannabinoid and muscarinic receptors, employing pharmacological means and transgenic mice. Principal investigator: **Prof. Dr. P. Reeh.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

G. Augusti-Tocco, Univ. La Sapienza, Roma, Italien

J.B. Davis, GSK, Harlow, England

J. Kobayashi, Kyushu Univ., Fukuoka, Japan

R. Waldmann, M. Lazdunski, IPMC-CNRS, Nice, Frankreich

M. Devor, University of Jerusalem, Israel

J. Mogil, McGill University, Montreal, Kanada

G. Pethö, University of Pecs, Ungarn

B. Grubb, Univ. Leicester, England

G. Kobal, Philip Morris Research, USA

T. Kichko, Univ. Charkov, Ukraine

M. Gautam, UC Davis, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. P. Reeh
DFG, SFB 353, Teilprojekt B12

PM:	2002: 91.200 €	2003: 93.600 €
SM:	22.497 €	19.427 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. P. Reeh
German-Israeli Foundation, FKZ: RG# I-571-12.2/1998 undI-771-250.4/2002
Laufzeit: 1998 – 2006

SM:	2002: 12.585 €	2003: 6.383 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bernardini N, Roza C, Sauer SK, Gomeza J, Wess J, Reeh PW (2002) Muscarinic M2 receptors on peripheral sensory nerve endings – a molecular target for antinociception. J Neurosci 22: RC229 (1-5)

Lyfenko A, Vlachová V, Vyklicky L, Kress M, Reeh PW (2002) The effects of heat shock on membrane currents induced by noxious heat in cultured DRG neurons from neonatal rats. Pain 95: 207-214

Zimmermann K, Reeh PW, Averbeck B (2002) ATP can enhance the proton-induced CGRP release through P2Y receptors and secondary PGE2 release in isolated rat dura mater. Pain 97: 259-265

Averbeck B, Peisler M, Izydorczyk I, Reeh PW (2003) Inflammatory mediators do not stimulate CGRP release if PGE2 synthesis is blocked by S(+)-flurbiprofen in isolated rat skin. Inflamm res 52: 519-523

Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W (2003) Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. Europ J Anesthesiol 20: 245-253

Fischer MJM, Reeh PW, Sauer SK (2003) Proton-induced iCGRP release from rat sciatic nerve axons, in vitro, involving TRPV1. Europ J Neurosci 18: 803-810

Wess J, Duttaroy A, Gomeza J, Zhang W, Yamada M, Felder CC, Bernardini N, Reeh PW (2003) Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice. Life Sciences 72: 2047-2054

Zimmermann K, Reeh PW, Averbeck B (2003) S(+)-flurbiprofen but not 5-HT1 agonists suppress basal and stimulated CGRP and PGE2 release from rat dura mater, in vitro. Pain 103: 313-320

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: I) Aufklärung der intrazellulären Signalkaskaden inklusive $[Ca^{2+}]_i$, die zur Modulation der Ionenkanalfunktion führen. II) Aufklärung der Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen, die an der Transduktion in somatosensorischen Neuronen beteiligt sind. III) Aufklärung der Wirkung von Zytokinen auf sensorische Neurone. IV) Aufklärung der molekularen Mechanismen der Entstehung von Zosterschmerz mit Hilfe rekombinanter Cosmide am zellulären Modell – Definition des/der viralen "Neuropathie"-Gens/Gene. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. M. 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 to define 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: I) Determine the intracellular signaling cascades including $[Ca^{2+}]_i$ that modulate ion channel function. II) Determine the structure-function relations of ion channels that represent signal transducers in sensory neurons. III) Determine the effects of cytokines on sensory neurons. IV) Determine the molecular mechanisms of the development of zoster pain with recombinant cosmide constructs in a cellular model – definition of the viral neuropathy gene(s). V) Expression of defined genes using herpes viral or lentiviral vectors in neuronal target cells in order to treat neuropathic or degenerative disease. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. M. Kress.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

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

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

Dr. S. Poole, NIBS, Hertfordshire, England

Finanzierung / Funding

Projektleiterin / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Kress
DFG, SFB 353, Teilprojekt A10

PM:	2002: 73.800 €	2003: 75.600 €
SM:	12.782 €	11.037 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Kress
DFG, SFB 353, Teilprojekt A12

PM:	2002: 42.600 €	2003: 44.400 €
SM:	12.782 €	11.037 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Kress
Wilhelm-Sander-Stiftung

PM:	2002: 19.700 €
SM:	3.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hahn A, Barth H, Kress M, Mertens PR, Goppelt-Strübe M (2002) Role of Rac and Cdc42 in lysophosphatidic acid-mediated cyclooxygenase-2 gene expression Biochem J 362: 33-40

Lyfenko A, Vlachova V, Kress M, Reeh PW, Vyklicky L (2002) The effects of heat injury on heat-activated membrane currents in cultured DRG neurones from neonatal rat. Pain 95: 204-214

Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M (2002) Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. Pain 96: 57-62

Obreja O, Rathee PK, Lips K, Distler C, Kress M (2002) Interleukin 1β potentiates heat-activated ionic currents through a PTK/PKC-mediated pathway in rat sensory neurons FASEB J 16: 1497-503

Rathee PK, Distler C, Neuhuber W, Nau C, Wang GK, Wang SY, Obreja O, Kress M (2002) PKA/AKAP/VR-1 module: a common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia J Neurosci 22: 4740-5

Distler C, Rathee PK, Lips KS, Obreja O, Neuhuber W, Kress M (2003) Fast Ca2+-induced potentiation of heat-activated ionic currents requires cAMP/PKA signaling and functional AKAP anchoring. J Neurophysiol 89: 2499-505

Linhart O, Obreja O, Kress M (2003) The inflammatory mediators bradykinin, serotonin and prostaglandin E_2 evoke calcium influx in rat sensory neurons. Neurosci 118: 69-74

Schmidt M, Kress M, Heinemann S, Fickenscher H (2003) Varicella zoster virus isolates, but not the vaccine strain OKA, induce sensitivity to alpha-1 and beta-1 adrenergic stimulation of sensory neurones in culture. J Med Virol 70 Suppl 1: 82-9

4. Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerz

Kopfschmerzen können sehr unterschiedliche Ursachen haben. Gemeinsam sind vermutlich die nozizeptiven Vorgänge in den Hirnhäuten, insbesondere der Dura mater encephali, und zentrale Vorgänge im spinalen Trigeminuskern. Bei primären Kopfschmerzen (z.B. Migräne) spielen wahrscheinlich auch Veränderungen der absteigenden schmerzhemmenden Systeme eine wichtige Rolle. Die mutmaßlichen nozizeptiven Prozesse bei der Kopfschmerzentstehung werden in unserer Arbeitsgruppe an Tiermodellen und Gewebepräparaten 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 im Tierversuch registriert werden können. Als endogene Mediatoren der Gefäßerweiterung sind hier das Neuropeptid CGRP, Entzündungsmediatoren (Histamin, Prostaglandine) und Stickstoffmonoxid (NO) wichtig. Dabei interessiert uns vor allem die Interaktion dieser Substanzen, um pathophysiologisch wirksame nozizeptive Kaskaden aufzudecken. In einem isolierten Präparat der Dura mater von Nagern kann die Freisetzung einiger dieser Substanzen (CGRP, Histamin) quantitativ bestimmt werden. Seit kurzem ist es uns möglich, in einem ähnlichen Gewebepräparat die Aktivität einzelner primärer Afferenzen elektrophysiologisch zu registrieren und damit die Transduktionsvorgänge in den Hirnhäuten näher zu untersuchen. Weitere elektrophysiologische Messungen werden im spinalen Trigeminuskern der Ratte durchgeführt, wo die Antworten von Neuronen zweiter Ordnung auf Reizung der Dura mater encephali registriert werden können. Auch hier sind neben Hitzereizen die genannten kopfschmerzrelevanten chemischen Mediatoren von besonderem Interesse. In den genannten Modellen wird untersucht, ob und auf welche Weise Kopfschmerztherapeutika (z.B. Triptane) und neue Substanzen mit möglicher therapeutischer Relevanz (z.B. CGRP-Rezeptorantagonisten) die Aktivität der trigeminalen Neurone beeinflussen.
In einem morphologischen Teil des Projekts werden trigeminale Strukturen licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Mit Hilfe der Immunzytochemie können neuropeptidhaltige Neurone und histaminhaltige Mastzellen dargestellt und die Expression von Isoformen der NO-Synthase in der Dura mater und im spinalen Trigeminuskerns unter verschiedenen experimentellen Bedingungen, z.B. nach Infusion eines NO-Donators wie Nitroglycerin, nachgewiesen werden. Projektleiter: **Prof. Dr. K. Messlinger.**

Trigeminal Nociception

Headaches may originate from multiple conditions but they may generally be linked to peripheral nociceptive processes in the cranial meninges, particularly the dura mater encephali, and central mechanisms in the spinal trigeminal nucleus. In primary headaches, such as migraine pain, changes in descending antinociceptive systems may additionally be involved. The nociceptive processes presumably underlying the development of headaches are studied in animal models and tissue preparations at different levels of the trigeminal system.
The peripheral nociceptive processes are paralleled by blood flow changes in the cranial dura mater which can be recorded by laser Doppler flowmetry. The neuropeptide CGRP, inflammatory mediators (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. The release of some of these mediators (CGRP, histamine) can be measured in an *in vitro* preparation of the hemisected rodent skull.
A similar tissue preparation has recently been developed to record electrophysiologically from single primary afferent fibers innervating the dura mater and to examine transduction mechanisms associated therewith. The response properties of neurons in the spinal trigeminal nucleus with afferent input from the cranial dura mater are examined in another electrophysiological preparation *in vivo*. The effects of thermal stimuli and of the above mentioned chemical mediators applied to the dura are studied. The same model is used to examine the action of drugs that are used in headache therapy (e.g., triptans) and of other substances that may become therapeutically relevant (e.g., CGRP receptor antagonists).
The morphological part of the project uses both light and electron microscopic techniques to examine the structure and histochemistry of trigeminal structures. Peptidergic neurons and mast cells containing histamine are visualized, and the expression of isoforms of the NO synthase in different cell types in the meninges and the trigeminal brainstem can be examined under different conditions such as the infusion of NO donors like nitroglycerin. Principal investigator: **Prof. Dr. K. Messlinger.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. C. Belmonte, Instituto de Neurosciencias, Universidad Miguel Hernandez, San Juan de Alicante, Spanien

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

Prof. A. Strassman, Harvard Institute of Medicine, Boston, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Messlinger
DFG, SFB 353, Teilprojekt B3
PM: 2002: 56.400 € 2003: 57.600 €
SM: 13.805 € 11.921 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Messlinger
Wilhelm Sander-Stiftung
PM: 2002: 30.572 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Messlinger
Universitätsbund der FAU Erlangen
SM: 2002: 13.398 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Messlinger
DAAD Acciones Integradas
SM: 2002: 3.478 € 2003: 3.068 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Messlinger
BMBF-Verbund Kopfschmerz
PM: 2002: 6.405 € 2003: 39.705 €
SM: 12.123 € 9.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dux M, Schwenger N, Messlinger K (2002) Possible role of histamine (H_1- and H_2–) receptors in the regulation of meningeal blood flow. Br J Pharmacol 137: 874-880

Koulchitsky SV, Messlinger KB (2002) Effect of capsaicin on neuronal activity in the CA3 area of the rat hippocampus. News Biomed Sci 1: 30-33

Strecker T, Dux M, Messlinger K (2002) Increase in meningeal blood flow by nitric oxide – interaction with calcitonin gene-related peptide receptor and prostaglandin synthesis inhibition. Cephalalgia 22: 233-241

Strecker T, Dux M, Messlinger K (2002) Nitric oxide releases calcitonin gene-related peptide from rat dura mater encephali promoting increases in meningeal blood flow. J Vasc Res 39: 489-496

De Col R, Koulchitsky SV, Messlinger KB (2003) Nitric oxide synthase inhibition lowers activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. NeuroReport 14: 229-232

Strecker T, Messlinger K (2003) Neuropeptidfreisetzung in den Hirnhäuten durch Stickstoffmonoxid – Bedeutung für den meningealen Blutfluss. Schmerz 17: 179-184

Ulucan C, Schnell C, Messlinger K, Ellrich J (2003) Effects of acetylsalicylic acid and morphine on neurons of the rostral ventromedial medulla in rat. Neurosci Res 47: 391-397

5. Lokalisation an der Schmerzverarbeitung beteiligter Hirnareale mittels fMRI

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 an der Verarbeitung von Schmerzreizen beteiligt sind. Dabei soll auch untersucht werden, wie sich die Aktivierung diese Regionen bei verschiedenen Reizmodalitäten und unter den Einfluss von Analgetika verändert.
Zur Auswertung der fMRI-Sequenzen wird sowohl Standard-Software (BrainVoyager) verwendet als auch selbst entwickelt Software, die die Durchblutungsbedingten Signaländerung im MR-Signal detektiert und mittels statistischer Methoden die betroffenen Hirnregionen abgrenzt. Mit dieser Methode wurde die kortikale Verarbeitung verschiedener Schmerzreize untersucht: Mechanische phasische und tonische Reize, elektrische Reize, mit denen gezielt bestimmte Nozizeptorklassen aktiviert werden können, Reize im trigeminalen Bereich (Zahnpulpa) sowie viscerale Reize. Des Weiteren wurden die Veränderungen des kortikalen Aktivierungsmuster bei Sedierung der Probanden untersucht. Eine weitere Studie beschäftigt sich mit der kortikalen Verarbeitung von Juckreizen. Projektleiter: **Prof. Dr. C. Forster.**

Localization of brain areas that are involved in the processing of pain by fMRI

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is used as a non invasive method to locate changes in cerebral blood flow. These changes occur if 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 certain stimuli or tasks. The aim of this project is to identify those brain areas that are involved in the processing of painful stimuli. It will also be examined how the activation of the different regions depends on modality or intensity of the stimuli and on the pretreatment with analgesics.
Commercial software (BrainVoyager) as well as custom made software is used to analyze the fMRI sequences in order to find 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. Using this methods the cortical processing of various painful stimuli was investigated: Mechanical phasic and tonic stimuli, electrical stimuli which are capable to activate certain nociceptive fiber classes. We used stimuli in the trigeminal system (tooth pulp) and visceral stimuli. We analyzed the changes in the cortical activation pattern during sedation of the subjects. Another study focused on the cortical processing of itch. Principal investigator: **Prof. Dr. C. Forster.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Institute of Dentistry, Universität Helsinki, Finnland

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Forster
DFG, SFB 353, Teilprojekt C1
PM: 2002: 90.300 € 2003: 93.000 €
SM: 25.565 € 22.076 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Forster
DAAD, Reisemittel
PM/SM: 2002/2003: 3.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hammarberg HB, Forster C, and Torebjork E (2002) Parameter estimation of human nerve C-fibers using matched filtering and multiple hypothesis tracking. IEEE TransBiomed Eng 49 (4): 329-336

Kemppainen P, Avellan NL, Handwerker HO, and Forster C (2003) Differences Between Tooth Stimulation and Capsaicin-induced Neurogenic Vasodilatation in Human Gingiva. Anonymous. J Dent Res 82(4): 303-307

Ringler R, Greiner M, Kohlloeffel L, Handwerker HO, and Forster C (2003) BOLD effects in different areas of the cerebral cortex during painful mechanical stimulation. Pain 105: 445-453

Wach J, Marin-Burgin A, Klusch A, Forster C, Engert S, and Petersen M (2003). Low threshold heat receptor in chick sensory neurons is upregulated independently of NGF after nerve injury. Anonymous. Neuroscience 117: 513-519

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 631.526 €2003: 602.523 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. Christian Weidner: Biophysikalische Eigenschaften von Nervenfasern des menschlichen nozizeptiven Systems. 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Strecker, Thomas (2002) Neuropeptidfreisetzung in den Hirnhäuten durch Stickstoffoxid – Bedeutung für den meningealen Blutfluss

Linhart, Olaf (2002) Die Entzündungsmediatoren Serotonin, Prostaglandin E2 und Bradykinin führen zu Calciumeinstrom in nozizeptiven Neuronen der Ratte

Oprée, Alex (2002) Die Rolle der entzündungsfördernden Zytokine IL-1ß, TNFalpha, IL-6 und IL-8 bei der Hyperalgesieentstehung: Modulation der Hitzeinduzierten CGRP-Freisetzung aus freien Nervenendigungen der Rattenhaut

Radu Adamek, Christian (2002) Untersuchung der Axonreflex - vermittelten Entzündungsreaktionen im gingivalen Gewebe nach Capsaicin – Applikation

Böttcher, Heike (2002) Analyse der räumlichen Organisation des Capsaicin-induzierten Axonreflexes im gingivalen Gewebe

Hopfer, Walter (2002) Registrierung funktioneller Magnetresonanz - Datensätze

Greiner, Michael Ernst (2002) BOLD Effekte in verschiedenen Arealen des menschlichen Kortex während schmerzhafter mechanischer Stimulation

Sauerstein, Katja (2003) Elektrisch induzierte Neuropeptidfreisetzung und sekundäre mechanische Hyperalgesie in menschlicher Haut

Klede, Monika (2003) Einsatz der dermalen Mikrodialyse zur Quantifizerung der transkutanen Penetration und neurogenen Entzündung in Ratte und Mensch.

Schmitz, Harald (2003) Die perkutane Penetration von Toluol durch Rattenhaut.

Dürsch, Markus (2003) Die perkutane Penetration von 2-Butoxyethanol durch Rattenhaut.

Gottselig, Regina (2003) Noxische Stimulation der oralen und nasalen Mucosa bei der Ratte erhöht die Durchblutung der Meningen – ein trigemino-parasympathischer Reflex

Obreja, Otilia (2003) Die Rolle der proinflammatorischen Zytokine IL-1ß und IL-6 im Prozeß der Hitzesensibilisierung

Miermeister, Frank (2003) Ein 'quantitative trait locus' auf Chromosom 7 geht mit Unterschieden im Hitzeschmerzempfinden zweier Mäusestämme einher, die sich in den funktionellen Eigenschaften des ersten afferenten Neurons widerspiegeln

Zimmermann, Katharina (2003) CGRP- und Prostaglandin-Freisetzungsstudien an der isolierten Dura mater der Ratte zur Rolle von Purinen und Protonen und der Wirkung von Triptanen und Prostaglandinsynthesehemmern

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

Prof. Dr. H. O. Handwerker
DPG (Deutsche Physiologische Gesellschaft)
DGSS (Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes)
IASP (International Association for the Study of Pain)
SfN (Society for Neuroscience)
Field Editor: Pain, Neuroscience Section

Prof. Dr. K. Messlinger
DPG (Deutsche Physiologische Gesellschaft)
NWG (Neurowissenschaftliche Gesellschaft)
SfN (Society for Neuroscience)
DMKG (Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaf)
IHS (International Headache Society)
ENC (European Neuropeptide Club)
Mitglied des wissenschaftlichen Programmkomitees bei der DMKG
Mitherausgeber: Experimental Brain Research

Prof. Dr. P. Reeh
DPG (Deutsche Physiologische Gesellschaft)
Deutsche Neurowissenschaftliche Gesellschaft
IASP (International Association for the Study of Pain)
SfN (Society for Neuroscience)
European Neuropeptide Club
Editorial board: Journal of Pain

Priv.-Doz. Dr. C. Forster
SfN (Society for Neuroscience)
Deutscher Hochschulverband
GMDS (Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.)

Priv.-Doz. Dr. M. Kress
DPG (Deutsche Physiologische Gesellschaft)
DGSS (Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes)
IASP (International Association for the Study of Pain)
SfN (Society for Neuroscience)
Herausgeberschaft: Pain

Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz
IASP (International Association for the Study of Pain)
SfN (Society for Neuroscience)
DGSS (Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes)
Gründungsmitglied und Schatzmeister des Cutaneous Microdialysis Club

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

27.1.2002, Snowmass Village, Colorado, USA, Winter Conference on Brain Research
Panel: "Peripheral nerve-not just a cable anymore"

2./3.10.2002, Erlangen, Workshop: Evaluation of fMRI data - more than modern phrenology

5.7.2003, Ofir-Porto (Portugal), FENS Summer School 2003, Session: "Sensory transduction and conduction in nociceptors"

6.-9.9.2003, Erlangen; IASP Research Symposium, „Hyperalgesia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications"

31.10.2003, Siena (Italien), European Pain School 2003, Session: "Receptors, channels and genes in the transduction of pain"

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie
Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)

Institute of Cellular and Molecular Physiology
Chair of Physiology (Systems Physiology)

Waldstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22301
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22770
http://www.physiologie2.uni-erlangen.de
E-Mail: claudia.iwundu@physiologie2.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Christoph Korbmacher
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22301
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22770
E-Mail: christoph.korbmacher@physiologie2.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Korbmacher, Christoph	Prof. Dr. med.	christoph.korbmacher@physiologie2.med.uni-erlangen.de	-22301
Vorstand des Institutes seit 1.4.2002 / Head of the Institute since 1.4.2002			
Volk, Tilmann	Prof. Dr. med.	tilmann.volk@physiologie2.med.uni-erlangen.de	-24033
Bauer, Rudolf Dietrich	Prof. Dr. rer.nat	r.d.bauer@physiologie2.med.uni-erlangen.de	-22730
Mück-Weymann, Michael	Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum.	michael.mueck@physiologie2.med.uni-erlangen.de	-22301

Forschungsschwerpunkte

- Elektrophysiologie und Molekularbiologie renaler und kardialer Ionenkanäle
- Ionenkanalerkrankungen und Regulation von Ionenkanälen durch assoziierte Proteine
- Rolle des epithelialen Natriumkanals (ENaC) für die Pathogenese des arteriellen Bluthochdrucks
- Funktionsstörungen kardialer Ionenkanäle bei Herzhypertrophie als mögliche Ursache von Herzrhythmusstörungen
- Angewandte Physiologie und Psychophysiologie

Research Focus

- Electrophysiology and molecular biology of renal and cardiac ion channels
- Channelopathies and regulation of ion channels by associated proteins
- Role of the epithelial sodium channel (ENaC) in the pathogenesis of arterial hypertension
- Dysfunction of cardiac ion channels in cardiac hypertrophy as a possible cause for arrhythmias
- Applied Physiology and Psychophysiology

Vorbemerkung

Die Forschung am Institut im Berichtszeitraum war durch den Wechsel in der Institutsleitung gekennzeichnet. Nach der Emeritierung von Prof. Dr. M. Kessler übernahm **Prof. Dr. C. Korbmacher** zum 1. April 2002 den Lehrstuhl für Vegetative Physiologie und die Leitung des Instituts, das bisher ‚Institut für Physiologie und Kardiologie' hieß. Mit der Neuberufung von **Prof. Dr. C. Korbmacher** erhielt das Institut eine neue Forschungsausrichtung, die moderne molekularbiologische, zellphysiologische und tierexperimentelle Methoden zu einem integrativen Ansatz verbindet, um physiologische und pathophysiologische Zusammenhänge besser zu verstehen und molekulare Krankheitsursachen zu erforschen. Um die Neuausrichtung auch nach außen deutlich zu machen, wurde das Institut umbenannt in ‚Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie'.

Der neue Forschungsschwerpunkt des Instituts liegt auf dem Gebiet renaler und kardialer Ionenkanäle und deren Regulation. Dieses Forschungsgebiet ist von pathophysiologischer Relevanz, da eine gestörte Regulation renaler und kardialer Ionenkanäle beispielsweise eine wichtige Rolle bei der Entstehung des arteriellen Bluthochdrucks beziehungsweise als Ursache von Herzrhythmusstörungen spielt. Die thematische Neuorientierung des Instituts passt ausgezeichnet in die Erlanger Forschungslandschaft, die im Bereich Niere und Herz-Kreislauf einen renommierten Forschungsschwerpunkt hat z.B. mit dem DFG Sonderforschungsbereich 423 ‚Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen', der klinischen Forschergruppe KFG 106 ‚Endorganschäden bei arterieller Hypertonie' und dem Graduiertenkolleg GK750 ‚Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren'.

Eine wesentliche Herausforderung im Berichtszeitraum bestand im Transfer des Labors von **Prof. Dr. C. Korbmacher** von Oxford nach Erlangen mit einem kompletten Neuaufbau der erforderlichen experimentellen Methoden und Laboreinrichtungen am hiesigen Institut. Bei der Analyse von Ionenkanälen werden neben membranphysiologischen Untersuchungen auch zellphysiologische Prozesse berücksichtigt, z.B. 'Protein trafficking', 'Sorting', Endozytose/Exozytose, Protein-Protein-Interaktionen zwischen Transportproteinen und Regulatorproteinen, Interaktionen mit Elementen des Zytoskeletts. Die experimentelle Bearbeitung dieser Themenkomplexe erfordert die kontinuierliche Fortentwicklung eines aufwendigen elektrophysiologischen, zellphysiologischen und molekularbiologischen Methodenspektrums. Neben zellulären Modellsystemen (Zellkulturen, heterologe Expressionssysteme) werden am Institut in zunehmendem Maße auch transgene und 'knock-out' Mäuse benutzt, um an nativen Geweben und im Ganztiermodell die Funktion und Regulation von Ionentransportprozessen zu untersuchen. Ein solcher integrativer methodischer Ansatz bietet faszinierende Möglichkeiten, neue physiologische und pathophysiologische Erkenntnisse zu sammeln.

Preface

During the report period the research at the institute was characterised by the fact that the chairmanship of the instituted changed. After Prof. Dr. M. Kessler's retirement **Prof. Dr. C. Korbmacher** was appointed on April 1st 2002 as full professor of systems physiology and new chairman of the institute which used to be called 'Institute of Physiology and Cardiology'. With the appointment of **Prof. Dr. C. Korbmacher** the scientific orientation of the institute was refocused with an emphasis on modern molecular biological and cell physiological methods and on the use of animal models. The aim of this integrated experimental approach is to investigate the complex interplay of physiological and pathophysiological processes and to understand the molecular basis of disease. As a tribute to this new research focus the institute was renamed 'Institute of Cellular and Molecular Physiology'.

The new research focus of the institute is concerned with the study of renal and cardiac ion channels. This research area is of pathophysiological relevance, since an inappropriate regulation of renal and cardiac ion channels may play an important role for the development of arterial hypertension or may be the cause of cardiac arrhythmias, respectively. This new direction of the institute's research fits very well into the broader context of research activities at Erlangen known to have a strong renal and cardiovascular research focus as evidenced e.g. by the 'DFG Sonderforschungsbereich 423' entiteled 'Kidney pathology: Pathogenesis and regenerative mechanisms', the clinical research group (KFG 106) 'End organ damage in arterial hypertension', and the 'Graduiertenkolleg' (GK750) with the topic 'Vascular injury of heart and kidney'.

The transfer of the laboratory of **Prof. Dr. C. Korbmacher** from Oxford to Erlangen constituted a major challenge during the report period since all the necessary experimental techniques and laboratory facilities had to be newly established at the institute. The analysis of ion channels involves studies at the level of the cell membrane but in addition also includes cell physiological aspects, e.g. protein trafficking, sorting, endocytosis/exocytosis, protein-protein interaction between transport proteins and regulatory proteins, interactions with elements of the cytoskeleton. The experimental investigation of these complex topics requires a range of sophisticated electrophysiological, cell physiological and molecular biological methods. In addition to cellular model systems established at the institute (cell culture, heterologous expression systems), transgenic and knock-out mice increasingly are being used to study the function and regulation of ion transport processes in native tissues and in the whole animal. Such an integrated approach provides fascinating opportunities to gain novel insights into physiological and pathophysiological processes.

1. Renale epitheliale Ionenkanäle

Ionenkanäle sind an der Vermittlung des hochselektiven und regulierten Ionenflusses über die apikale und basolaterale Membran renaler Epithelzellen beteiligt. Die Ionenkanäle sind bedeutsam für die intrazelluläre Homöostase und für den transepithelialen Elektrolyttransport. Ihre Eigenschaften und Expressionsmuster entlang der Nierenkanälchen variieren entsprechend der individuellen Transportfunktionen jedes Tubulusabschnittes.
Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. C. Korbmacher** ist insbesondere an Ionenkanälen des distalen Tubulus und des Sammelrohrs interessiert, die eine wesentliche Rolle für die Feinregulation des renalen Flüssigkeits- und Elektrolyttransports spielen. Die minutiöse Regulation dieser Ionenkanäle ist entscheidend für die Aufrechterhaltung eines gesunden *‚milieu interieur'*, was schwerwiegende Erkrankungen, die durch Dysfunktionen von Ionenkanälen ausgelöst werden können, eindrucksvoll belegen. Vermutlich ist die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die an der Regulation epithelialer Ionenkanäle beteiligt sind, für das Verständnis einer ganzen Reihe von Erkrankungen relevant (z.B. Zystische Fibrose, Nierensteine, arterieller Bluthochdruck, Salzverlustsyndrome).

Der aktuelle Forschungschwerpunkt der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. C. Korbmacher** ist ein durch das Diuretikum Amilorid hemmbarer epithelialer Natriumkanal (ENaC) mit geringer Einzelkanalleitfähigkeit. Dieser Kanal ist der limitierende Transportschritt bei der Resorption von Na^+ durch die Hauptzellen des renalen Sammelrohrs. Seine Funktion und angemessene Regulation sind für die Aufrechterhaltung der Natriumhomöostase des Körpers und folglich für die Langzeitkontrolle des arteriellen Blutdrucks von kritischer Bedeutung. Einen direkten Beweis dafür, dass die molekulare Dysfunktion von ENaC die Blutdruckregulation beeinflusst, lieferte die Analyse zweier genetischer Erkrankungen, des Liddle Syndroms und des Pseudohypoaldosteronismus Typ 1 (PHA-1). Das Liddle Syndrom wird durch eine ‚gain-of-function'-Mutation von ENaC verursacht, was zu einer verstärkten Natriumresorption und dadurch zu einer schweren arteriellen Hypertonie bei den betroffen Patienten führt. Dagegen führen ‚Loss-of-function'-Mutationen von ENaC bei Patienten mit PHA-1 zu renalem Natriumverlust und niedrigem Blutdruck. Diese Befunde zeigen, dass die intakte molekulare Funktion von ENaC wichtig ist für die Langzeitkontrolle des Blutdrucks.

Um die Funktion von ENaC zu untersuchen, sind verschiedene experimentelle Methoden erforderlich. Dazu gehören ‚two electrode voltage clamp' Messungen und die ‚patch clamp' Technik. Ergänzend zu den elektrophysiologischen Messungen wurde eine kürzlich entwickelte Chemilumineszenzmethode benutzt, um die Oberflächenexpression der Kanalproteine und möglicher Regulatorproteine zu quantifizieren. Diese Methode wurde inzwischen von Dr. R. Rauh am hiesigen Institut neu etabliert. Die Kombination von Strom- und Oberflächenexpressionsmessungen ist ein wichtiger methodischer Ansatz und erlaubte es, die Mechanismen der Oberflächenexpression von ENaC (Konstas & Korbmacher 2003b; Volk et al. 2003), des ‚Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator' (CFTR) und des renalen sekretorischen Kaliumkanals Kir1.1 (ROMK) (Konstas et al. 2002a; Konstas et al. 2002c; Yun et al. 2002; Konstas et al. 2003c) zu untersuchen sowie deren regulatorische Interaktionen (Konstas et al. 2002b; Konstas et al. 2003a). Darüber hinaus konnte mit Hilfe dieses Ansatzes die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. C. Korbmacher** in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. S. Kumar (Adelaide, Australia) eine neue Isoform von Nedd4 funktionell charakterisieren, die am Kanalausbau aus der Plasmamembran beteiligt ist (Fotia et al. 2002). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das neu entdecktes Nedd4-Interaktionsprotein N4WBP5A einen ausgeprägten stimulatorischen Effekt auf die ENaC Ströme und Oberflächenexpression hat (Konstas et al. 2002c). Da N4WBP5A in nativem Nierengewebe mit ENaC koexpremiert wird, handelt es sich bei diesem Protein vermutlich um einen wichtigen Regulator der ENaC Funktion *in vivo*.

Kürzlich etablierte **Dr. A. Diakov** am Institut die Technik, Ionenkanalströme an 'outside-out macropatches' zu messen, um heterolog exprimierte ENaC Kanäle in der Membran von *Xenopus laevis* Oozyten zu untersuchen. Diese Technik erlaubte es, den Effekt einer rekombinanten Proteinkinase (SGK1) auf die Summenströme von Wildtyp-ENaC und von ENaC-Mutanten zu untersuchen. Dies führte zur Identifizierung eines SGK1 Konsensus-Motivs im C-Terminus der α-Untereinheit von ENaC, die essentiell ist für die Stimulation von ENaC durch SGK1. In der Tat führte eine Punktmutation eines Serinrestes zu Alanin in der Konsensussequenz zu einem Verlust der Stimulierbarkeit von ENaC durch SGK1. Da bekannt ist, dass SGK1 eine wichtige Rolle für die durch Aldosteron vermittelte Regulation von ENaC spielt, ist zu vermuten, dass unter physiologischen Bedingungen dieser neue Signalweg für den stimulatorischen Effekt von Aldosterone auf die Aktivität von ENaC von Bedeutung ist.

Um die Funktion und Regulation von ENaC am intakten Epithel zu untersuchen, etablierte **Dr. M. Bertog** die Technik der transepithelialen Kurzschlussstrommessungen sowohl für kultivierte renale Epithelzellen (Cuffe et al. 2002b) als auch für natives Kolongewebe (Cuffe et al. 2002b) von normalen und transgenen Mäusen. Er transferierte diese Technik erfolgreich vom Labor in Oxford an das Institut in Erlangen. Das Kolon ist ein elektrisch dichtes, Natrium resorbierendes Epithel, das hinsichtlich seiner Transporteigenschaften viele Gemeinsamkeiten mit dem Sammelrohrepithel hat, einschließlich der Expression von ENaC. Das erlaubt die Untersuchung der ENaC Funktion an Kolon und Niere verschiedener transgener Mausstämme, z.B. an einem Mausmodell für das Liddle Syndrom, das der Arbeitsgruppe freundlicherweise von Prof. B. C. Rossier (Universität von Lausanne, Schweiz) zur Verfügung gestellt wurde, oder an ClC-2 ‚knock-out' Mäusen

von Prof. T. J. Jentsch (ZMNH, Hamburg). Diese genetisch modifizierten Mäuse sind ein wertvolles Hilfsmittel, um die Bedeutung individueller Gene und ihrer Mutationen für den Elektrolyttransport und die Elektrolythomöostase des Körpers zu untersuchen. In der Tat wird durch erste Untersuchungen am Kolon von Mäusen, die transgen sind für die Mutation des Liddle Syndroms, die Hypothese bestätigt, dass der epitheliale Natriumtransport in diesen Tieren nicht normal ist, was zu einer vermehrten Natriumresorption führt und einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks bewirkt.

Wie oben erwähnt ist es wahrscheinlich, dass die ENaC Funktion durch verschiedene Regulatorproteine (z.B. Nedd4, SGK1, N4WBP5A) modifiziert werden kann. Die funktionelle Bedeutung dieser Proteine kann mit Hilfe des Adenovirus-vermittelte Gentransfer an einem etablierten Zellkulturmodell des Nierenepithels (M-1 Sammelrohrzelllinie) untersucht werden durch Überexpression oder Herabregulation der Expression möglicher Regulatorproteine oder deren Mutanten. Erste Versuche von Dr. M. Bertog konnten durch die Verwendung eines grün fluoreszierenden Markerproteins zeigen, dass ein Adenovirus-vermittelter Gentransfer an M-1 Zellen durchführbar ist. Tetrazyklin regulierte Vektoren erlauben überdies das An- oder Abschalten der Expression von Regulatorproteine, um deren Effekte zu untersuchen. Hinsichtlich des Adenovirusprojektes besteht eine Kollaboration mit Prof. D. Cook (University of Sydney, Australia), Dr. H. Charlton FRS und Dr. E. Regardsoe (Department of Human Anatomy and Genetics, Oxford, UK). Alle relevanten Techniken zur Herstellung der Viruskonstrukte, zur Virusvermehrung in HEK293 Zellen und zur Infektion von kultivierten renalen Sammelrohrepithelzellen wurden inzwischen am Institut von **Dr. M. Ocker** und **Dr. M. Bertog** etabliert. Der Adenovirus-vermittelte Gentransfer kann mit siRNA-Technologie kombiniert werden, um spezifische Gene auszuschalten. Dieser Ansatz wird seit kurzem am Institut von **Dr. M. Ocker** verfolgt, der über einschlägige Erfahrung auf dem Gebiet der siRNA-Technologie verfügt.

Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen der ENaC Regulation und die Aufklärung der Bedeutung von Regulatorproteine wird hoffentlich dazu beitragen, neue Einsichten hinsichtlich der Pathophysiologie des arteriellen Bluthochdrucks zu erlangen und möglicherweise neue diagnostische und therapeutische Konzepte zu entwickeln. Projektleiter: **Prof. Dr. C. Korbmacher.**

Renal epithelial ion channels

Ion channels are involved in the highly selective and regulated control of ion fluxes across apical and basolateral membranes of renal epithelial cells. These ion channels are important for intracellular ion homeostasis and transepithelial electrolyte transport. Their properties and pattern of expression vary along the renal tubule according to the individual transport functions of each nephron segment. The research group of **Prof. Dr. C. Korbmacher** is particularly interested in ion channels of the distal tubule and collecting duct which play a major role for fine tuning of renal fluid and electrolyte handling. The delicate regulation of these ion channels is pivotal for the maintenance of a healthy *'milieu interieur'* as evidenced by severe disease states that can result from abnormal ion channel function. Indeed, the study of molecular mechanisms involved in epithelial ion channel regulation is likely to be relevant to understand a range of diseases (e.g. cystic fibrosis, kidney stones, high arterial blood pressure, salt loosing syndromes).

The present focus of the research group of **Prof. Dr. C. Korbmacher** is a low conductance amiloride-sensitive Na^+ channel (ENaC), which is the rate-limiting transport step for Na^+ re-absorption in renal collecting duct principal cells. Its function and appropriate regulation is critically important for the maintenance of body sodium balance and consequently for the long term regulation of arterial blood pressure. Direct evidence that molecular dysfunction of ENaC affects blood pressure regulation has come from the analysis of two human genetic diseases, Liddle's syndrome and pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA-1). Liddle's syndrome is caused by gain-of-function mutations of ENaC which result in increased sodium absorption and severe arterial hypertension in the affected patients. Loss-of-function mutations of ENaC cause urinary sodium loss and low blood pressure in patients with PHA-1. These findings demonstrate that appropriate molecular function of ENaC is important for long-term blood pressure control.

A range of experimental methods is needed to study ENaC function. They include two-electrode voltage clamp measurements and the patch clamp technique. To quantify surface expression of channel proteins and putative regulatory proteins a recently developed chemiluminescence assay was established at the institute by **Dr. R. Rauh**. The combination of current and surface expression measurements provides a powerful research tool which made it possible to elucidate the mechanisms of surface expression of ENaC (Konstas & Korbmacher 2003 b; Volk et al. 2003), of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), and of the secretory renal potassium channel Kir1.1 (ROMK) (Konstas et al. 2002a; Konstas et al. 2002c; Yun et al. 2002; Konstas et al. 2003c) as well as to study their regulatory interactions (Konstas et al. 2002 b; Konstas 2003a). Moreover, using this approach the group of **Prof. Dr. C. Korbmacher**, in collaboration with the group of Prof. S. Kumar (Adelaide, Australia), functionally characterised a new isoform of Nedd4 involved in ENaC retrieval from the plasma membrane (Fotia et al. 2002). More importantly, they demonstrated that a novel Nedd4-interacting protein called N4WBP5A has a large stimulatory effect on ENaC currents and surface expression (Konstas et al. 2002c). Since N4WBP5A is co-expressed with

ENaC in native kidney it is likely to be an important regulatory protein of ENaC function *in vivo*.

Recently, **Dr. A. Diakov** established at the institute the technique of outside-out macropatch recordings from *Xenopus laevis* oocytes heterologously expressing ENaC. The use of this technique made it possible to study the effect of a recombinant constitutively active protein kinase (SGK1) on the ensemble currents of wild-type and mutant ENaC in excised patches. This has led to the identification of an SGK1 consensus motif in the C-terminus of the α-subunit of ENaC which is essential for ENaC stimulation by SGK1. Indeed, point mutation of a serine residue to alanine in this consensus sequence prevents ENaC activation by SGK1. Since SGK1 is known to be involved in aldosterone mediated regulation of ENaC, this novel pathway is likely to be important for the stimulatory effect of aldosterone on ENaC activity under physiological conditions.

To investigate ENaC function and regulation in the intact epithelium **Dr. M. Bertog** established the technique of transepithelial short circuit current measurements not only in cultured renal epithelial cells (Cuffe et al. 2002b) but also in native colon tissue (Cuffe et al. 2002b) from normal and transgenic mice. He successfully transferred this technique from the laboratory in Oxford to the laboratory in Erlangen. The colon is an electrically tight sodium-absorbing epithelium which has many transport properties in common with the renal collecting duct including the expression of ENaC. This makes it possible to study ENaC function in colon and kidney of various strains of transgenic mice including a mouse model for Liddle's syndrome kindly provided by Prof. B. C. Rossier (University of Lausanne) and a ClC-2 knock-out mouse provided by Prof. T. J. Jentsch (ZMNH, Hamburg). These transgenic animals are an invaluable tool to investigate the importance of individual genes and their mutations for epithelial transport and hence for overall electrolyte balance of the body. Indeed, recent pilot experiments using colon tissue from transgenic mice with Liddle's syndrome mutation confirm the hypothesis that epithelial sodium transport regulation is abnormal in these animals, resulting in enhanced sodium re-absorption which causes an increase in arterial blood pressure.

As mentioned above, it is likely that various regulatory proteins (e.g. Nedd4, SGK1, N4WBP5A) are involved in modifying ENaC function. Adenovirus-mediated gene transfer provides the opportunity to investigate their functional role in an established renal model epithelium (M-1 collecting duct cells) by over-expressing or down-regulating putative regulatory proteins and their mutants. Recent pilot experiments by **Dr. M. Bertog** have demonstrated the feasibility of adenovirus-mediated gene transfer in M-1 cells using green fluorescence protein as a marker. Tetracycline regulated vectors enable the production of regulatory proteins to be switched on and off in order to investigate their effects. The adenovirus work is pursued in collaboration with Prof. D. Cook (University of Sydney, Australia), Dr H. Charlton FRS and Dr. E. Regardsoe (Department of Human Anatomy and Genetics, Oxford, UK). All the relevant techniques to make virus constructs, to grow viruses in HEK293 cells, and to infect cultured renal collecting duct cells have now been established at the institute by **Dr. M. Ocker** and **Dr. M. Bertog**. Adenovirus-mediated gene transfer can be combined with siRNA technology for selective gene silencing. This is the project of **Dr. M. Ocker** who has recently joined the institute and has considerable experience with siRNA technology.

It is hoped that a better understanding of ENaC regulation at the molecular level and the elucidation of the role of putative regulatory proteins may provide the basis for new insight into the pathophysiology of high blood pressure and could lead to new diagnostic and therapeutic concepts. Principal investigator: **Prof. Dr. C. Korbmacher.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. CAR Boyd, Dr. E. Regardsoe, and Dr. H.M. Charlton, Department of Human Anatomy and Genetics, Oxford University, Großbritannien

Prof. N. Bunnett, Department of Physiology and Surgery, School of Medicine, University of California San Francisco, USA

Prof. D.I. Cook, Department of Physiology, University of Sydney, Australien

Prof. S. Kumar, Hanson Centre for Cancer Research, University of Adelaide, Australien

Dr. S. Tucker, University Laboratory of Physiology, Oxford, Großbritannien

Prof. B.C. Rossier, Prof. E. Hummler, and Prof. L. Schild, Institut de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Lausanne, Schweiz

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Korbmacher
National Kidney Research Fund (NKRF), FKZ: R38/2/99, "Regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) by sulfonylurea receptors (SURs)"
PM/SM: 2002: 49.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Korbmacher
National Kidney Research Fund (NKRF), FKZ: R37/1/2001, "Identification of inwardly-rectifying (Kir) potassium channels in renal cortical collecting duct cells and mechanisms which control their heteromeric assembly"
PM/SM: 2002: 9.000 € 2003: 4.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Korbmacher
Wellcome Trust Travelling Research Fellowship, Dr. J.-P. Koch; FKZ: 059698/Z/99/A, "Functional characterisation of the amiloride-sensitive Na^+ channel (ENaC) in microdissected renal CCD of normal and transgenic mice"
PM/SM: 2002: 33.800 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Korbmacher
British Heart Foundation, FKZ: PG/02/049/13728, "Adenovirus-mediated gene transfer to study the regulation of the epithelial sodium channel (EnaC)", joint grant with Dr. H.M. Charlton FRS, Oxford
PM/SM: 2002: 50.500 € 2003: 67.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Rauh
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „Interaktion von N4WBP5A und Nedd4-2 und ihre Bedeutung bei der Natriumfeedbackregulation des epithelialen Natriumkanals (ENaC)"
PM/SM: 2003: 3.600 €

DFG, GRK 750, Stipendium für Dr. L.M. Yang
PM: 2003: 4.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Korbmacher
DFG, SFB 423, Teilprojekt, „Regulation des epithelialen Natriumkanals (ENaC)"
PM/SM: 2003: 77.400 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cuffe JE, Bertog M, Velazquez-Rocha S, Dery O, Bunnett N, Korbmacher C (2002) Basolateral PAR-2 receptors mediate KCl secretion and inhibition of Na^+ absorption in mouse distal colon. J Physiol 539: 209-222

Cuffe JE, Howard DPJ, Bertog M, Korbmacher C (2002) Basolateral adrenoceptor activation mediates noradrenaline-induced Cl^- secretion in M-1 mouse cortical collecting duct cells. Pflügers Arch 445: 381-389

Konstas AA, Dabrowski M, Korbmacher C, Tucker SJ (2002) Intrinsic sensitivity of Kir1.1 (ROMK) to glibenclamide in the absence of SUR2B: Implications for the identity of the renal ATP-regulated secretory K^+ channel. J Biol Chem 277: 21346-21351

Konstas AA, Koch JP, Tucker SJ, Korbmacher C (2002) CFTR-dependent upregulation of Kir1.1 (ROMK) renal K^+ channels by the epithelial sodium channel (ENaC). J Biol Chem 277: 25977-25984

Konstas AA, Shearwin-Whyatt L, Fotia A, Degger B, Riccardi D, Cook DI, Korbmacher C, Kumar S (2002) Regulation of the epithelial sodium channel by N4WBP5A, a novel Nedd4/Nedd4-2-interacting protein. J Biol Chem 277: 29406-29416

Yun CC, Palmada M, Embark HM, Fedorenko O, Feng Y, Henke G, Setiawan I, Boehmer C, Weinman EJ, Sandrasagra S, Korbmacher C, Cohen P, Pearce D, Lang F (2002) The serum and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 and the Na^+/H^+ exchange regulating factor NHERF2 synergize to stimulate the renal outer medullary K^+ channel ROMK1. J Am Soc Nephrol 13: 2823-30

Fotia AB, Dinudom A, Shearwin KE, Koch JP, Korbmacher C, Cook DI, Kumar S (2003) The role of individual Nedd4-2 (KIAA0439) WW domains in binding and regulating epithelial sodium channels. FASEB J 17: 70-72

Konstas AA, Koch JP, Korbmacher C (2003) cAMP-dependent activation of CFTR inhibits the epithelial sodium channel (ENaC) without affecting its surface expression. Pflügers Arch 445: 513-521

Konstas AA, Korbmacher C (2003) The gamma-subunit of ENaC is more important for channel surface expression than the beta-subunit. Am J Physiol 284: C447-456

Konstas AA, Korbmacher C, Tucker SJ (2003) Identification of domains that control the heteromeric assembly of Kir5.1/Kir4.0 potassium channels. Am J Physiol 284: C910-917

2. Kardiale Ionenkanäle

Mit der kürzlich erfolgten Ernennung von **Prof. Dr. T. Volk**, der seine Stelle als Extraordinarius für Vegetative Physiologie am 1. November 2003 antrat, erhielt das Institut einen neuen und vielversprechenden Forschungsschwerpunkt auf dem Gebiet kardialer Ionenkanäle. Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. T. Volk** liegt in der Aufklärung zellulärer und molekularer Mechanismen, die durch Regulation der Funktion und Expression kardialer Ionenkanäle an der Entstehung regionaler Unterschiede der Aktionspotentialdauer (APD) und der Kontraktilität des Herzens beteiligt sind.
Seit einiger Zeit ist bekannt, daß regionale Unterschiede in der APD in verschiedenen Regionen des Herzens für eine normale Erregungsrückbildung von großer Wichtigkeit sind. So besteht über die freie Wand des linken Ventrikels ein Gradient in der APD mit einer deutlich größeren APD in endokardnahen Schichten als in epikardnahen Schichten. Dies führt dazu, daß endokardnahe Schichten, obwohl sie zuerst erregt werden, erst im Anschluß an epikardiale Schichten repolarisieren. Die Erregung breitet sich also vom Endokard zum Epikard hin aus, bildet sich aber vom Epikard zum Endokard hin zurück. Dieser wohlorganisierte Ablauf der Erholung von der Erregung ist unter pathologischen Bedingungen wie beispielsweise einer Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz empfindlich gestört, was bei diesen Patienten zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod beiträgt. Inzwischen ist gut belegt, daß Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz zu einer Verlängerung der APD führen, die in epikardialen Regionen ausgeprägter ist, als in midmyo- und endokardialen Regionen. Um die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen, werden in der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. T. Volk** an Tiermodellen experimentell die Folgen einer Herzhypertrophie untersucht. Als eine entscheidende Ursache regionaler Veränderungen der APD konnte mit Hilfe von Patch-Clamp Versuchen an schichtspezifisch isolierten ventrikulären Myozyten aus Ratten mit einer Stenose der Aorta ascendens eine selektive Reduktion eines an der Repolarisation beteiligten Kaliumstromes, des transienten Kaliumauswärtsstromes (I_{to}), in epi- und midmyokardialen Schichten identifiziert werden. Die spezifische Bedeutung des I_{to} für einen gestörten Repolarisationsverlauf bei Herzhypertrophie wird auch dadurch belegt, daß andere Leitfähigkeiten, wie z.B. die L-Typ Ca^{2+} Leitfähigkeit, durch Hypertrophie unbeeinflußt bleiben (Volk et al. 2002).
In den vergangenen Jahren gelang es, durch molekulargenetische Untersuchungen die Kaliumkanal α-Untereinheiten zu identifizieren (Kv4.2, Kv4.3 sowie Kv1.4), welche höchstwahrscheinlich den kardialen I_{to} repräsentieren. Zusätzlich zu den genannten Kaliumkanal α-Untereinheiten konnte vor kurzem nachgewiesen werden, daß eine β-Untereinheit (KChIP2) die Stromgröße und -kinetik von Kv4 Kanälen maßgeblich modifiziert. Darüber hinaus ist ein quantitativ unterschiedliches Expressionsniveau von KChIP2 vermutlich an den unterschiedlichen Stromamplituden und Stromkinetiken von I_{to} in endo- und epikardialen Regionen beteiligt. Der starke Einfluß von KChIP2 auf die Eigenschaften von Kv4 Kanälen als auch seine regional unterschiedliche Expression machen eine Beteiligung von KChIP2 an der Modifikation von I_{to} durch Hypertrophie wahrscheinlich. In jüngsten Versuchen konnte die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. T. Volk** allerdings zeigen, daß bei Spontan Hypertensiven Ratten (SHR) eine selektive Reduktion von I_{to} in epikardialen Regionen mit einer reduzierten Expression von Kv4.2 einhergeht, während das Expressionsniveau von KChIP2 unbeeinflußt bleibt. Dies legt nahe, daß für die Regulation der Stromamplitude von I_{to} zumindest bei Nagern der Expressionsgrad der Kaliumkanal α-Untereinheiten entscheidend ist.
Neben der Einflußnahme auf den Ablauf der Repolarisation im Herz, greifen Änderungen der Größe von I_{to} darüber hinaus indirekt in den intrazellulären Ca^{2+} Haushalt ventrikulärer Herzmuskelzellen ein. So geht eine Reduktion von I_{to} mit einer empfindlichen Erhöhung des transmembranösen Ca^{2+}-Einstromes einher, die auch infolge einer Reduktion von I_{to} bei Herzhypertrophie beobachtet werden kann und somit vermutlich einen Mechanismus darstellt, über den es zu einer erhöhten Kraftentwicklung in der Myozyte selbst kommt. Im Zuge der Untersuchungen zur Regulation des intrazellulären Ca^{2+} Haushaltes ventrikulärer Myozyten, wurde ein membranständiger Ca^{2+}-permeabler nichtselektiver Kationenkanal identifiziert, der Eigenschaften der Gruppe der Polycystin-2 Kanäle aufweist. Mittels einer spezifischen Einzelzell RT-PCR

Methode gelang es darüber hinaus, die mRNA Expression von Polycystin-2 und Polycystin-L in einzelnen ventrikulären Kardiomyozyten nachzuweisen, was als weiterer Hinweis auf die Identität der Kanäle verstanden werden kann (Volk et al. 2003). In Zusammenarbeit mit der Gruppe um Priv.-Doz. Dr. B. Dworniczak aus dem Institut für Humangenetik der Universität Münster wurde damit begonnen, die Untersuchungen zur Rolle von Polycystin-2 in ventrikulären Herzmuskelzellen an Mäusen fortzusetzen, bei denen Polycystin-2 genetisch inaktiviert wurde.

Ziel dieser Untersuchungen ist es, durch ein tieferes Verständnis der Mechanismen kardialer Erregungsrückbildung in Zukunft die Möglichkeit zu erhalten, spezifisch in die Organisation der Repolarisation eingreifen zu können und so der Entstehung maligner Herzrhythmusstörungen vorbeugen zu können. Projektleiter: **Prof. Dr. T. Volk.**

Cardiac ion channels

With the recent appointment of **Prof. Dr. T. Volk**, who took up his position of associate professor of Systems Physiology on 1st November 2003, the institute has established a new and promising research focus in the field of cardiac ion channels. The key interest of **Prof. Dr. T. Volk** `s group is to identify cellular and molecular mechanisms that regulate the function and expression of cardiac ion channels and thereby lead to differences in action potential duration (APD) and contractility in the heart.
It is well established that regional differences in APD in different areas of the heart are of great importance for a normal course of repolarisation. Within the left ventricular free wall, for example, APD is much longer in endocardial than in epicardial myocytes with the consequence, that endocardial myocytes repolarise last although they become depolarised first. Hence, the wave of excitation travels from endocardial to epicardial regions, while the wave of repolarisation travels in the opposite direction. Under pathological conditions such as cardiac hypertrophy or failure, this well organised sequence of events is altered, which is thought to contribute to the increased risk of cardiac arrhythmia and sudden cardiac death of patients with cardiac hypertrophy or failure. An increasing body of evidence supports the observation that cardiac hypertrophy or failure lead to an increase in APD primarily in epicardial regions, whereas midmyocardial or endocardial regions are less affected. In order to understand the mechanisms underlying this region-specific effect of cardiac hypertrophy, **Prof. Dr. T. Volk**'s group investigates the consequences of cardiac hypertrophy in animal models. Using the patch-clamp technique on isolated myocytes from different regions of the left ventricular free wall of rats with ascending aortic stenosis, a decrease in the transient outward potassium current (I_{to}) was identified as the primary cause underlying the increase in APD in epicardial regions. The specific importance of I_{to} for an altered organisation of repolarisation in cardiac hypertrophy is underlined by the observation that other ionic currents, such as the L-type Ca^{2+} current, are largely unaffected by hypertrophy (Volk et al. 2002).
In the last ten years, voltage gated potassium channel α-subunits (Kv4.2, Kv4.3 and Kv1.4) have been identified that most likely underlie the native I_{to}. More recently, an additional ancillary β-subunit (KChIP2) has been detected that strongly modifies current magnitude and kinetics of Kv4 channels. Moreover, the expression level of KChIP2 is thought to participate in the development of regional differences in I_{to}. The strong influence of KChIP2 on properties of Kv4 channels as well as its region-specific expression suggests a potential role of KChIP2 in alterations of I_{to} in cardiac hypertrophy. However, recent results obtained from **Prof. Dr. T. Volk**'s group in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) revealed that a selective reduction of I_{to} in epicardial myocytes of SHR is associated with a decrease in mRNA expression levels of Kv4.2 rather than KChIP2. This suggests that, at least in rodents, I_{to} current magnitude is primarily determined by the expression level of the potassium channel α-subunit Kv4.2.
Apart from affecting the regional organisation of repolarisation, alterations in the magnitude of I_{to} indirectly influence the intracellular Ca^{2+} homeostasis of ventricular myocytes. A reduction of I_{to} leads to an increase in transmembranous Ca^{2+} influx, a phenomenon which can also be observed as a result of a reduction of I_{to} in cardiac hypertrophy thereby suggesting a mechanism by which cellular contractility is increased. In additional experiments, in which the intracellular Ca^{2+} homeostasis was investigated, a Ca^{2+}-permeable nonselective cation channel was identified in the plasma membrane of ventricular myocytes. This channel revealed several properties of channels formed by polycystin-2 or its homologues. Using a single-cell RT-PCR method, mRNA expression of polycystin-2 and polycystin-L was identified in single ventricular myocytes, which is a further hint towards the identity of these channels (Volk et al. 2003). In collaboration with PD Dr. B. Dworniczak (University of Münster) the role of polycystin-2 in ventricular myocytes is further investigated in mice in which polycystin-2 was genetically inactivated.
It is hoped that a better understanding of the mechanisms underlying cardiac repolarisation will eventually lead to the opportunity to specifically influence the organisation of repolarisation and hence to prevent the development of malignant arrhythmia. Principal investigator: **Prof. Dr. T. Volk.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

P. Noble, D. Noble, University Laboratory of Physiology, University of Oxford, Großbritannien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Volk
Forschungsförderungsfond des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, „Regionale Regulation der Kaliumkanalexpression im linken Ventrikel der Ratte bei Herzhypertrophie"
PM/SM: 2002: 35.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Volk
DFG Sachbeihilfe, FKZ: VO 977/1-1, „Zelluläre Mechanismen regionaler Regulation der Kaliumkanalexpression im hypertrophierten linken Ventrikel der Maus"
PM/SM: 2003: 44.250 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Volk T, Ehmke H (2002) Conservation of L-type Ca^{2+} current characteristics in endo- and epicardial myocytes from rat left ventricle with pressure-induced hypertrophy. Pflügers Arch 443: 399-4040

Dono R, Faulhaber J, Galli A, Zuniga A, Volk T, Texido G, Zeller R, Ehmke H (2002) *FGF2* signaling is required for the development of neuronal circuits regulating blood pressure. Circ Res 90: e5-e9

Schultz JH, Czachurski J, Volk T, Ehmke H, Seller H (2003) Central sympathetic chemosensitivity and Kir1 potassium channels in cat. Brain Res 963: 113-120

Volk T, Schwoerer AP, Thiessen S, Schultz JH, Ehmke H (2003) A polycystin-2-like large conductance nonselective cation channel in rat left ventricular myocytes. Cardiovasc Res 58: 76-88

3. Angewandte Physiologie und Psychophysiologie

Die Arbeitsgruppe Physiologie und Psychophysiologie (**Priv.-Doz. Dr. M. Mück-Weymann**) bildet am Institut für zelluläre und Molekulare Physiologie 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-Homepages: http://www.tu-dresden.de/medkpsys/klinik-13.htm; www.hrvbiolog.de; www.herzratenvariabilitaet.de.

Applied Physiology and Psychophysiology

The work group Applied Physiology and Psychophysiology (**Priv.-Doz. Dr. M. Mück-Weymann**) has its own research focus at the Institute for Cellular and Molecular Physiology. In co-operation 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; www.herzratenvariabilitaet.de.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

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

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

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Agelink MW, Mayewsky T, Andrich J, Mück-Weymann M (2002) Short term effects of intravenous bezodiazepines on autonomic neurocardiac regulation: a comparison between midazolam, diazepam and lorazepam. Crit Care Med 30: 997-1006

Mück-Weymann M, Rechlin T, Ehrengut F, Rauh R, Acker J, Dittmann RW, Czekalla J, Joraschky P, Musselman D (2002) Differential Effects of Olanzapine or Clozapine on Pulse Rate Variability. Depr Anx 16: 93-99

Mück-Weymann M, Rauh R (2002) Do Preceding Vasoconstrictions Influence the "Inspiratory Gasp Test"? Clin Physiol Funct Im 22: 206-9

Siepmann M, Krause S, Joraschky P, Mück-Weymann M, Kirch W (2002) The effects of St. John`s wort extract on heart rate variability, cognitive function and quantitative EEG: a comparison with amitriptyline and placebo in healthy man. Br J Clin Pharm 54: 277-282

Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M (2003) Agreement Of Two Different Methods For Measurement Of Heart Rate Variability. Clin Aut Res 13: 99-102

Rauh R, Posfay A, Mück-Weymann M (2003) Quantification of inspiratory induced vasoconstrictive episodes - A comparison of laser Doppler fluxmetry and photopletysmography. Clin Physiol Functl Im 23: 344-348

Siepmann M, Grossmann J, Mück-Weymann M, Kirch W (2003) The effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. Psychopharm 168: 293-298

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 177.300 €2003: 201.550 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. T. Volk, C3-Professur (01.11.2003)

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. M. Mück-Weymann, Erweiterung der Lehrbefugnis für das Fach ‚Psychosomatik und Psychotherapie'. Antrittsvorlesung: „Somatisierungsyndrome in der Kardiologie" (11.07.2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Angelos-Aristeidis Konstas, D.Phil (Oxford University) ‚The Regulation and functional interaction of the epithelial sodium channel (ENaC) and renal potassium channels' (2002)

Christine Mahlke, Dr. med. „Spektrophotometrische Messungen mit dem EMPHO II SSK an perfundierten Rattenlebern unter Verwendung des potentialempfindlichen Farbstoffs Merocyanine-540" (2002)

Beate Schellenberg, Dr. med. „Belastungen, Krankheitsbewältigung und Lebensqualität bei Tumorpatienten im Längsschnitt im Vergleich mit dem medizinischen Verlauf" (2002)

Gregory Janshoff, Dr. med. "Der Einfluss eines muskulären Dehnungstrainings auf die Herzfrequenzvariabilität bei „verspannten" Athleten" (2003)

Robert Limley, Dr. med. „Ist Pulsratenvariabilität ein Surrogat für Herzratenvariabilität?" (2003)

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

Prof. Dr. C. Korbmacher
Editorial Board: Pflügers Archiv – European Journal of Physiology
Editorial Board: Experimental Physiology

Institut für Biochemie

Institute of Biochemistry

Das Institut für Biochemie ist zusammen mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät sowie dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät II im Emil-Fischer-Zentrum angesiedelt. Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die Professur für Bioinformatik. Die Forschungsgruppen des Instituts für Biochemie befassen sich mit den molekulargenetischen, biochemischen und bioinformatischen Grundlagen der Signaltransduktion im Nervensystem und in extraneuralen Geweben. Interessenschwerpunkte stellen die Mechanismen der rezeptorvermittelten Signaltransduktion und der spezifischen Transkription im Nervensystem, mit den Schwerpunkten Strukturaufklärung, Proteininteraktion und Apoptose dar.

The Institute of Biochemistry, together with the Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology of the Medical Faculty and the Institute of Pharmaceutical Chemistry of the Science Faculty II, is located at the Emil-Fischer-Center. The Institute for Biochemistry comprizes the Chair for Biochemistry and Molecular Medicine and the Chair for Biochemistry and Pathobiochemistry, in addition to the professorship for Bioinformatics. The research groups of the Institute for Biochemistry study the biochemistry, molecular genetics and bioinformatics of signal transduction in both, the nervous system and extraneural tissues. Research interests focus on the mechanisms of receptor mediated signal transduction and transcriptional regulation in the nervous system, with a focus on structure determination, protein interaction and apoptosis.

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

Chair of Biochemistry and Molecular Medicine

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

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Cord-Michael Becker
Fahrstraße 17, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-24190
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22485
E-Mail: cmb@biochem.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Becker, Cord-Michael *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. med.	cmb@biochem.uni-erlangen.de	-24190
Ogilvie, Adaling	Prof. Dr. med.	A.Ogilvie@biochem.uni-erlangen.de	-24185
Sticht, Heinrich	Prof. Dr. rer. nat.	H.Sticht@biochem.uni-erlangen.de	-24614
Breitinger, Hans-Georg	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	hgb@biochem.uni-erlangen.de	-26206
Enz, Ralf	Priv.-Doz. Dr. phil. nat.	Ralf.Enz@biochem.uni-erlangen.de	-26206
Humeny, Andreas	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	Andreas.Humeny@biochem.uni-erlangen.de	-26206
Schiebel, Katrin	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	Katrin.Schiebel@biochem.uni-erlangen.de	-26206

Forschungsschwerpunkte

- Molekularbiologie hypertoner Bewegungsstörungen: Rezeptoren und Ionenkanäle
- NMDA-Rezeptoren und Neurodegeneration
- Struktur und Funktion synaptischer Signalkomplexe der Netzhaut und deren Expression bei chronischen Glaukomen
- Purinerge Signaltransduktion
- Analyse molekularer Heterogenitäten: Genomics und Proteomics

Research Focus

- The molecular biology of hypertonic motor disorders: Receptors and ion channels
- NMDA-Receptors and neurodegeneration
- Structure and function of synaptic signalling complexes and their expression in chronic glaucoma
- Purinergic signal transduction
- Analysis of molecular heterogenities: Genomics and Proteomics

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 ligandengesteuerte Ionenkanäle und metabotrope Neurotransmitterrezeptoren vermittelt. Funktionsstörungen der inhibitorischen Glycin- und GABA-Rezeptoren führen zu Krämpfen oder hypertonen Bewegungsstörungen. Der Untergang von Nervenzellen nach Schlaganfall, Hirntrauma oder bei chronischen Glaukomen soll demgegenüber auf eine exzessive Aktivierung der erregend wirkenden Glutamatrezeptoren, insbesondere des NMDA-Rezeptors, zurückzuführen sein. An der langsameren purinergen Signaltransduktion durch extrazelluläre Nukleotide 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 Interessensschwerpunkt stellt die Analyse genetischer Heterogenität dar, die durch einen neuen methodischen Ansatz mit Hilfe der MALDI-TOF-Massenspektrometrie untersucht wird. Die Arbeitsgruppe Bioinformatik befasst sich insbesondere mit der Untersuchung molekularer Wechselwirkungen durch eine Kombination computergestützter und experimenteller Methoden. Aus dem Bereich der Bioinformatik werden hier vor allem die Sequenzdatenanalyse, die Molekülmodellierung und die Moleküldynamik eingesetzt. Um ein vollständigeres Bild von molekularen Erkennungsvorgängen zu erhalten, werden diese Methoden durch biophysikalische Techniken wie z.B. die Kernresonanz(NMR)-Spektroskopie ergänzt.

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 ligand gated ion channels and metabotropic neurotransmitter receptors. Functional alterations of inhibitory glycine and GABA receptors result in seizures, hypertonic motor disorders, or chronic glaucoma. 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 membranebound P2R receptors, purinergic signalling affects vascular function and inflammation as well as adaptation and resistance to cellular stress. Analysis of genetic heteogeneity represents another field of research that is investigated by a novel approach using MALDI-TOF mass spectrometry. The bioinformatics group is primarily interested in investigating molecular interactions by a combination of computational and experimental techniques. For this purpose, we use a variety of tools from the field of bioinformatics (e.g. sequence data analysis, molecular modeling, molecular dynamics) to gain information about the determinants of molecular recognition. In order to obtain a more complete picture, these computational studies are supplemented by biophysical techniques (e.g. NMR-spectroscopy).

1. Molekularbiologie hypertoner Bewegungsstörungen: Rezeptoren und Ionenkanäle

Der strychninsensitive Glycinrezeptor, ein ligandengesteuerter Chloridkanal der postsynaptischen Membran, ist ein wichtiger Vermittler synaptischer Inhibition im ZNS. Glycin ist vor allem an der neuronalen Regulation des Muskeltonus durch Zentren in Rückenmark und Hirnstamm beteiligt. Glycinerge Hemmung trägt auch zur Ausbildung des Atemrhythmus in den respiratorischen Zentren des Hirnstamms bei. In extrapyramidal-motorischen Regionen wie dem Caudatum und Putamen sind Glycinrezeptoren ebenfalls an der Vermittlung inhibitorischer Impulse beteiligt, ebenso bei Nociception und entzündlichen Veränderungen des peripheren Nervensystems. An die Symptomatik einer subletalen Strychninvergiftung - das Alkaloid Strychnin ist ein hochaffiner und selektiver Ligand des Glycinrezeptors - erinnern das neurologische Krankheitsbild der Glycinrezeptor-assoziierten Bewegungsstörung Hyperekplexie (Startle-Disease, Stiff-Baby-Syndrome) sowie die Phänotypen von Mausmutanten mit Glycinrezeptordefekten. Die familiäre Form der Hyperekplexie ist durch exzessive Schreckreaktionen (startle reactions) und episodische Muskelsteifheit charakterisiert. Glycinrezeptoren sind eine Proteinfamilie aus mehreren Isoformen, die aus einzelnen ligandenbindenden α-Untereinheiten (α1-4) und einer strukturellen β-Untereinheit bestehen. Der reife Rezeptor ist ein Proteinkomplex aus fünf Untereinheiten, die den zentralen Ionenkanal umgeben. Die Topologie jeder Untereinheit entspricht dem Bauprinzip der ligandengesteuerten Ionenkanäle vom Typ des nikotinischen Acetylcholinrezeptors: Auf eine N-terminale Domäne, die Determinanten für die Glycin- und Strychninbindung trägt, folgen vier Transmembranregionen (TM 1-4). TM 2 bildet eine α-helikale Sekundärstruktur aus und begrenzt den Anionenkanal. Prominente Oberflächenladungen an den Kanalmündungen dienen als Selektivitätsfilter. Eine große (ca. 90 Aminosäuren) intrazelluläre Schleife zwischen Transmembransegment TM3 und TM4 dient der intrazellulären Modulation der Rezeptorfunktion.
Die topologische Organisation der einzelnen Rezeptorunteinheit erlaubt es, definierten Domänen bestimmte Teilschritte der Funktion des Glycinrezeptors zuzuordnen. Im Falle der Hyperekplexie zeigen Mutationen – abhängig von der Position des Aminosäureaustauschs – Auswirkungen auf Biogenese, Ligandenbindung, Chloridleitfähigkeit oder De-

sensitisierungsverhalten des Rezeptorkanals. Die in TM 1 gelegene Mutation α1(S231R) interferiert mit dem Einbau der α1-Untereinheit in die Plasmamembran. In der intrazellulären Schleife zwischen den TM 1 und 2 liegt der Aminosäureaustausch α1(P250T), der zu einer reduzierten Kanalleitfähigkeit und dramatisch beschleunigter Desensitisierung führt. In Zusammenarbeit mit dem Computer Chemie Centrum (CCC, Universität Erlangen-Nürnberg) wird die Konformation dieser Domäne durch Computer-Modelling untersucht. Darüberhinaus zeigte sich, daß die Allelvarianten des Glycinrezeptors unterschiedliche Reaktionen auf Alkohole und Anästhetika aufweisen. Hyperekplexievarianten des Glycinrezeptors, bei denen insbesondere Aminosäuren mit basischer Seitenkette betroffen sind, weisen ein gestörtes Assemblierungsverhalten auf und werden im endoplasmatischen Retikulum zurückgehalten. Zur Heterogenität des Glycinrezeptors tragen nicht nur Untereinheiten- und Allelvarianten, sondern auch Spleißvarianten bei. So konnten wir zwei Spleißvarianten der α3-Untereinheit identifizieren, die sich durch eine Insertion zwischen TM 3 und 4 und ihre Desensitisierungskinetik unterscheiden. Bei der Ontogenese der glycinergen Synapse ist eine Grundaktivität des Rezeptors zur Ausbildung des kompletten synaptischen Apparats erforderlich. Damit erklärt sich die Diskrepanz zwischen beobachtetem Phänotyp einer dominanten Hyperekplexie-Mutation, und deren rezessive Charakteristik im rekombinanten System, die durch eine Koexpressionsstudie aufgeklärt werden konnte. Von der β-Untereinheit des Glycinreceptors sind ebenfalls Spleißvarianten bekannt, denen jeweils ein Exon fehlt und erstmals in Gliazellen identifiziert wurden. Ob diese Spleißvarianten in der Lage sind, zur Kanalfunktion trotz Fehlens eines Exons beizutragen, wird derzeit untersucht. Regulatorische Mechanismen der Glycinrezeptorexpression konnten an neuronal entarteten Zellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms aufgeklärt werden. Synthetische Arbeiten legten die Grundlage zur Darstellung und Charakterisierung neuer photoaktivierbarer Glycinrezeptorliganden.
Die neurologischen Mausmutanten *spastic, spasmodic* und *oscillator* weisen ebenfalls Glycinrezeptordefekte auf. Die *spastiche* Maus trägt eine 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. Die Mutanten *spasmodic* und *oscillator* tragen pathologische *Glra1*-Allele. Diese Mausstämme stellen ein wichtiges Modell zur Untersuchung der glycinergen Funktion *in vivo* dar und dienen als Therapiesysteme für den neuronenspezifischen Gentransfer.
Neben Glycinrezeptordefekten konnte auch der molekulare Pathomechanismus einer epileptisch/ataktischen Maus aufgeklärt und auf die Mutation des spannungsgesteuerten Ca^{2+}-Kanals zurückgeführt werden.

Projektleiter: **Prof. Dr. C.-M. Becker, Priv.-Doz. Dr. H.-G. Breitinger, Dr. K. Becker Ph.D., Dr. S. Neumann, Dr. C. Villmann.**

The molecular biology of hypertonic motor disorders: Receptors and ion channels

The strychnine sensitive glycine receptor, a ligand-gated chloride channel of postsynaptic membranes, is a crucial mediator of synaptic inhibition in the CNS. Glycine is the predominant neuronal regulator of muscle tone, acting on centres in spinal cord and brainstem. Glycinergic inhibition contributes to rhythm generation in respiratory centres of the brainstem. Glycine receptors mediate inhibition in extrapyramidal motor regions such as caudate and putamen, and recently their invovlement in nociceptive and inflammatory processes has been demonstrated. Sublethal strychnine poisoning - the alkaloid strychnine is a potent and selective ligand of the glycine receptor - presents with symptoms that are similar to those observed in the glycine receptor-associated neurological motor disorder, hyperekplexia (startle disease, stiff-baby syndrome), and to the phenotypes of several mouse lines carrying glycine receptor defects. Familial hyperekplexia is characterised by increased muscle tone, excessive startle reactions, and myoclonic seizures.
Glycine receptors form a protein family of several isoforms, comprising ligand binding α subunits (α1-4), and a structural β subunit. The mature receptor is a pentameric complex with five subunits surrounding the central ion pore. The topology of each subunit corresponds to the structure of ligand-gated ion channels of the acetylcholine receptor type: a large N-terminal domain, carrying determinants for ligand binding and subunit assembly is followed by four transmembrane segments (TM 1-4). TM 2 is α-helical and forms the inner lining of the ion pore. Prominent surface charges near the mouth of the channel act as selectivity filters. A large (ca. 90 residues) intracellular loop located between TM 3 and TM 4 mediates intracellular modulation of receptor function. The topological organisation of the individual receptor subunits suggests that defined steps of ion channel function may be assigned to distinct protein domains. Hyperekplexia mutations result in impairment of receptor biogenesis, ligand binding, chloride conductance, or receptor desensitisation – depending on the position of the amino acid exchange. The mutation α1(S231R), located in TM 1, interferes with membrane integration of the α1 subunit. The exchange α1(P250T) is located within the shoret intracellular TM 1-2 loop and results in reduced channel conductance and dramatically accelerated desensitisation. In collaboration with the Computer Chemistry Centrum (CCC, University of Erlangen-Nürnberg) we are investigating the conformation of this domain using computer-assisted modelling. Some allelic variants of the glycine receptor are characterised by altered sensitivity towards alcohols and anesthetics. Hyperekplexia mutants of the glycine receptor alpha subunit

which affect amino acids with basic side chains do have a defect in the assembly machinery and stick to the endoplasmatic reticulum. Heterogeneity of glycine receptors is further increased by alternative splicing. We could identify two splice variants of the α3 subunit, differing by an insert in the TM 3-4 loop, which are characterised by altered desensitisation behaviour. A basic receptor activity is required for correct formation of glycinergic synapses during ontogenesis. This may underlie the discrepancy between observed dominant phenotype of a hyperekplexia mutation *in vivo* and its recessive behaviour in the recombinant system, as shown in a coexpression study. Different splice variants for the β-subunit of the glycine receptor were first identified in glia cells. These variants are currently being tested for their ability to form a functional ion channel together with the α-subunit. Neuronal degeneration of small cell lung carcinoma cells also revealed regulatory mechanisms of glycine receptor expression. Synthetic work led to the development and characterisation of novel photoactivated glycine receptor ligands.

Glycine receptor defects are found in the neurologic mouse mutants *spastic*, *spasmodic* and *oscillator*. *Spastic* mice carry an insertion in the *Glrb* gene, with a LINE-1 element causing splice deficiencies and dramatic numerical loss of functional receptors. Studies with different mouse straines revealed that the *spastic* phenotype varies considerably between strains despite an identical mutant allele. Current studies aim to identify the mechanisms of phenotypic modulation by background genes. The mutants *spasmodic* and *oscillator* carry pathological *Glra1* alleles. These mouse strains are important models for the investigation of glycinergic function *in vivo*, and serve as therapeutic test systems for neuron-specific gene transfer.

In addition to glycine receptor-associated defects we could explain the molecular pathomechanism of an epileptic/ataxic mouse with a mutation in a voltage gated Ca^{2+}-channel.

Principal investigators: **Prof. C.-M. Becker, Priv.-Doz. Dr. H.-G. Breitinger, Dr. K. Becker Ph.D., Dr. S. Neumann, Dr. C. Villmann.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Adriano Aguzzi, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Prof. Christof Grewer, University of Miami Medical School, Miami /FL, USA

Prof. George P. Hess, Cornell University Ithaca / NY, USA

Prof. Antoine Triller, Ecole Normale Superieure, Paris, Frankreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. C.-M. Becker, Dr. K. Becker Ph.D., Priv.-Doz. Dr. H.-G. Breitinger
SFB 353, Teilprojekt A13, „Modulation des inhibitorischen Glycinrezeptors durch Analgetika und Anästhetika-Charakterisierung nativer und pathologischer Allelvarianten."
PM/SM: 2002: 76.851 € 2003: 75.260 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. C.-M. Becker, Dr. K. Becker Ph. D.
DFG, FKZ: BE 1138/5-3, „Glycinrezeptor-Mutanten der Maus: Identifizierung von Modulatorgenen."
PM/SM: 2002: 90.375 € 2003: 90.375 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C.-M. Becker
DFG, FKZ: BE 1138/6-2, „Einrichtung einer Internet-Datenbank „Molekulare Physiologie der Synapse."
PM/SM: 2002: 73.919 € 2003: 73.919 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. C.-M. Becker, Priv.-Doz. Dr. R. Enz
GRK 805, Teilprojekt 1, „Protein-Protein Interaktionen der neuronalen Postsynapse"
PM/SM: 2002: 15.806 € 2003: 15.806 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. C.-M. Becker, Dr. S. Neumann
BMBF, FKZ: 01KV 001/3, „Entwicklung von Methoden und Modellen zur molekulargenetischen Therapie hereditärer Bewegungsstörungen: Methoden des somatischen Gentransfers."
PM/SM: 2002: 78.532 € 2003: 16.440 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. S. Neumann
Hochschul- und Wissenschaftsprogramm der Universität Erlangen-Nürnberg (HWP), „Neuronalisierung von Zellen bei der Tumorbildung - Neue Chancen für Diagnostik und Therapie."
PM/SM: 2003: 5.370 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Becker CM (2002) Hyperekplexie (Startle Disease / Stiff Baby Syndrome): Molekulare Pathologie des inhibitorischen Glycinrezeptors. In: Neurogenetik (Herausg.: Riess, O., Schöls, L.) Kohlhammer: Stuttgart, 272-277

Breitinger HG (2002) Synthesis of Silica-Bound Amylose by Phosphorolytic Elongation of Immobilised Maltoheptaosyl Hydrazides. Tetrahedron Lett 43: 6127-6131

Breitinger HG, Becker CM (2002) The inhibitory glycine receptor – Simple views of a complicated channel. Chem Bio Chem 4: 1042-1052

Breitinger HG, Becker CM (2002) Statistical coassembly of glycine receptor α1 wildtype and the hyperekplexia mutant α1(P250T): Impaired channel function is not dominant in the recombinant system. Neurosci Lett 331: 21-24

Breitinger HG, Villmann C, Rennert J, Ballhausen D, Becker CM (2002) Hydroxylated residues influence desensitisation behaviour of recombinant α3 glycine receptor channels. J Neurochem 83: 30-36

Humeny A, Bonk T, Becker K, Jafari-Boroujerdi M, Stefani U, Reuter K, Becker CM (2002) A novel recessive hyperekplexia allele $GLRA1^{S231R}$: Genotyping by MALDI-TOF mass spectrometry and functional characterization as a determinant of cellular glycine receptor trafficking. Eur J Hum Gen 10: 188-196

Markstahler U, Kremer E, Kimmina S, Becker K, Richter DW (2002) Effects of functional knock-out of alpha 1 glycine-receptors on breathing movements in oscillator mice. Respir Physiol Neurobiol 130: 33-42

Petrides PE, Becker CM (2002) Gehirn und Nervengewebe. In: Biochemie und Pathobiochemie (Herausg.: Löffler, G., und Petrides, P.E.) Springer: Berlin/Heidelberg, S. 1053-1076

Becker CM (2003) Glycine receptors. In: Encyclopedia of molecular pharmacology (Herausg.: Rosenthal, W., und Offermanns, T.) Springer: Heidelberg ,421-425

Banerjee A, Grewer C, Ramakrishnan L, Jager J, Gameiro A, Breitinger HG, Gee KR, Carpenter BK, Hess GP (2003) Toward the development of new photolabile protecting groups that can rapidly release bioactive compounds upon photolysis with visible light. J Org Chem 68: 8361-8367

Breitinger HG (2003) Synthesis and characterization of 2,3-di-O-alkylated amyloses: hydrophobic substitution destabilizes helical conformation. Biopolymers 69: 301-310

Gurrola-Diaz C, Lacroix J, Becker CM, von Knebel-Doeberitz M (2003) Reduced expression of the neuron restrictive silencer factor permits transcription of glycine receptor α1 subunit in small-cell lung cancer cells. Oncogene 22: 5636-5645

Rose CR, Konnerth A, Becker CM (2003) Die Synapse. In: Lehrbuch der vorklinischen Medizin (Herausg.: Schmidt RF, Unsicker K, Birbaumer N, Kurtz A, Schartl M) Deutscher Ärzteverlag: Köln, 27-58

von Wegerer J, Becker K, Glockenhammer D, Becker CM, Zeilhofer HU, Swandulla D (2003) Spinal inhibitory synaptic transmission in the glycine receptor mouse mutant spastic. Neurosci Lett 345: 45-48

2. NMDA-Rezeptoren und Neurodegeneration

Glutamat ist der häufigste exzitatorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems einschließlich der Netzhaut. NMDA-Rezeptoren stellen eine Untergruppe der synaptischen Glutamatrezeptoren dar, deren Untereinheiten drei Genfamilien umfassen. Über die Komplexstruktur der Isoformen dieses wichtigen Rezeptorproteins und deren Expressionsmuster im Nervensystem und der Retina ist noch sehr wenig bekannt. Während der Entwicklung treten altersabhängige Veränderungen der Untereinheitenzusammensetzung des Rezeptorkomplexes auf, die in Gehirn und Retina 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 möglichliche Beteiligung kardialer NMDA-Rezeptoren an der Calciumregulation des embryonalen Herzmuskels hin.
Als Modell des neuronalen Zelltods dient uns die Induktion des neuronalen Zelluntergangs durch Toxinfraktionen der taiwanesischen Grubenotter *Bungarus multicinctus*. β-Bungarotoxin bindet sich selektiv an neuronale Zellen und ist ein extrem effizienter Induktor des neuronalen Zelltodes ($EC_{50} < 10^{-12}$ M). Nach Bindung von β-Bungarotoxin an spannungsgesteuerte K^+ -Kanäle internalisiert dieser Komplex innerhalb weniger Minuten, und löst die charakteristischen Merkmale des apoptotischen Zelltodes aus. In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. A. Konnerth (Institut für Physiologie, Universität München) konnten wir zeigen, dass β-Bungarotoxin einen drastischen und anhaltenden Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} in neuronalen Zellen verursacht. Als entscheidende Signale für den Untergang der geschädigten Neurone konnten wir die durch β-Bungarotoxin induzierte Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} Konzentration, die Generierung freier Radikale, eine Peroxidation von Lipiden in der neuronalen Zellmembran sowie die Akkumulierung der Phospholipidhydroxyperoxide identifizieren. Dabei gelang es, den apoptotischen Zelltod der geschädigten Nervenzellen durch membrandurchlässige Ca^{2+}-Chelatoren, sowie durch Radikalfänger nahezu vollständig zu blockieren. Die Untersuchung des β-Bungarotoxin-induzierten Zelltodes in primären Hippokampuskulturen hat das Verständnis molekularer Pathomechanismes bei Neurodegeneration deutlich verbessert.
Die Kontamination von Lebensmitteln durch Gewebsanteile des ZNS gilt als Riskofaktor für die Übertragung der spongiformen Neurodegeneration. Daher werden ZNS-spezifische Antikörper und hochsensitive Extraktionsprotokolle generiert, die zur Etablierung eines hochaffinen Immunnachweises zur Detektion von ZNS-Kontaminationen in Lebensmitteln beitragen. Projektleiter: **Prof. Dr. C.-M. Becker.**

NMDA-Receptors and neurodegeneration

Glutamate is the most predominant excitatory neurotransmitter of the central nervous system including the retina. NMDA receptors represent a sub-group of synaptic glutamate receptors, which comprizes three families of subunit genes. Little is known about the complex structure of this important receptor protein and the distribution of its protein isoforms throughout the nervous system and the retina. During development, age dependent alterations in receptor subunit composition are observed that result in functionally distinct receptor populations in brain and retina. 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.
The induction of neuronal cell death by toxin fractions from the Taiwanese banded crait, *bungarus multicinctus*, is analyzed, serving as a model for neurodegeneration. It has turned out that the neurotoxic phospholipase A_2 β-bungarotoxin binds selectively to neuronal cells, and is an extremely efficient inducer of neuronal cell death ($EC_{50} < 10^{-12}$ M). After binding of β-Bungarotoxin to voltage-gated K^+ -channels the complex internalizes within minutes, inducing the characteristic features of apoptotic cell death. In cooperation with the group of Prof. A. Konnerth (Institut of Physiology, University Munich) it was shown that β-Bungarotoxin leads to dramatic and prolonged increase in intracellular Ca^{2+} in neuronal cells. In this paradigm, the intracellular Ca^{2+} overload and generation of free radicals by β-bungarotoxin as well as lipid peroxidation of neuronal membrans, and accumulation of phospholipid hydroxyperoxides are essential for the induction of neuronal cell death. Accordingly, apoptotic death of toxin treated neurons is almost completely prevented by some membrane permeable Ca^{2+}-chelators as well as radical quenchers. The investigation of β-Bungarotoxin-induced cell death in primary hippocampal cultures substantially improved the understanding of molecular pathomechanism during neurodegeneration.
The contamination of food by traces of CNS tissues is accepted as a risk factor for the spreading of spongiforme neurodegeneration. Generation of CNS specific antibodies and sensitive extraction protocolls will be used to establish an immunoassay capable of detecting very low concentra-

tions of CNS contaminations in processed food with high affinity. Principal investigator: **Prof. Dr. C.-M. Becker.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Ken Buechler, Biosite Inc.,SanDiego / CA, USA

Prof. Antoine Triller, Ecole Normale Superieure,Paris, Frankreich

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

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Herkert, Prof. Dr. C.-M. Becker
SFB 539, Teilprojekt A3, „Rezeptormechanismen der retinalen Degeneration."
PM/SM: 2002: 91.400 € 2003: 45.700 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C.-M. Becker
SFB 539, Teilprojekt A3, „Rezeptormechanismen der retinalen Degeneration: Modulation des NMDA-Rezeptors."
PM/SM: 2003: 60.900 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. M. Pischetsrieder, Prof. Dr. C.-M. Becker, Prof. Dr. M. Gareis, Prof. Dr. K. Troeger
Bayer. BSE-Fsch.Verbund, FKZ: 1205TG81Erl3, „Entwicklung eines hochsensitiven Immunnachweises zur Detektion von ZNS-Gewebe unterschiedlicher Tierarten in Lebensmitteln und Kontaminationsgeweben bei der Schlachtung / Zerlegung."
PM/SM: 2002: 23.880 € 2003: 35.880 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Strutz N, Villmann C, Breitinger HG, Werner M, Wenthold RJ, Kizelsztein P, Teichberg VI, Hollmann M. (2002) Kainate-binding proteins are rendered functional ion channels upon transplantation of two short pore-flanking domains from a kainate receptor. J Biol Chem 277: 48035-48042

Becker CM (2003) Pharmakotherapie. In: Klinikleitfaden Neurologie / Psychiatrie, 3. Aufl. (Herausg.: Klingelhöfer, J.) Urban und Fischer: München, S. 730-780

Neumann SB, Becker CM (2003) Therapeutische Perspektiven: Möglichkeiten und Grenzen der somatischen Gentherapie und der Stammzelltransplantation. Klinikarzt 32: 17-22

Shakhman O, Herkert M, Rose C, Humeny A, Becker CM (2003) Induction by β-bungarotoxin of apoptosis in cultured hippocampal neurons is mediated by Ca^{2+} dependent formation of reactive oxygen species. J Neurochem 87: 598-608

3. Struktur und Funktion synaptischer Signalkomplexe der Netzhaut und deren Expression bei chronischen Glaukomen

Die elektrische Erregbarkeit des zentralen Nervensystems basiert auf einem koordinierten Zusammenspiel von Neurotransmitterrezeptoren und Ionenkanälen mit Enzymen und Adapterproteinen, die an Synapsen zu makromolekularen Signalkomplexen assemblieren. Diese Signalkomplexe regulieren sowohl die neuronale Sensitivität als auch Plastizität und Regenerationsprozesse. Störungen dieser Proteininteraktionen können zu neuronalen Fehlfunktionen bis hin zu neurodegenerativen Prozessen (z.B. Glaukome) führen. Als ausgelagerter Teil des Gehirns repräsentiert die Retina ein ideales Modellsystem zum Studium neuronaler Funktionsabläufe, da sie experimentell einfach zugänglich ist, und ihre Photorezeptoren durch Licht leicht erregt werden können. Glutamat und γ-Aminobuttersäure (GABA) sind die wichtigsten erregenden und hemmenden Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Daher untersuchen wir Aufbau und Funktion synaptisch lokalisierter Signalkomplexe in der Retina, die mit Glutamat- und GABA-Rezeptoren wechselwirken. Als Bindepartner metabotroper Glutamatrezeptoren identifizierten wir die Proteinphosphatase 1C und das Aktin-bindende Filamin-A. Hingegen interagierte das bisher unbekannte Protein ZIP3 mit $GABA_C$-Rezeptoren. Zudem zeigten unsere Untersuchungen auch eine Bindung von ZIP3 an spannungsgesteuerte Kaliumkanäle und an PKC-ζ. Interagierende Proteine wurden in der Netzhaut durch immunhistochemische Techniken lokalisiert, und die Spezifität ihrer Interaktionen durch Kompetierungsexperimente analysiert. Weiterhin wurden an den Bindungen beteiligte Proteindomänen durch eine Kombination molekularbiologischer und proteinchemischer Methoden kartiert, und deren dreidimensionale Struktur durch bioinformatische Verfahren analysiert. Als ein wichtiger Auslöser der Degeneration von Nervenzellen wird der Mechanismus der Exzitotoxizität diskutiert, der durch eine erhöhte Konzentration des erregenden Neurotransmitters Glutamat verursacht wird. Im Falle chronischer Glaukomerkrankungen könnten durch diesen Prozess Ganglienzellen der Retina absterben, wodurch der Sehnerv degeneriert und die Patienten schließlich erblinden. Während ausführliche Studien über den Zusammenhang zwischen Ganglienzelltod und ionotropen Glutamatrezeptoren - vor allem des NMDA-Typs - vorliegen, ist die Rolle der metabotropen Glutamatrezeptoren in neurodegenerativen Erkrankungen nahezu unbekannt.
Daher analysierten wir die retinale Genexpression in einem Mausmodel für chronische Glaukome, bei dem der optische Nerv durch apoptotische Mechanismen retinaler Ganglienzellen degeneriert. Durch molekularbiologische, zellbiologische und anatomische Techniken fanden wir eine im Vergleich zu Kontrolltieren signifikante Überexpression metabotroper Glutamatrezeptoren, während die Expression von $GABA_C$-Rezeptoren im Verlauf der Apoptose unverändert blieb. Weiterhin konnten wir durch den Einsatz von DNA-Chip Analysen und subtraktiven Hybridisierungstechniken weitere Proteine identifizieren, die am Absterben retinaler Ganglienzellen beteiligt sein könnten. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Enz.**

Structure and function of synaptic signalling complexes and their expression in chronic glaucoma

The electric excitability of the central nervous system is based on the coordinated interaction of neurotransmitter receptors and ion channels with enzymes and scaffold proteins that assemble into macromolecular signal complexes at synapses. These signal complexes regulate neuronal sensitivity as well as plasticity and regenerative processes. Incorrect assembly of these protein complexes can result in neuronal malfunction and neurodegeneration (e.g. glaucoma). As an external part of the brain the retina represents an ideal model system to study neuronal function, since it is experimentally easy to handle and its photoreceptors can be stimulated by light.
Glutamate and γ-aminobutyric acid (GABA) are the most important excitatory and inhibitory neurotransmitters of the

central nervous system, respectively. Therefore, we study structure and function of synaptically localized signal complexes that interact with glutamate and GABA-receptors. As binding partners of metabotropic glutamate receptors we identified Proteinphosphatase 1C and the actin-binding protein Filamin-A. In contrast, the newly identified protein ZIP3 interacted with $GABA_C$-receptors. Furthermore, our studies showed binding of ZIP3 with voltage-gated potassium channels and with PKC-ζ. Interacting proteins were localized in the retina by immunohistochemistry, and specificity of the interactions was analyzed by competition experiments. Finally, we mapped binding regions using a combination of molecularbiological and proteinchemical techniques, and analyzed the 3-dimensional structure of these binding regions using bioinformatic techniques.
An important trigger of neurodegeneration may be excitotoxicity, due to an elevated concentration of the excitatory neurotransmitter glutamate. This process could cause the death of retinal ganglion cells in chronic glaucoma, leading to a degeneration of the optic nerve and ultimately to blindness. Whereas extensive studies described a relation between ganglion cell death and ionotropic glutamate receptors - especially of the NMDA-type - very little is known about metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases.
We therefore analyzed the gene expression in a mouse model of chronic glaucoma, where apoptotic mechanisms cause degeneration of the optic nerve. Using molecular, cell biological and anatomical techniques we observed an upregulation of metabotropic glutamate receptors compared to control animals, while expression of $GABA_C$-receptors remained unchanged during apoptosis. Furthermore, we identified other proteins potentially involved in the death of retinal ganglion cells using DNA-Chips and substractive hybridization. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. R. Enz.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Garry R. Cutting, The Johns Hopkins School of Medicine,Baltimore, MD, USA

Prof. Dr. Robert Harvey, School of Pharmacy, London, England

Prof. Dr. Michael Pasternack, Universität Helsinki, Finnland

Prof. Dr. Jörg Striessnig, Universität Innsbruck, Östereich

Prof. Dr. Marie Wooten, Auburn University, Auburn, AL, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R. Enz
DFG, FKZ: EN-349/2-2, „Identifizierung von Proteinen zur synaptischen Lokalisation von $GABA_C$ Rezeptoren."
PM/SM: 2002: 31.225 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R. Enz
SFB 539, Teilprojekt A5, „Analyse des Transkriptoms absterbender retinaler Ganglienzellen."
PM/SM: 2002: 92.150 € 2003: 46.075 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R. Enz
SFB 539, Teilprojekt A5, „Analyse molekularer Mechanismen absterbender retinaler Ganglienzellen."
PM/SM: 2003: 92.400 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Enz R (2002) The actin-binding protein Filamin-A interacts with the metabotropic glutamate receptor type 7. FEBS letters 514: 184-188

Enz R (2002) The metabotropic glutamate receptor mGluR7b binds to the catalytic γ-subunit of protein phosphatase 1. J Neurochem 81: 1-11

Enz R, Croci C (2003) Different binding domains in the metabotropic glutamat receptor type 7b for Filamin-A, PP1C, PICK1 and Syntenin allow the formation of multimeric protein complexes. Biochem J 372: 183-191

Croci C, Brandstätter JH, Enz R (2003) ZIP3, a New Splice Variant of the PKC-ζ interacting Protein Family, Binds to $GABA_C$ Receptors, PKC- ζ, and Kvβ2. J Biol Chem 278: 6128-6135

Croci C, Sticht H, Brandstätter JH, Enz R (2003) Group I metabotropic glutamate receptors bind to protein phosphatase 1C: Mapping and modeling of interacting sequences. J Biol Chem 278: 50682-50690

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 in 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. Projektleiter: **Prof. Dr. A. 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 will be elucidated. Principal Investigator: **Prof. Dr. A. Ogilvie.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Eliezer Rapaport, Boston / MA, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. A. Ogilvie, Dr. G. Steidl
Carstens-Stiftung, FKZ: 12/01.185/95, „Untersuchungen zur Wirkung langkettiger Ozonide auf menschliche Zellen: Biochemische und zellbiologische Effekte."
PM/SM: 2002: 11.000 €

5. Analyse molekularer Heterogenitäten: Genomics und Proteomics

Die Bedeutung molekularer Heterogenitäten auf DNA- und Protein-Nievau ist in den letzten Jahren ständig gestiegen. Die Matrix-unterstützte Laser Desorption/Ionization Flugzeit (matrix-assisted laser desorption/ ionization time-of-flight, MALDI-TOF) Massenspektrometrie (MS) stellt eine Methode zur Bestimmung der molekularen Masse von Biomolekülen dar. Durch die hohe molekularen Auflösung, Genauigkeit, Sensitivität, und der prinzipiellen Hochdurchsatzfähigkeit kann MALDI-TOF-MS sinnvoll zur Analyse molekularer Heterogenitäten eingesetzt werden.
Basierend auf den Daten des Human Genomprojekts rücken genetische Polymorphismen mit klinisch-diagnostischer Relevanz in den Blickpunkt der Forschung. Diese Polymorphismen dienen als Marker zur Identifizierung von krankheitsassozierten Loci und beeinflussen die Anfälligkeit gegenüber zahlreichen Erkrankungen. Die Analyse von Punktmutationen, Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), Indels, Mikrosatelliten-Instabilitäten und „loss of heterozygosity" stellen somit wichtige Ziele der Molekularen Medizin dar. Unsere Forschungsgruppe entwickelt und optimiert Methoden zur Probenvorbereitung und zur Analyse dieser Heterogenitäten mittels MALDI-TOF-MS. Basierend auf den etablierten Methoden wurden Testsysteme zur Genotypisierung entwickelt und in verschiedenen klinischen Studien angewendet (z.B. Hyperekplexie, Thrombose, Aborte, Tumoren). Mit Hilfe von Kandidatengenansätzen wurde durch MALDI-TOF-MS untersucht, welche Rolle DNA-Polymorphismen in verschiedenen Genen (z. B. Prionprotein-Gen, Priondoppel-Gen u.a.) bei Rindern bei der BSE-Infektion spielen. Hierzu wurden alle bisher in Deutschland für BSE-positiv identifizierten Rinder genotypisiert. Außerdem dient die MALDI-TOF-MS basierte Genotypisierung zusammen mit konventioneller Seqeunzierung zur Analyse evolutionärer Zusammenhänge: So untersucht die Arbeitsgruppe beispielhaft das Proteinphosphatase-Gen PPP2R3B, das für eine regulatorische Untereinheit der Proteinphosphatase 2A codiert. Das im telomernahen Bereich der pseudoautosomalen Region der menschlichen Geschlechtschromosomen X und Y lokalisierte Gen zeichnet sich durch eine stark erhöhte Variabilität aus. Derzeit wird deshalb eine vergleichende Analyse des PPP2R3B-Gens mit dem autosomal lokalisierten paralogen Gen PPP2R3A bei verschiedenen Spezies (Primaten, Rind, Schwein, Ratte, Maus) durchgeführt. Um die Bedeutung für die Zellzyklusregulation und die Krebsentstehung zu untersuchen, wurde eine „loss of heterozygositiy"-Untersuchung mit Hilfe bekannter SNPs im PPP2R3B-Gen beim Mamma-Karzinom durchgeführt. Hierbei wurde auch eine Methode zur Analyse von partiellem Allelverlust mit Hilfe der MALDI-TOF-MS entwickelt. Gegenwärtig wird ebenfalls eine Methode zum MALDI-TOF-MS basierten mRNA-Expressionsprofiling entwickelt.
Im Bereich der Lebenswissenschaften erlangt die generalisierte Proteinforschung (Proteomics) immer mehr an Bedeutung. Hier wird die Gesamtheit der exprimierten Proteine einer Zelle oder eines Gewebes in Korrelation mit verschiedenen Bedingungen simultan untersucht. Unsere Arbeitsgruppe befasst sich auf diesem Gebiet insbesondere mit der Identifizierung und Charakterisierung von Proteinen mittels massenspektrometrischer Verfahren. Diese Methode ermöglicht nach Auftrennung komplexer Proteingemische in 1- oder 2-dimensionalen Gelen und Endoprotease–Verdau die Charakterisierung einzelner Proteine. Hierbei wird durch MALDI-TOF-MS ein Peptid-Massenspektrum erstellt („peptide mass fingerprint"). Die Identifizierung des isolierten Proteins erfolgt durch Abgleich des generierten Spektrums mit den theoretischen Spektren der in den Datenbanken befindlichen Sequenzen. Nach ähnlichen Verfahren lassen sich auch posttranslationale Modifikationen (Phosphorylierungen, Glycosylierungen, Glykierungen) untersuchen. Dabei kann nicht nur die jeweils modifizierte Aminosäure genau bestimmt werden, sondern mit Hilfe der Auswertung des Signal-Integral-Verhältnisses sogar quantifiziert werden. Auch die Sequenzierung von Proteinen und Peptiden ist mit MALDI-TOF-MS möglich. In jüngster Zeit wurden Chromatographie und Massenspektrometrie direkt miteinander kombiniert und zur sogenannten Oberflächenunterstützten LDI-TOF (surface enhanced SELDI-TOF-MS) weiterentwickelt. Die Proben werden direkt auf Proteinchips chromatographisch fraktioniert und anschließend massenspektrometrisch analysiert. Hierdurch lassen sich Protein-Protein- und Rezeptor-Liganden-Wechselwirkungen untersuchen. Unsere Arbeitsgruppe analysiert zusätzlich schwerpunktmäßig spezifische Protein-DNA-Interaktionen (Transkriptionsfaktoren und neuronale Promotoren) mit Hilfe der in Zusammenarbeit mit dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung eingerichteten SELDI-TOF-MS-Einheit. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. A. Humeny, Priv.-Doz. Dr. K. Schiebel, Dr. S. Seeber.**

Analysis of molecular heterogenities: Genomics and Proteomics

In recent years the significance of molecular heterogeneity, both in DNA and protein, increased significantely. Matrix-assisted laser desorption/ ionization time-of-flight-mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) is a method to determine the molecular mass of biomolecules. Due to its high molecular resolution, accuracy, sensitivity, reproducibility and high throughput, MALDI-TOF-MS represents a useful method to analyze heterogeneity.
Based on data provided by the Human Genome Project, increasing attention will be paid to genetic heterogeneity (polymorphisms) relevant to clinical diagnostics. These polymorhisms are used as markers for the identification of desease-associated loci and alter the predesposition for numerous deseases. Genetic heterogeneities such as point mutations, SNPs, deletions, insertions, microsatellite instabilities and loss of heterozygosity 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 used them in clinical studies (e.g. hyperekplexia, thrombosis, abortions, cancer). Applying candidate gene approaches, we are comparing the influence of DNA polymorphisms of several genes (e.g. prion protein gene, prion doppel gene) by MALDI-TOF-MS based genotyping between all cows tested positive for BSE in Germany so far and healthy animals. Furthermore, MALDI-TOF-MS genotyping and sequencing is used to study genome evolution by investigating the protein phosphatase gene PPP2R3B, encoding a regulatory subunit of the protein phosphatase 2A. The gene is located in the telomeric pseudoautosomal region of human sex chromosomes characterized by a significantly elevated polymorphism rate. Currently a comparative analysis of PPP2R3B and the autosomal localized paralog PPP2R3A is performed in several species (human, primates, cow, swine, rat and mouse). To get insight in the role of the PPP2R3B gene for cell cycle control and for carcinogenesis, we are searching for loss of heterozygosity in breast cancer. Therefore, a MALDI-TOF-MS based method for the analysis of partially deleted alleles was established. Currently, a MALDI-TOF-MS based method for mRNA-expression profiling was developed.
In life sciences, proteomics is currently gaining more and more interest. In this field, the entire protein equipment of a cell type or tissue is investigated simultaneously in correlation to different conditions. Our group deals with the identification and characterization of proteins using mass spectrometric techniques. After separation of complex protein mixtures in 1 or 2 dimensional gels and endoprotease digest, an identification of single protein spots is possible. Using MALDI-TOF-MS, a peptide mass fingerprint is generated. The protein is identified by comparison of its fingerprint to theoretic fingerprints present in data bases. Posttranslational modifications as phosphorylation, glycosylation or glycation can be characterized likewise. Beside the identification of the modified amino acid, the modification can be quantified. In addition, sequencing of proteins and peptides is also possible. Recently, chromatography was combined with MS leading to the so called surface enhanced LDI-TOF-MS (SELDI-TOF-MS). Samples are fractionated chromatographically on a protein chip followed by mass spectrometry. Protein-protein-interactions as well as receptor-ligand-binding properties can be investigated, too. Our group characterizes protein-DNA-interactions (transcription factors and neuronal promoters) by a SELDI-TOF-MS unit, esthablished in collaboration with the interdisciplinary center for clinical research.
Principal investigators: **Priv.-Doz. Dr. A. Humeny, Priv.-Doz. Dr. K. Schiebel, Dr. S. Seeber.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. H. Soreq, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. K. Schiebel
DFG, FKZ: Schi 451/5-1; 5-2, „Zusammenhang von Genlokalisierung, Rekombinationshäufigkeit und Polymorphismusrate am Beispiel der regulatorischen Untereinheiten der Proteinphosphatase PPP2R3 und PPP2R3L."
PM/SM: 2002: 57.060 € 2003: 52.380 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. K. Schiebel, Priv.-Doz. Dr. A. Humeny, Prof. Dr. C.-M. Becker
Bayerischer BSE-Forschungsverbund, FKZ: 120TG81Erl2, „High throughput analysis of genetic variability in bovine breeds. Detection of prion risk alleles and genetic identity markers (Module C)."
PM/SM: 2002: 113.712 € 2003: 113.712 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Soreq, Prof. Dr. C.-M. Becker
G.I.F., FKZ: I-673-115.13/ 2000, "Functional genomics of neurogenetic variability: Cholinesterase and glycine receptor polymorphismus."
PM/SM: 2002: 35.100 € 2003: 35.100 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bonk T, Humeny A, Sutter C, Gebert J, von Knebel-Doeberitz M, Becker CM (2002) Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis (FAP): Genotyping of adenomatous polyposis coli (APC) alleles by MALDI-TOF mass spectrometry. Clin Biochem 35: 87-92

Humeny A, Kislinger T, Becker CM, Pischetsrieder M (2002) Qualitative determination of specific protein glycation products by matrix-assisted laser desorption / ionization mass spectrometry peptide mapping. J Agric Food Chem 50: 2153-2160

Humeny A, Seeber S, Becker CM, Schiebel K (2002) Identification of DNA polymorphisms within the bovine prion protein gene (Prnp) by DNA sequencing and genotyping by MALDI-TOF-MS. Neurogenetics 4: 59-60

Humeny A, Bonk T, Becker K, Jafari-Boroujerdi M, Stefani U, Reuter K, Becker CM (2002) A novel recessive hyperekplexia allele GLRA1^{S231R}: Genotyping by MALDI-TOF mass spectrometry and functional characterization as a determinant of cellular glycine receptor trafficking. Eur J Hum Gen 10: 188-196

Kislinger T, Humeny A, Seeber S, Becker CM, Pischetsrieder M (2002) Qualitative determination of early Maillard-products by MALDI-TOF mass spectrometry peptide mapping. Eur Food Res Technol 215: 65-71

Schmitt C, Humeny A, Becker CM, Brune K, Pahl A (2002) Polymorphisms of TLR4: Rapid genotyping and reduced response to lipopolysaccharide of TLR4 mutant alleles. Clin Chem 48: 1661-1667

Urig S, Gowher H, Hermann A, Beck C, Fatemi M, Humeny A, Jeltsch A (2002) The E. coli dam DNA methyltransferase modifies DNA in a highly processive reaction. J Mol Biol 31: 1085-1096

Bonk T, Humeny A, Gebert J, Sutter C, von Knebel-Doeberitz M, Becker CM (2003) Matrix-assisted laser desorption / ionization time-of-flight mass spectrometry-based detection of microsatellite instabilities in coding DNA sequences: A novel approach to identify DNA-mismatch repair-deficient cancer cells. Clin Chem 49: 552-561 [Comment in: Petricoin EF, Liotta LA (2003) Mass spectrometry-based diagnostics: The upcoming revolution in disease detection. Clin Chem 49: 533-534]

Efferth T, Sauerbrey A, Steinbach D, Gebhart E, Drexler HG, Miyachi H, Chitambar CR, Becker CM, Zintl F, Humeny A (2003) Analysis of single nucleotide polymorphism C3435T of the multidrug resistance gene MDR1 in acute lymphoblastic leukemia. Int J Oncol 23: 509-517

Humeny A (2003) Das Risiko wiegen. BIOforum 26: 98-101

Humeny A (2003) MALDI-TOF Massenspektrometrie. Chemie in unserer Zeit 37: 380-387

Humeny A, Beck C, Becker CM, Jeltsch A (2003) Detection and analysis of enzymatic DNA methylation of oligonucleotide substrates by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Anal Biochem 313: 160-166

Humeny A, Rödel F, Rödel C, Sauer R, Fuzeli L, Becker CM, EfferthT (2003) MDR1 single nucleotide polymorphism C3435T in normal colorectal tissue and colorectal carcinomas detected by MALDI-TOF mass spectrometry. Anticancer Res 23: 2735-2740

Kislinger T, Humeny A, Peich CC, Zhang X, Niwa T, Pischetsrieder M, Becker C-M (2003) Relative quantification of Ne-(carboxymethyl)lysine, imidazolone A and the Amadori product in glycated lysozyme by MALDI-TOF mass spectrometry. J Agric Food Chem 51: 51-67

6. Die Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen

Für die Weiterleitung von Informationen in biologischen Signalwegen spielen Protein-Protein Interaktionen eine zentrale Rolle. Die Identifizierung und Beschreibung der zugrunde liegenden Prinzipien der molekularen Erkennung mittels computergestützter Methoden ist wesentlich für ein Verständnis von Regulationsmechanismen und für die Vorhersage neuer, biologisch relevanter Proteininteraktionen.
Die Arbeitsgruppe Bioinformatik befasst sich insbesondere mit der Untersuchung molekularer Wechselwirkungen durch eine Kombination computergestützter und experimenteller Methoden. Aus dem Bereich der Bioinformatik werden hier vor allem die Sequenzdatenanalyse, die Molekülmodellierung und die Moleküldynamik eingesetzt. Um ein vollständigeres Bild von molekularen Erkennungsvorgängen zu erhalten, werden diese Methoden durch biophysikalische Techniken wie z.B. die Kernresonanz(NMR)-Spektroskopie ergänzt.
Diese Vorgehensweise wird zur Untersuchung der Mechanismen der Regulation von Tyrosinkinasen durch virale Effektormoleküle eingesetzt. Ein geeignetes Modellsystem ist die Wechselwirkung des herpesviralen Tip-Proteins mit der lymphozytenspezifischen Tyrosinkinase Lck. Tip interagiert mit Lck über mehrere verschiedene Sequenzmotive und kann dadurch sowohl eine Aktvierung als auch eine Inhibition der Lck-Aktivität bewirken. Von einer strukturellen Charakterisierung der entsprechenden Wechselwirkungen erwarten wir uns ein besseres Verständnis der Mechanismen des T-Zell-Wachstums und der Pathogenität herpersviraler Infektionen. Darüber hinaus könnte ein Verständnis der Regulation von Lck durch Tip die Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe darstellen, die eine gezielte Modulation der Lck-Aktivität in verschiedenen krankheitsassozierten Zuständen ermöglichen.
Ein weiteres Projekt, bei dem als bioinformatische Methoden Molekülmodellierung, Protein-Docking, sowie Moleküldynamik zum Einsatz kommen, befasst sich mit der Charakterisierung der molekularen Prinzipien von Affinität und Spezifität der Erkennung des HPr-Proteins. Das HPr-Molekül aus Gram-positiven Bakterien ist ein multifunktionelles Protein, das sowohl am bakteriellen Zuckertransport durch das Phosphotransferase-System als auch an der Transkriptionsregulation im Rahmen der Katabolitrepression beteiligt ist. Um die komplexen Regulationsvorgänge des Kohlenhydrat-Metabolismus näher zu verstehen, wollen wir mittels computergestützter Methoden die strukturellen Eigenschaften identifizieren, die die Affinität und Spezifität der molekularen Erkennung von HPr in Proteinkomplexen bestimmen. Diese Informationen sollen anschließend genutzt werden, um neue, bisher noch nicht bekannte Interaktionspartner von HPr vorherzusagen, wobei der Fokus hier insbesondere auf den zusätzlichen regulatorischen Funktionen von HPr im Rahmen der Transkriptionskontolle liegt.
Moleküldynamiksimulationen werden von uns darüber hinaus für die Strukturbestimmung von Proteinen auf der Basis NMR-spektroskopischer Daten sowie für die Untersuchung von Konformationsänderungen auf einer ps-ns Zeitskala eingesetzt. In Zusammenhang mit diesen Projekten verfolgen wir auch eine systematische Weiterentwicklung von methodischen Ansätzen, z.B. von effektiveren Simulationsstrategien der Moleküldynamik oder der Berücksichtigung verschiedener Arten biologischer Daten bei der Strukturberechnung.
Projektleiter: **Prof. Dr. H. Sticht.**

Bioinformatics of biomolecular interactions

Protein-protein interactions play a crucial role for the transduction of information in biological signaling pathways. The identification of the underlying principles of molecular recognition is important for the understanding of regulatory mechanisms and for the prediction of novel physiologically relevant protein interactions.
The bioinformatics group is primarily interested in investigating molecular interactions by a combination of computational and experimental techniques. For this purpose we use a variety of tools from the field of bioinformatics (e.g. sequence data analysis, molecular modeling, molecular dynamics) to gain information about the determinants of molecular recognition. In order to obtain a more complete picture, these computational studies are supplemented by biophysical techniques (e.g. NMR-spectroscopy).
This approach is used to study the principles of the regulation of tyrosine kinases by viral regulator proteins focusing on the interaction of the herpesviral Tip-protein with the lymphoid-specific tyrosine kinase Lck as model system. Tip is able to interact specifically with Lck via distinct sequence motifs exerting both activating and inhibitory effects. Structural studies of the interaction between Tip and Lck are expected to contribute to the understanding of the mechanisms of T-cell growth regulation and of herpesviral pathogenicity. In addition, understanding the regulation of Lck activity by Tip may serve as a basis for the development of new drugs capable of modifying Lck activity in different pathological situations.

Another project that mainly uses molecular modeling, protein docking and molecular dynamics as bioinformatic tools focuses on the characterization of the molecular basis of specific recognition of the HPr-protein. HPr from gram positive bacteria is a multifunctional protein that plays both a role for sugar uptake by the PEP:phosphotransferase system and also for transcriptional control mediating both induction of numerous catabolic operons and also catabolite repression. In order to gain a better understanding of the complex regulation processes controlling in carbohydrate metabolism, we are using computational strategies to identify those structural features that ensure the specific recognition of HPr by its known interaction partners. This information will subsequently also be applied to identify yet unknown interaction partners of HPr particularly focusing on its role in transcriptional control.
We also employ molecular dynamics simulations for the structure determination of proteins on the basis of NMR-spectroscopic data as well as for the investigation of conformational changes on a ps-ns time scale. In conjunction with these projects we also pursue a further development of methodological approaches, e.g. of computational more efficient molecular dynamics simulation strategies or for the inclusion of different types of biological data into structure calculations. Principal investigator: **Prof. Dr. H. Sticht.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. I. Campbell, University of Oxford, Großbritannien

Prof. A. Ejchart, Polish Acedemy of Sciences,Warsaw, Polen

Dr. J. Werner, University of Southampton, Großbritannien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Sticht
SFB 466, Teilprojekt C11, „Strukturelle Aspekte der T-Zell Transformation durch Herpesvirus saimiri."
PM/SM: 2002: 75.400 € 2003: 75.400 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Sticht, Prof. Dr. P. Rösch (Universität Bayreuth)
Bayerischer Forschungsverbund Prionforschung , FKZ: Bay2; 152800121, "Rational Design of Drugs to Prevent Plaque Formation of Human Prion Protein"
PM/SM: 2002: 142.167 € 2003: 142.167 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Sticht
GRK 805, Teilprojekt 3, „Vorhersage von Netzwerken interagierender Proteine mittels bioinformatischer Methoden."
PM/SM: 2003: 16.100 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fickenscher H, Hör S, Küpers H, Knappe A, Wittmann S, Sticht H (2002) The IL-10 family of cytokines, Trends in Immunology 23: 89-96

Lechmann M, Kremmer E, Sticht H. Steinkasserer A (2002) Overexpression, Purification, and Biochemical Characterization of the Extracellular Human CD83 Domain and Generation of Monoclonal Antibodies, Protein Expr Purif 24: 445-452

Schweimer K, Hoffmann S, Bauer F, Friedrich U, Kardinal C, Feller SM, Biesinger B, Sticht H (2002) Structural investigation of the binding of a herpesviral protein to the SH3 domain of tyrosine kinase Lck, Biochemistry 41: 5120-5130

Croci C, Sticht H, Brandstätter J, Enz R (2003) Group I metabotropic glutamate receptors bind to protein phosphatase 1C: Mapping and modeling of interacting sequences. J Biol Chem 278: 50682-50690

Ziegler J, Sticht H, Marx UC, Müller W, Rösch P, Schwarzinger S (2003) CD- and NMR-studies of prion protein helix 1: Novel implication for its role in the PrP^{C} -> PrP^{Sc} conversion process, J Biol Chem 278: 50175-50181

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 1.100.977 € 2003: 975.984 €

Habilitationen

Breitinger, Hans-Georg, Dr. rer. nat. Ligandengesteuerte Ionenkanäle: Schnelle kinetische Analyse und Identifizierung regulatorischer Proteindomänen, 2003

Enz, Ralf, Dr. phil. nat. Identifizierung makromolekularer Signalkomplexe an Synapsen von Bipolarzellen der Säugernetzhaut, 2003

Humeny, Andreas, Dr. rer. nat. Analyse genetischer Heterogenitäten mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie: Methodenentwicklung und diagnostische Applikation, 2002

Dissertationen / Doctorate theses

Ballhausen, Diana (geb. Sobetzko): Allelvarianten des inhibitorischen Glycinrezeptors bei hypertonen Bewegungsstörungen, 2002

Brill, Julia: Phänotypische, genetische und funktionelle Charakterisierung der Mausmutante *entla*, 2002

Ruderich, Franz: Identifizierung und Charakterisierung einer Membran-assoziierten Ekto-Adenylatkinase auf eukaryontischen Zellen mittels einer weiterentwickelten Biolumineszenzmethode, 2002

Rudolph, Thiemo: Ontogenetische Expression ligandengesteuerter Ionenkanälein der Retina der Ratte, 2002

Seeber, Silke: Expressionsmuster und Komplexbildung von Varianten des NMDA-Rezeptors in neuronalem und kardialem Gewebe, 2002

Seitz, Randolf: Relaxation der Transkription von Glycinrezeptoruntereinheiten und onkoneuralen Genen in *'neuron-restrictive silencer factor'* defizienten Tumorzellen, 2002

Bauer, Michael: Analyse des kodierenden Einzelnukleodidpolymorphismus G1978T (Val660Leu) des humanen Progesteronrezeptorgens bei Patientinnen mit Endometriose: Genotypisierung mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie, 2003

Croci, Cristina: Identification and characterization of $GABA_C$ receptor binding proteins (Identifizierung und Charakterisierung von $GABA_C$-Rezeptor Bindeproteinen), 2003

Gorzella, Anke: Neuronale Gentransfersysteme in Zellkultur, 2003

Jung, Angela: Molekulare Pathomechanismen der $GLRA^{S231R}$-Mutante des inhibitorischen Glycinrezeptors im rekombinanten Zellsystem, 2003

Lamp, Katrin: Der murine $GABA_B$ Rezeptor1: Klonierung, Gewebeverteilung und Lokalisierung auf Chromosom 17, 2003

Misselwitz, Benjamin: Die Aktivierung der Bindung von Peptiden an BiP durch die J-Domäne von Sec63p beim Transport von Proteinen ins Endoplasmatische Retikulum, 2003

Oertel, Jana: Untersuchungen zur Biogenese von Punktmutanten des inhibitorischen Glycinrezeptors, 2003

Rennert, Janine: Funktionelle Eigenschaften von Spleissvarianten und Punktmutanten der humanen Glycinrezeptor α3 Untereinheit - Mechanismen der Rezeptordesensitisierung, 2003

Vohwinkel, Christine: Untersuchungen zu Struktur- und Funktionsbeziehungen des humanen Glycinrezeptors, 2003

Wystrach, Alexander: Charakterisierung der Ontogenese synaptischer Proteine in der Retina der Ratte, 2003

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

Prof. Dr. Cord-Michael Becker
Senatsausschuß für Sonderforschungsbereiche der DFG
Wissenschaftlicher Beirat der Wilhelm-Sander-Stiftung
Wissenschaftlicher Beirat des Universitätsklinikums Eppendorf (Medizinische Fakultät) der Universität Hamburg
Otto-Loewi-Minerva-Zentrum für Neurowissenschaften der Israelischen Universitäten
Neurowissenschaftliche Gesellschaft: Sektion Molekulare Neurobiologie
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM): Studiengruppe Mol. Medizin
Kommission zur Reform des Chemiestudiums (Life Sciences) in der Gesellschaft deutscher Chemiker (GDCh)
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
Editorial Board: Biological Chemistry

Priv.-Doz. Dr. Hans-Georg Breitinger
Biophysical Society
Deutsche Gesellschaft für Biophysik
Deutsche Neurowissenschaftliche Gesellschaft
Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM)
Editorial Board: Current Medicinal Chemistry – Central Nervous System Agents

Priv.-Doz. Dr. Ralf Enz
Federation of European Neuroscience Societies (FENS)
Neurowissenschaftliche Gesellschaft
Society for Neuroscience (SFN)

Priv.-Doz. Dr. Andreas Humeny
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM)
Deutscher Hochschullehrerverband
Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Priv.-Doz. Dr. Katrin Schiebel
Gesellschaft für Genetik
Gesellschaft für Humangenetik
Human Genome Organisation (London)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

DNA-Sequenzierautomat (Applied Biosystems)

Phospolmager (Molecular Dynamics)

MALDI-TOF-Massenspektrometer (Bruker Daltoniks)

Elektrophysiologische Ableitstände

Institut für Biochemie
Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

Institute of Biochemistry
Chair for Biochemistry and Pathobiochemistry

Institut für Biochemie
Emil-Fischer-Zentrum,
Fahrstraße 17, 91054 Erlangen

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Michael 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	Telefon
Wegner, Michael *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. rer. nat	M.Wegner@biochem.uni-erlangen.de	-24620
Hannappel, Ewald	Prof. Dr. rer. nat.	EH@biochem.uni-erlangen.de	-24187
Stamm, Stefan	Prof. Dr. rer. nat.	stefan@stamms-lab.net	-24622
Rosorius, Olaf	Priv.-Doz. Dr. rer.nat.	Rosorius@biochem.uni-erlangen.de	-24634
Huff, Thomas	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	T.Huff@biochem.uni-erlangen.de	-22486

Forschungsschwerpunkte

- Transkriptionsfaktoren als Regulatoren der Entwicklung des Nervensystems
- Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse
- β-Thymosine, Substrat von Transglutaminasen bei Blutgerinnung, Angiogenese, Wundheilung und Apoptose
- Regulation des alternativen Spleißens

Research Focus

- Transcription factors as regulators of neural development
- Signal transduction processes at the forming neuromuscular synapse
- β-Thymosins, substrates of transglutaminases during blood coagulation, angiogenesis, wound healing, and apoptosis
- Regulation of alternative splicing

1. Transkriptionsfaktoren als Regulatoren der Entwicklung des Nervensystems

Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. M. Wegner** identifiziert und charakterisiert transkriptionelle Regulatorproteine, die während der Entwicklung des Säuger-Nervensystems an der Determination und Differenzierung von neuralen Stammzellen zu Gliazellen und Nervenzellen 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

An transgenen Tiermodellen haben wir die Funktion der drei nahe miteinander verwandten Sox-Proteine, Sox8, Sox9 und Sox10 während der Entwicklung des Nervensystems bestimmt. Wir konnten zeigen, dass das bei Campomelischer Dysplasie betroffene und für seine Beteiligung an der Knochenentwicklung bekannte Sox9 auch in den Stammzellen des peripheren und zentralen Nervensystems vorkommt. Im zentralen Nervensystem setzt die Sox9-Expression ein, kurz bevor die neuralen Stammzellen aufhören, Nervenzellen zu bilden, und mit der Herstellung von Gliazellen beginnen. Sox9 ist essenziell für die Gliogenese, so dass im Sox9-defizienten zentralen Nervensystem die Determination beider Haupt-Gliazelltypen gestört ist und statt Oligodendrozyten und Astrozyten überzählige Nervenzellen gebildet werden. Sox10 wird 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 im Zentralnervensystem die Expression selektiv in Oligodendrozyten-Vorläuferzellen. Zeitlich setzt die Expression von Sox10 nach der von Sox9 ein. Im adulten Zentralnervensystem ist Sox10 dann in den reifen Myelin-bildenden Gliazellen, den Oligodendrozyten, zu finden, die nicht mehr Sox9 exprimieren. Mutation oder Deletion des Sox10-Gens führt zu Störungen der Neuralleistenentwicklung. In unserem Labor hergestellte Sox10-defiziente Mäuse sind nicht lebensfähig und weisen im gesamten peripheren Nervensystem einen Verlust sämtlicher Gliazellen auf. Melanozyten und Zellen des enterischen Nervensystems fehlen ebenfalls. Die Entwicklung der Oligodendrozyten im zentralen Nervensystem hingegen ist erst auf Stufe der terminalen Differenzierung gestört, und die Myelinisierung unterbleibt. Im heterozygoten Zustand sind die Mäuse lebensfähig, weisen aber eine Kombination von Pigmentstörungen und Aganglionose des distalen Colons auf. Für Sox10 identifizierte Zielgene umfassen diverse Myelin-Gene und die Rezeptor-Tyrosinkinase ErbB3 (in Gliazellen), sowie die Gene für den Transkriptionsfaktor MITF und für das Tyrosinase-verwandte Protein 2 (in Melanozyten). Eine ähnliche Symptomatik wie im heterozygoten Mausmodell wird auch bei Patienten mit Sox10-Mutationen beobachtet, die unter einer Kombination von Morbus Hirschsprung und Waardenburg-Syndrom (HSCR/WS) leiden. Einige der Patienten weisen zusätzlich zentrale und periphere Neuropathien auf. Trotz enger Verwandtschaft zu Sox9 und Sox10 und sehr ähnlicher biochemischer Eigenschaften führt die Deletion von Sox8 im Mausmodell mit einer beobachteten Gewichtsreduktion nur zu einer geringen Symptomatik. Unsere Untersuchungen zeigen, dass Sox8 in vielen Geweben gemeinsam mit Sox9 und Sox10 vorkommt und gleiche Funktionen ausübt. Sein Verlust kann deshalb durch das verbleibende Sox9 oder Sox10 kompensiert werden. Derzeit zielen unsere Untersuchungen auf die molekularen Wirkmechanismen dieser Sox-Proteine und ihre wechselseitige Beeinflussung. Wir identifizieren Zielgene, Regulatoren und Interaktionspartner.

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 and Brn-2, zwei andere, nah verwandte POU-Domänen Proteine. 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 des 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. Durch die exakte Analyse dieser Interaktion 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. Unsere Arbeiten haben die molekulare Wirkweise von GCM als Transkriptionsfaktor mit Kernlokalisierungssignal, Transaktivierungsdomäne und neuartiger DNA-Bindedomäne erstmalig bewiesen. Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse führten zur Charakterisierung der DNA-Bindedomäne als einer zinkhaltigen, aus zwei Subdomänen bestehenden β-Faltblatt-Struktur mit bisher unbekannter Art der DNA-Erkennung. Über die Sequenz-Konservierung der DNA-Bindedomäne gelang die Isolierung zweier zu GCM verwandter Maus-Proteine GCMa und GCMb. Beide Säuger-GCM-Proteine besitzen mit Ausnahme eines selektiv in GCMa identifizierten Kernexport-Signals einen ähnlichen Aufbau, unterscheiden sich aber dramatisch in ihrer Halb-

wertszeit. Wie GCM kann auch GCMa die Entwicklungsrichtung einer Zelle reprogrammieren und nach ektoper Expression im Nervensystem die Entwicklung von Gliazellen im Drosophila-Embryo induzieren. Erstaunlicherweise sterben von uns erzeugte GCMa-defiziente Mäuse aber während der frühen Embryogenese aufgrund eines plazentaren Defekts. Die Entwicklung des plazentaren Labyrinths ist so stark gestört, dass ein Austausch von Gasen und Nährstoffen zwischen maternalem und embryonalem Blut nicht erfolgt. Da GCMa zwar in Niere und Thymus, nicht aber im sich entwickelnden oder adulten Nervensystem nachweisbar ist, gehen wir davon aus, dass die gliogenetische Funktion des Drosophila GCM in seinem Säuger-Homolog GCMa nicht konserviert ist.

Transcription factors as regulators of neural development

The group of **Prof. Dr. M. Wegner** is interested in the identification and characterization of transcriptional regulators that participate during development of the mammalian nervous system in determination and differentiation of neural stem cells to glia and nerve cells. 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

Using transgenic mouse models, we have determined the function of the three closely related Sox proteins Sox8, Sox9 and Sox10 during nervous system development. We were able to show that Sox9, a Sox protein known to be affected in Campomelic Dysplasia and involved in skeletogenesis, is also present in stem cells of the peripheral and central nervous system. In the central nervous system, Sox9 expression starts shortly before neural stem cells stop to generate neurons and instead start to produce glial cells. Sox9 is essential for gliogenesis, so that in the absence of Sox9 determination of both main types of glial cells within the central nervous system is disturbed. Surplus neurons are formed instead of oligodendrocytes and astrocytes.
Sox10 expression starts during embryogenesis in the neural crest and many of its derivatives. Later, Sox10 expression becomes restricted to glial cells of the peripheral nervous system. At the same time, Sox10 also appears in the central nervous system where it is selectively found in oligodendrocyte precursors. Its expression lags behind that of Sox9. In the adult central nervous system, Sox10 is found in mature myelin-forming glia, the oligodendrocytes. Mutation or deletion of the Sox10 gene affects neural crest development. A Sox10-deficient mouse, which was generated in our lab, dies perinatally and completely lacks all glial cells throughout the entire peripheral nervous system. Similarly, melanocytes and enteric neural crest are missing. Oligodendrocyte development in the central nervous system is only affected at the level of terminal differentiation, and myelination does not take place. In the heterozygous state, mice are viable, but exhibit a combination of pigmentation abnormalities and aganglionosis of the distal colon. Sox10 target genes include several myelin genes, the gene 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). Similar symptoms as in the heterozygote mouse model are observed in patients carrying Sox10 mutations and suffering from a combination of Hirschsprung disease and Waardenburg syndrome (HSCR/WS). Some of these patients additionally exhibit peripheral and central neuropathies.
Only minor symptoms such as an overall weight reduction were observed in mice deficient for Sox8, despite its close relationship to Sox9 and Sox10 and highly similar biochemical properties. Our studies show that in most tissues, Sox8 is co-expressed with Sox9 and Sox10 and exercises similar functions. Therefore, its loss is compensated by the remaining Sox9 or Sox10. Our current studies focus on the molecular mechanisms, by which these Sox proteins function, and their interplay. We identify target genes, upstream regulators and interaction partners.

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 peripheral nervous system. We detected Tst-1/Oct6/SCIP also in glial cells of the central nervous system. Contrary to glial cells of the peripheral nervous system, however, oligodendrocytes of the central nervous system also express Brn-1 and Brn-2, two other closely related POU domain proteins. Redundancy among them might explain the absence of a severe myelination defect in the central nervous system following deletion of the Tst-1/Oct6/SCIP gene. Tst-1/Oct6/SCIP is likely an important factor in establishing tropism of JC virus for oligodendrocytes. This virus causes a demyelinating disease in immunosuppressed patients. Our studies point to an intricate interplay between Tst-1/Oct6/SCIP and viral proteins 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. Our work established for the first time that GCM functioned as a bona fide transcription factor with nuclear localization signal, transactivation domain, and novel type of DNA binding domain.

Crystalization and X-ray structural analysis characterized this DNA binding domain as a zinc-containing β-sheet structure with two subdomains and identified its unusual mode of DNA recognition. Taking advantage of the sequence conservation of DNA binding domains, we succeeded in isolating the related mouse proteins GCMa and GCMb. With exception of a nuclear export signal that has only been found in GCMa, both mammalian proteins have a very similar structure, but differ dramatically in their turnover rates. Similar to GCM itself, GCMa is able to reprogram cell fate decisions and induce glial development in the Drosophila embryo when ectopically expressed in the developing nervous system. Surprisingly, GCMa-deficient mice which were generated in our lab die in early embryogenesis due to placental failure. The placental labyrinth fails to form and the proper exchange of gases and nutrients between maternal and fetal blood is prevented. We also found GCMa in kidney and thymus, but not in the developing or adult nervous system. Thus we conclude, that the gliogenetic function of Drosophila GCM is not conserved in its mammalian homolog GCMa.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

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

Prof. D.E. Fisher, Dana-Faber Cancer Institute, Boston, USA

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

Prof. J. Lupski, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Dr. C. M. Müller, EMBL Outstation Grenoble, Grenoble, Schweiz

Prof. M. Sander, UC Irvine, Irvine, USA

Dr. A. Schedl, Universite de Nice, Nice, Frankreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wegner
DFG, WE 1326/5-4, "Transkriptionelle Regulation der Glia-Differenzierung durch Tst-1/Oct6/SCIP"
SM: 2002: 55.700 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wegner
DFG, WE 1326/7-2, "Genregulation in Gliazellen durch Sox-Proteine"
SM: 2002: 128.800 2003: 30.300 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wegner
DFG, SFB 473, Teilprojekt B12, "Funktion und Regulation des Determinationsfaktors GCM in der Säugerentwicklung"
PM/SM: 2002: 105.000 € 2003: 106.800 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wegner
DFG, GRK 805, Teilprojekt 11, "Mechanistische Analyse der Interaktion zwischen den Transkriptionsfaktoren Sox10 und Pax3"
PM/SM: 2002: 15.806 € 2003: 15.806 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wegner
Thyssen-Stiftung, FKZ: 10.02.1.116, "Pathogenese von Erkrankungen des Darmnervensystems in Sox10- und Sox8-defizienten Mäusen"
SM: 2002: 46.300 € 2003: 67.300 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wegner
Volkswagenstiftung, FKZ: I/76 823, "Einsatz des Tetrazyklin-induzierbaren Systems zur detaillierten Analyse der Funktion von Sox10 in Neuralleiste und Glia"
SM: 2002: 58.300 € 2003: 59.600 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Wegner
Wilhelm Sander-Stiftung, FKZ: 2002.048.1, "Expression von Sox-Genen in Tumoren glialer Herkunft"
SM: 2003: 54.200 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cohen SX, Moulin M, Schilling O, Meyer-Klaucke W, Schreiber J, Wegner M, Müller CW (2002) The GCM-domain is a Zn-coordinating DNA-binding domain. FEBS Lett 528: 95-100

Hashemolhosseini S, Hadjihannas M, Stolt CC, Haas CS, Amann K, Wegner M (2002) Restricted expression of mouse GCMa/Gcm1 in kidney and thymus. Mech Dev 118: 175-178

Rehberg S, Lischka P, Glaser G, Stamminger S, Wegner M, Rosorius O (2002) Sox10 is an active nucleocytoplasmic shuttle protein and shuttling is crucial for Sox10-mediated transactivation. Mol Cell Biol 22: 5826-5834

Schlierf B, Ludwig A, Klenovsek K, Wegner M (2002) Cooperative binding of Sox10 to DNA: requirements and consequences. Nucleic Acids Res 30: 5509-5516

Stolt CC, Rehberg S, Ader M, Lommes P, Riethmacher D, Schachner M, Bartsch U, Wegner M (2002) Terminal differentiation of myelin-forming oligodendrocytes depends on the transcription factor Sox10. Genes Dev 16: 165-170

Cohen SX, Moulin M, Hashemolhosseini S, Kilian K, Wegner M, Müller CW (2003) Structure of the GCM domain-DNA complex: a DNA-binding domain with a novel fold and mode of target site recognition. EMBO J 22: 1835-1845

Hashemolhosseini S, Kilian K, Kardash E, Lischka P, Stamminger T, Wegner M (2003) Structural requirements for nuclear localization of GCMa/Gcm-1. FEBS Lett 553: 315-320

Huber WE, Price R, Widlund HR, Du J, Davis IJ, Wegner M, Fisher DE. (2003) A tissue restricted cAMP transcriptional response: SOX10 modulates MSH-triggered expression of MITF in melanocytes. J Biol Chem 278: 45224-45230

Lioubinski O, Müller M, Wegner M, Sander M (2003) Expression of Sox transcription factors in the developing mouse pancreas. Dev Dyn 227: 402-408

Schmidt K, Glaser G, Wernig A, Wegner M, Rosorius O (2003) Sox8 is a specific marker for muscle satellite cells and inhibits myogenesis. J Biol Chem 278: 29769-29775

Sock E, Pagon RA, Keymolen K, Lissens W, Wegner M, Scherer G (2003) Loss of DNA-dependent dimerization of the transcription factor SOX9 as a cause for campomelic dysplasia. Hum Mol Genet 12: 1439-1447

Stolt CC, Lommes P, Sock E, Chaboissier MC, Schedl A, Wegner M (2003) The Sox9 transcription factor determines glial fate choice in the developing spinal cord. Genes Dev 17: 1677-1689

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 Nerv 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. S. 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 acitvating 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. S. 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

Prof. J. E. Allende, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

Prof. J.-P. Borg, Directeur de Recherche Inserm, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, Frankreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. S. Hashemolhosseini
DFG, HA 3309/1-1, "Suche nach intra- und extrazellulären Interaktoren der muskelspezifischen Rezeptortyrosinkinase MuSK"
SM: 2002: 27.700 € 2003: 31.400 €

3. β-Thymosine, Substrat von Transglutaminasen bei Blutgerinnung, Angiogenese, Wundheilung und Apoptose

Thymosine wurden zunächst als Hormone der Thymusdrüse isoliert. Die Arbeitsgruppe von **Dr. E. Hannappel** und **Priv.-Doz. Dr. T. 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 β_4 kommt intrazellulär eine wichtige Rolle bei der Dynamik des Aktin-Zytoskeletts zu. Die funktionellen Domänen der Interaktion von β-Thymosinen mit G- und F-Aktin wurden in den letzten Jahren aufklärt. Neben dieser zentralen intrazellulären Funktion gibt es Hinweise darauf, dass β-Thymosine auch extrazellulär eine Rolle bei der Wundheilung spielen. β-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 β_4 (0,4 mmol/l). Bei der Thrombozytenaggregation wird Thymosin β_4 durch den Faktor XIIIa mit dem sich bildenden Fibrinpfropf vernetzt. Damit ist ein Mechanismus aufgezeigt, durch den β-Thymosine, obwohl sie extrem gut wasserlöslich sind, in ihrer Wirkung lokal begrenzt werden können.
β-Thymosine können mit fluoreszierenden Cadaverin-Derivaten markiert werden. Die fluoreszierenden β-Thymosin-Derivate sind in Bezug auf die Sequestrierung von G-Aktin identisch mit den natürlich vorkommenden β-Thymosinen. Damit sind sie ein neues Werkzeug, um Interaktionen von β-Thymosinen mit anderen Proteinen und die intrazelluläre Verteilung in lebenden Zellen zu untersuchen. Es stellte sich dabei überraschenderweise heraus, dass Thymosin β aktiv in den Zellkern transportiert und dort angereichert wird. Das Signal für die Translokation in den Zellkern befindet sich in der N-terminalen Hälfte des Peptides. Auch wenn man für ein Peptid von nur 5000 da erwartet hätte, dass es frei durch die Kernporen diffundieren kann, stellten wir fest, dass markiertes Thymosin β_4, das zu permeabilisierten Zellen gegeben wurde, sich im Zytoplasma der Zelle verteilte, jedoch vom Zellkern ausgeschlossen wurde. Gegenwärtig versuchen wir zu verstehen, wie es zu diesem Effekt kommt und was er für die Funktion von β-Thymosinen bei Apoptose und Cancerogenese bedeutet.

β-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. E. Hannappel** and **Priv.-Doz. Dr. T. 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 b_4 is now regarded as the main intracellular G-actin sequestering peptide in most mammalian cells. We have identified domains of thymosin β_4 which are important for the interaction with G- and F-actin. Apart from this intracellular function of thymosin β_4, this peptide seems to be a player in wound healing and inflammation. According to our studies, β-thymosins are substrates of transglutaminases. Two glutaminyl residues of β-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 β_4 (0.4 mmol/l). During aggregation of blood platelets, thymosin β_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.
β-Thymosins can be labelled by fluorescent derivatives of cadaverine. The fluorescent β-thymosins are comparable to the naturally β-thymosins with respect to their G-actin sequestering ability. Therefore, these fluorescent peptides are novel tools to study the interaction of β-thymosins with other proteins as well as their intracellular distribution in living cells. Surprisingly, it turned out that thymosin β_4 is actively transported and enriched in the nucleus. The signal sequence responsible for the translocation into the nucleus resides in the N-terminal part of the peptide. Because of the size of thymosin β_4 (5000 da) we expected that thymosin β_4 can freely diffuse through the nuclear pore complex into the nucleus. However, when thymosin β_4 is added to permeabilized cells it is evenly distributed within cytoplasm but excluded from the nucleus. Presently we try to understand the mechanisms of the asymmetric distribution of thymosin β_4 in cells and to realize the meaning of the nuclear localization of thymosin β_4 on apoptosis and cancerogesis.

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: Priv.-Doz. Dr. T. Huff, Prof. Dr. E. Hannappel
DFG, HU 865/1-2, "β-Thymosine, Substrat von Transglutaminasen bei Blutgerinnung und Apoptose"
SM: 2002: 52.000 € 2003: 106.700 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ballweber E, Hannappel E, Huff T, Stephan H, Haener M, Taschner N, Stoffler D, Aebi U, Mannherz HG (2002) Polymerisation of chemically cross-linked actin:thymosin β_4 complex to filamentous actin: alteration in helical parameters and visualisation of thymosin β_4 binding on F-actin. J Mol Biol 315: 613-625

Huff T, Otto AM, Müller CS, Meier M, Hannappel E (2002) Thymosin β_4 is released from human blood platelets and attached by factor XIIIa (transglutaminase) to fibrin and collagen. Faseb J 16: 691-696

Otto AM, Müller CS, Huff T, Hannappel E (2002). Chemotherapeutic drugs change actin skeleton organization and the expression of β-thymosins in human breast cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol 128: 247-256

Hannappel E, Huff T. (2003) The thymosins: Prothymosin β, parathymosin, and β-thymosins. Structure and function. Vitamins and hormones 66: 257-296

Müller CSG, Huff T, Hannappel E (2003) Reduction of thymosin β_4 and actin in HL60 cells during apoptosis is preceded by a decrease of their mRNAs. Mol Cell Biochem 250: 179-188

Philp D, Huff T, Gho YS, Hannappel E, Kleinman HK (2003). The actin binding site on thymosin β_4 promotes angiogenesis. Faseb J 17: 2103-2105

4. Regulation des alternativen Spleißens

Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. S. Stamm** beschäftigt sich mit der Regulation des alternativen Spleißen. Uns interessiert insbesondere die Frage, wie zelluläre Signale alternative Spleißvorgänge verändern können. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat gezeigt, dass es sehr viel weniger Gene gibt als bisher angenommen. Um das komplexe menschliche Proteom aufzubauen, sind folglich posttranskriptionale Mechanismen von großer Bedeutung. In fast allen menschlichen Genen sind die Sequenzen, die später als mRNA ins Cytosol exportiert werden (Exons), durch Zwischensequenzen (Introns) unterbrochen. Durch prä-mRNA Spleißen werden die Exons, die nur etwa 5-10% der Primärtranskripte ausmachen, miteinander verbunden. Die zu verknüpfenden Exons können von der Zelle ausgewählt werden, d.h. abhängig vom Zelltyp oder Entwicklungszustand können Stücke des Primärtranskriptes als Intron oder Exon verwendet werden. Prä-mRNA Spleißen stellt einen der wichtigsten Mechanismen da, mit dem Zellen aus der begrenzen Menge genetischer Information ein komplexes Proteom aufbauen. Schätzungsweise 74% aller menschlichen Gene werden alternativ gespleißt. Die Auswahl alternativer Spleißstellen durch die Zelle kann durch äußere Signale, wie z.B. Tyrosinphosphorylierungen verändert werden. Das Labor arbeitet an der Beantwortung der folgenden Fragen:

1. Welche Proteine spielen bei der Auswahl alternativer Exons eine Rolle?
2. Wie verändern äußere Signale die Proteine, die alternative Exons erkennen?
3. Lässt sich fehlerhaftes alternatives Spleißen, das bei Tauopathien, spinaler muskulärer Atrophie und Schlaganfall auftritt, in vivo korrigieren und können die Auswirkungen mittels spezieller DNA Chips nachgewiesen werden?

Zur Beantwortung der ersten Frage haben wir mit genetischen und biochemischen Methoden eine Reihe von Proteinen isoliert, die die Auswahl von Spleißstellen in vivo verändern können (tra2-beta, YT521-B, rSLM-1, rSLM-2, rhnRNP L, and hnRNP G). Die Eigenschaften und Regulation dieser Proteine, die größtenteils wieder durch alternatives Spleißen erfolgt, wird zur Zeit untersucht. Hierbei konnten wir feststellen, dass die meisten dieser Proteine das Spleißen ihrer eigenen prä-mRNAs autoregulieren.
Bei der zweiten Frage konzentrieren wir uns auf die STAR Proteine, die Signaltransduktionswege mit RNA Prozessierung verbinden. Wir konnten hierzu zeigen, dass von src Kinasen ausgehende Tyrosinphosphorylierungen dieser Proteine alternatives Spleißen verändern können. Die Phosphorylierungsstellen werden mittels Massenspektroskopie genau bestimmt, und mittels phospho-spezifischer Antikörper wird die Bedeutung der Phosphorylierung in vivo untersucht.
Zur Beantwortung der dritten Frage bauen wir mit sechs Partnern eines europäischen Konsortiums Datenbanken alternativer Exons auf. Gleichzeitig werden DNA Chips entwickelt, mit denen ausgewählte alternativer Exons und regulatorische Proteine nachgewiesen werden können. Diese Analysen werden zusammen mit den in Datenbanken gespeicherten Informationen analysiert. Da die Analysemethoden sehr neu sind, vergleichen wir sie mit „konventionell" gewonnenen Daten zu Fehlspleißen von tau Exon 10 und SMN2 Exon7, die eine Rolle bei Tauopathien und spinaler muskulärer Atrophie spielen.

Regulation of alternative splicing

The group of **Prof. Dr. S. Stamm** is interested in the regulation of alternative splicing in eukaryotes. We focus on the question how cellular signals regulate and alter alternative splice site selection. The long-term aim of the research is to understand the regulation and function of alternative splicing in the brain. The sequencing of the human genome has demonstrated the existence of only about 25,000 genes, far less than previously anticipated. Since the proteom consist of at least 100,000 molecules, pre-mRNA processing events in humans contribute more significantly to human gene expression and regulation than previously thought. An estimated 74% of all human genes are alternatively spliced. Changes in alternative splice site selection are prevalent during development, as well as in mature brain and immune system tissues. Alternative splicing pathways are not static, but can change according to an environmental cue. Changes during development are most obvious, but occur also in the adult, e.g. after a burst of neuronal activity or during disease. In order to understand this regulatory function, the group connects results obtained by molecular biological techniques and bioinformatics with physiological events. Three major questions are addressed:

1. What proteins control the use of alternatively spliced exons, especially in neurons (splicing mechanism)?
2. Which signal transduction pathways govern the use of alternatively spliced exons and what is the physiological relevance of this regulation (signal transduction and regulation)?
3. Can alternative missplicing observed in spinal muscular atrophy, tauopathies and stroke be reversed in vivo and detected in a DNA chip format (splicing and disease)?

Characterization of components of the (neuronal) spliceosome

We previously identified and characterized several new splicing regulatory proteins (tra2-beta, YT521-B, rSLM-1, rSLM-2, rhnRNP L, and rhnRNP G). In addition, we are still characterizing recently identified proteins, such as MIF and Dan26, regarding their expression, function, structure and regulation. Most of these proteins form heteromultimers with nascent pre-mRNA and are phosphorylated on serine, threonine or tyrosine residues. The phosphorylation patterns of these molecules and the responsible kinases have been identified using mass-spectroscopy and cotransfection experiments. The characterization of these proteins and their phosphorylation dependent interactions establishes the molecular background to study the signal transduction pathways regulating alternative splicing and their physiological role.

Signal transduction pathways regulating alternative splicing

We recently isolated STAR (signal transduction and activation of RNA) proteins with neuron-specific expression patterns and their nuclear binding partner YT521-B. We were able to demonstrate that the STAR protein rSLM-2 is a splicing factor that can link splicing to signal transduction pathways. The association between neuron-specific STAR proteins and spliceosomal components is regulated by their phosphorylation status. We were able to show that this phosphorylation is regulated by the kinases src and $p59^{fyn}$. We are now concentrating on the identification of the kinases between src and the spliceosome. We are currently identifying the tyrosine phosphorylation sites of rSLM-1/2 and YT521-B. We demonstrated that these proteins are targets of c-abl. This work will show which signal transduction pathways will influence splice site selection and might be targets for therapeutic intervention.

Alternative (mis)splicing and disease

Proper splicing regulation is important for an organism. Point mutations in splice sites cause an estimated 15% of genetic defects in humans. Due to the small number of human genes, the number of splicing-associated diseases is likely to increase. Splice site selection is regulated by binding of trans-acting factors to RNA sequence elements. These factors work in a concentration dependent manner which acts as a 'cellular code'. We are investigating the alternative splicing patterns of two genes, tau and SMN2 (survival of motoneuron 2) in more detail, because point mutations in exonic enhancers in these genes result in frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosom 17 (FTDP-17) and spinal muscular atrophy, respectively. Whereas these diseases are clearly caused by a mutation in a regulatory part of the pre-mRNA, it is likely that human diseases associated with missplicing could be the result of a "wrong" combination of regulatory factors. In a European consortium, we are therefore developing an "alternative exon chip" together with the necessary bioinformatic tools. This will allow the elucidation of the cellular code that regulates splice site selection, and could demonstrate the contribution of missplicing to diseases with unclear inheritance, such as Alzheimer's disease and several cancer types.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Alphonse Thanaraj Thangavel, European Bioinformatics Center, Hinxton, England

Dr. Roderic Guigo, Universität Pompeu Fabra, Barcelona, Spanien

Dr. Laurent Bracco, Exonhit, Paris, Frankreich

Prof. Hermona Soreq, Universität Jerusalem, Israel

Prof. Juan Valcarcel, Zentrum für genomische Regulation, Barcelona, Spanien

Prof. Alexander Hüttenhofer, Innsbruck, Österreich

Prof. Athena Andreadis, Boston, USA

Prof. Jane Wu, St. Louis, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. S. Stamm
DFG, STA 399/7-1, "Regulation der Funktion und intranuklearen Lokalisation von YT521-B" SM: 2002: 77.000 € 2003: 77.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. S. Stamm
DFG, STA 399/6-1, "Die Funktion einer hirnspezifischen nicht-messenger RNA bei der Regulation der Prozessierung des 5-HT2C Serotonin-Rezeptors"
SM: 2002: 34.500 € 2003: 34.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. S. Stamm
DFG, SFB 473, Teilprojekt C8, "Funktion und Regulation des transkriptosomalen Komplexes, der sich um SAF-B bildet"
PM/SM: 2002: 114.000 € 2003: 114.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. S. Stamm
EU, FKZ: LRT-2001-02062, "ASD: alternative splicing database - a novel tool to diagnose human disease"
PM/SM: 2002: 25.000 € 2003: 171.600 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Arikan MC, Memmott J, Broderick JA, Lafyatis R, Screaton G, Stamm S, Andreadis A (2002) Modulation of the membrane-binding projection domain of tau protein: splicing regulation of exon 3. Mol Brain Res 101: 109-121

Daoud R, Mies G, Kopczynska L, Oláh A, Hossmann K, Stamm S (2002) Ischemia induces a translocation of the splicing factor tra2-beta1 and changes alternative splicing patterns in the brain. J Neurosci 22: 5889-5899

Haapasalo A, Sipola I, Larsson K, Akerman KE, Stoilov P, Stamm S, Wong G, Castren E (2002) Regulation of TrkB surface expression by brain-derived neurotrophic factor and truncated TrkB isoforms. J Biol Chem 277: 43160-43167

Münch C, Ebstein M, Seefried U, Zhu B, Stamm S, Landwehrmeyer GB, Ludolph AC, Schwalenstöcker B, Meyer T (2002) Alternative splicing of the 5'-sequences of the mouse EAAT2 glutamate transporter and expression in a transgenic model for amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem 82: 594-603

Stamm S (2002) Signals and their transduction pathways regulating alternative splicing. Hum. Mol Genet 11: 2409-2416

Stoilov P, Castren E, Stamm S (2002) Analysis of the human TrkB gene organisation reveals novel trkB isoforms, unusual gene length and splicing mechanism. Biophys Biochem Res Com 290: 1054-1065

Stoilov P, Meshorer E, Gencheva M, Glick D, Soreq H, Stamm S (2002) Defects in pre-mRNA processing as causes and predispositions to diseases. DNA Cell Biol 21: 803-818

Stoilov P, Rafalska I, Stamm S (2002) YHT: a new domain in nuclear proteins involved in pre-mRNA metabolism. Trends Biol Sci 27: 495-496

Jiang Z, Tang H, Havlioglu N, Zhang X, Stamm S, Yan R,Wu JY (2003) Mutations in tau gene exon 10 associated with FTDP-17 alter the activity of an exonic splicing enhancer to interact with Tra2-beta1. J Biol Chem 27: 18997-19007

Münch C, Zhu BG, Leven A, Stamm S, Einkorn H, Schwalenstocker B, Ludolph AC, Riepe MW, Meyer T (2003) Differential regulation of 5' splice variants of the glutamate transporter EAAT2 in an in vivo model of chemical hypoxia induced by 3-nitropropionic acid. J Neurosci Res 71: 819-825

Thanaraj TA, Stamm S (2003) Prediction and statistical analysis of alternatively spliced exons. Prog Mol Sub Biol 31: 1-31

Thanaraj TA, Cochet O, Stamm S (2003) Misregulation of alternative splicing as a novel target for drug intervention. Pharm. Visions 2:4-6

Wilkinson FL, Holaska JM, Zhang Z, Sharma A, Manilal S, Holt I, Stamm S, Wilson KL, Morris GL (2003) Emerin interacts with the splicing associated factor, YT521-B. Eur J Biochem 270: 2459-2466

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 740.106 €2003: 1.079.206 €

Dissertationen / Doctorate theses
Stoilov, Peter (2002) Regulation of tra2-beta alternative splicing. Nat. Fak. II

Hartmann, Annette (2003) Regulation von alternativen Spleißen von Tau Exon 10., LMU, München

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

Prof. Dr. M. Wegner
Editorial Board: Nucleic Acids Research
Scientific Advisory Committee, Abteilung für Psychiatrische Forschung, Universität Zürich

Prof. Dr. E. Hannappel
Vertrauensdozent der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie

Prof. Dr. S. Stamm
Editorial Board: European Journal of Biochemistry

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

Prof. Dr. S. Stamm
Organisation und Ausrichtung der "1st Summer school in alternative splicing" am Institut für Biochemie der Universität Erlangen-Nürnberg vom 29.9.-17.10.2003

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie
Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie

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

Waldstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22750
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22721
http://www.imbe.med.uni-erlangen.de/
E-Mail: ingrid.soff@imbe.imed.uni-erlangen.de

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

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Gefeller, Olaf *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. rer. nat.	olaf.gefeller@rzmail.uni-erlangen.de	-22750
Uter, Wolfgang *Stellvertr. Leiter / Vice Chairman*	Prof. Dr. med.	wolfgang.uter@rzmail.uni-erlangen.de	-22720
Gunselmann, Winfried	Prof. Dr. rer. nat.	winfried.gunselmann.wg@bayer-ag.de	0214 / 3051636
Lausen, Berthold	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	berthold.lausen@rzmail.uni-erlangen.de	-25739
Pfahlberg, Annette	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	annette.pfahlberg@rzmail.uni-erlangen.de	-22760
Stilianakis, Nikolaos	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	nikolaos.stilianakis@jrc.it	

Forschungsschwerpunkte

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

Research Focus

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

1. Epidemiologie der Kontaktallergie

Im Rahmen einer kontinuierlichen Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) e.V. sowie dem multizentrischen Projekt Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK, www.ivdk.org), einem Institut an der Universität Göttingen, werden die dort in den 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. Zusätzlich werden seit Januar 2002 im Rahmen des von der EU geförderten Projekts „ESSCA-DC" (www.essca-dc.org) entsprechende Daten auf europäischer Ebene gesammelt und analysiert, wobei sich das Datenzentrum Nord am IMBE befindet.

Epidemiology of Contact Allergies

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, www.ivdk.org), an institute at the University of Göttingen, data collected in the 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. Furthermore, since January 2002 a similar multicentre surveillance system was implemented on an European level ("ESSCA-DC", www.essca-dc.org), funded by the EU, with the co-ordinating data centre at the IMBE.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

W. Aberer, Umweltdermatologie, Univ.-Hautklinik, Graz, Österreich

F. Ayala, Universita degli studi di Napoli "Frederico II", Clinica Dermatologica, Neapel, Italien

A. Barbaud, Service de Dermatologie, Hôpital Fournier, Nancy, Frankreich

P. J. Coenraads, Occupational & Environmental Dermatology Unit. Academisch Ziekenhuis, Groningen, Niederlande

R. Jolanki, Finnish Instiutute of Occupational Health (FIOH), Helsinki, Finnland

M. Kiec-Swierczynska, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Polen

T. Menné, J. Duus-Johansen, Dept. of Dermatology, Gentofte University Hospital, Hellerup, Dänemark

D. Orton, J. Wilkinson, Department of Dermatology, Amersham Hospital, Amersham, Großbritannien

Finanzierung / Funding

Im Rahmen eines Kooperationsvertrages partizipiert das IMBE aufwandsabhängig an den Finanzmitteln des IVDK an der Univ. Göttingen im Umfang von einer Personalstelle BAT Vc

„ESSCA-DC," FKZ: QLK4-CT-2001-00343
Laufzeit: 01/2002 – 12/2004
PM: 2002: 1 BAT II a 2003: 1 BAT II a
SM: 19.000 € 19.000 €

Adolf Rohrschneider-Stiftung
Laufzeit: 01/2002 – 12/2003
SM: 2002/2003: 7.925 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brasch J, Uter W, Dibo M, Stockfleth E, Swensson O, Christophers E (2002) Positive patch tests with a dermatophagoides mix relate to an increased responsiveness to standard patch test allergens. Contact Dermatitis: 46: 253–257

Geier J, Uter W, Schnuch A, Brasch J, Gefeller O (2002) Diagnostic screening for contact allergy to Mercaptobenzothiazole derivatives. Amer J Cont Derm 13: 66-70

Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (2002) Another look on allergies to fragrances: frequencies of sensitisation to the fragrance mix and its constituents. Results from the IVDK. Exog Dermatol 1: 231-237

Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs Th, Richter G (2002) The spectrum of allergic (cross-) sensitivity in clinical patch testing with "para amino" compounds. Allergy, 57: 319-322

Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Effendy I (2002) The spectrum of allergic contact sensitivity in elderly patients. Dermatology 204: 266-272

Brasch J, Schnuch A, Uter W (2003) Patch test reaction patterns in patients with a predisposition to atopic dermatitis. Contact Dermatitis 49: 197-201

Geier J, Lessmann H, Uter W, Schnuch A (2003) Occupational rubber glove allergy results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 1995 to 2001 Contact Dermatitis 48: 39–44

Geier J, Uter W, Pirker C, Frosch PJ (2003) Patch testing with the irritant sodium lauryl sulfate (SLS) is useful in interpreting weak reactions to contact allergens as allergic or irritant. Contact Dermatitis 48: 99-107

Jappe U, Schnuch A, Uter W (2003) Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared to non-atopic individuals: analysis of multicentre surveillance data. Brit J Dermatol 149: 87-93

Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Geier J, Schnuch A (2003) Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. Contact Dermatitis 48: 33-38

Uter W, Stock C, Pfahlberg A, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I, Brun-Sandiumenge C, Krämer A (2003) Association between infections and signs and symptoms of "atopic" hypersensitivity – results of a cross-sectional survey among first year university students in Germany and Spain. Allergy 58: 580-584

Uter W, Hegewald J, Pfahlberg A, Pirker C, Frosch PJ, Gefeller O (2003) The association between ambient air conditions (temperature and absolute humidity), irritant sodium lauryl sulfate patch test reactions and patch test reactivity to standard allergens. Contact Dermatitis 49: 97-102

2. Risikofaktoren des malignen Melanoms, Melanomprävention

Diesem Forschungsbereich sind drei Projekte zugeordnet: 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. Im Anschluss an diese Studie wurde ein follow up aller Melanomfälle durchgeführt (FEBIM II), um Aufschluss über den aktuellen Vitalstatus des Patienten zu er-

halten. Diese Daten ermöglichen es, Aussagen über unterschiedliche Prognosen abhängig stattgefundener Infektionen und Impfungen zu treffen.

Im Rahmen der ErlKing (Erlanger Kindergarten)-Studie wurde im Winter 2001/02 eine Querschnittsuntersuchung in den Kindergärten des Landkreis Erlangen-Höchstadt sowie der Stadt Erlangen durchgeführt. Dabei wurden 2667 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 (Sonnenbränden) bei ihren Kindern befragt, um Aufschlüsse über potentielle Defizite zu erhalten. Dies eröffnet die Möglichkeit einer gezielten Verbessung der Situation.

In der bizentrischen Querschnittsstudie NAEVAC (Auswirkungen von Impfungen und Infektionen auf die Pigmentmaldichte bei Schulanfängern) wurde im Rahmen der Einschulungsuntersuchung in Salzgitter und Erlangen die Dichte der erworbenen pigmentierten Nävi bei 2086 Kindern bestimmt. Zusätzlich zu den Impfungen und Infektionen wurden 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

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

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 winter 2001/2002 data from 2667 parents concerning their knowledge of 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. This data will give clues to potential deficits and offer the chance of taking specific measures to improve the situation.

In the NAEVAC project (Effect of vaccination and infections on naevi density in 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. Naevi density, vaccinations, infections, a variety of known risk factors for melanoma and atopic manifestations were assessed from 2086 children. 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, Schweiz

P. Autier, European Institute of Oncology, Mailand, Italien

I. Botev, Alexander's University Hospital, Sofia, Bulgarien

J. M. Grange, University College, London, Großbritannien

E.-M. Kokoschka, S. Gunek-Zalodek, Universitätsklinik, Wien, Österreich

D. Lambert, University Hospital, Dijon, Frankreich

G. Mastrangelo, V. Marzia, University of Padova, Italien

G. Mastrangelo, D. Major, University of Verona, Italien

M. Niin, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Tallin, Estland

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

Finanzierung / Funding

Deutsche Krebshilfe, FKZ: 70-2662-Kö 8, „FEBIM II"
PM: 8 Monate BAT IIa

Wilhelm Sander Stiftung, FKZ: 2000.093.1, „NAEVAC"
Laufzeit: 08/2001 – 07/2002
PM/SM: 2002: 37.580 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Pfahlberg A, Kölmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Krone B, Botev IN, Niin M, Seebacher C, Lambert D, Shafir R, Schneider D, Kokoschka E-M, Kleeberg UR, Uter W, Gefeller O (2002) Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. J Invest Dermatol 119: 570–575

Pfahlberg A, Botev IN, Kölmel KF, Gefeller O (2002) Vaccination and melanoma risk. International Journal of Cancer102: 96–97

Gefeller O, Pfahlberg A (2002) Sunscreen use and melanoma: a case of evidence-based prevention? Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine 18: 153–156

Krone B, Kölmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Henz BM, Botev IN, Niin M, Seebacher C, Lambert D, Shafir R, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Schneider D, Gefeller O, Pfahlberg A (2003) Impact of vaccinations and infectious diseases on melanoma risk – results of an EORTC case-control study". European Journal of Cancer 39: 2372–2378

3. Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie

Statistische Verfahren der multifaktoriellen Risikoattribuierung 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.
Das zweite 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.
The second 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

G. E. Eide, University of Bergen, Norwegen

J. Benichou, University of Rouen, Frankreich

Finanzierung / Funding

DFG, FKZ: Ge 637/4-1, „Analyse von Missklassifikationseffekten in der epidemiologischen Risikoattribuierung"
Laufzeit: 01/2001 – 12/2002
PM: 2002: 1 BAT II a/2
SM: 4.000 €.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Vogel C, Gefeller O (2002) Implications of nondifferential misclassification on the estimates of attributable risk". Methods of Information in Medicine 41: 342-348

Vogel C, Gefeller O (2003) The effects of simultaneous misclassification on the attributable risk". Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization 22: 392-400

4. Beteiligung am Sonderforschungsbereich 539 "Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX)"

Das IMBE ist an zwei Teilprojekten des SFB 539 beteiligt: A4 (Teilprojektleiter: Prof. Dr. Michelson, Augenklinik; **Priv.-Doz. Dr. B. Lausen**; Prof. Dr. Niemann, Institut für Informatik) und C1 (Teilprojektleiter: **Priv.-Doz. Dr. B. Lausen; Prof. Dr. O. Gefeller**). Die Förderung des SFB und beider Teilprojekte wurde in 2003 bis Juni 2006 verlängert.

(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 Forschung. 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" (glaucoma, 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 is of interest, 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

K. Hornik, Associate Professor, Statistik Abteilung, Wirtschaftsuniversität Wien, Österreich

Finanzierung / Funding

DFG, SFB 539, Teilprojekt A4
Laufzeit: 01/2002 – 12/2003

PM:	2002: 1 x BAT II a	2003: 2/3 BAT II a
SM:	650 €	

DFG, SFB 539, Teilprojekt C1
Laufzeit: 01/2002 – 12/2003

PM:	2002: 2 x BAT II a/2	2003: 1 x BAT II a
SM:	2.000 €	28.300 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bleich S, Jünemann A, von Ahsen N, Lausen B, Ritter K, Naumann GOH et al. (2002) Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C->T polymorphism, and risk of open-angle glaucoma. Journal of Neural Transmission 109: 1499–1504

Lausen B, Lerche R, Schumacher M (2002) Maximally selected rank statistics for dose-response problems. Biometrical Journal 44: 131–147

Viestenz A, Lausen B, Jünemann A, Mardin CY (2002) Vergleich der Präzision des TonoPenXL bei Liegend- und Sitzendmessung mit den Applanationsmetern nach Goldman und Draeger - eine klinische Studie an 251 Augen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 11: 785–790

Hothorn T, Lausen B (2003) Bagging tree classifiers for laser scanning images: a data and simulation based strategy. Artificial Intelligence in Medicine 27: 65–79

Hothorn T, Lausen B (2003) Double-Bagging: Combining classifiers by bootstrap aggregation. Pattern Recognition 36: 1303–1309

Hothorn T, Lausen B (2003) On the exact distribution of maximally selected rank statistics. Computational Statistics & Data Analysis 43: 121–137

Küchle M, Lausen B, Gusek-Schneider GC (2003) Results and complications of hydrophobic acrylic versus PMMA posterior chamber lenses in children under 17 years of age. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 241: 637–641

Mardin CY, Hothorn T, Peters A, Jünemann AG, Nguyen NX, Lausen B (2003) New glaucoma classification method based on standard HRT parameters by bagging classification trees. Journal of Glaucoma 12: 340–346

Peters A, Lausen B (2003) Direct and indirect classification in clinical research. Biometrical Journal 45: 1023–1041

Peters A, Lausen B, Michelson G, Gefeller O (2003) Diagnosis of glaucoma by indirect classifiers. Methods of Information in Medicine 42: 99–103

5. 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:

Die 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, Göttingen), bei der alle Verdachtsfällen bundesweit registriert werden, realisiert wird.

Eine arbeitsmedizinische Kohortenstudie an 151 Beschäftigten in der Automobilindustrie über fünf Jahre Beobachtungszeit zur Toxizität von Aluminium-haltigen Schweißrauchen im Bereich des zentralen Nervensystems und der Atemwege, geleitet von Prof. Dr. S. Letzel, jetzt Institut für Arbeitsmedizin der Universität Mainz, sowie arbeitsmedizinisch-klinische Untersuchungen in der Soft-tissue produzierenden Industrie (Prof. Dr. Th. Kraus, jetzt Institut für Arbeitsmedizin am Universitätsklinikum Aachen, sowie Prof. Dr. H. Raithel). Mit den beiden letztgenannten Kooperationspartnern eine Studie zur Optimierung der Sekundärprävention bei asbeststaubassoziierten Mesotheliom-und Lungenkrebserkrankungen unter Berücksichtigung von Morphologie und Kinetik asbeststaubbedingter parenchymaler und pleuraler Befunde. Eine weitere arbeitsmedizinische Querschnitts-Studie bei insgesamt 772 Beschäftigten in der Druckindustrie zur Untersuchung des Risikos von irritativen Hautschäden durch Pflanzenöl-basierte Lösemittel, sowie der gesundheitlichen Auswirkungen einer Berufsausbildung im Zweischichtsystem auf Gesundheit und Lernverhalten Jugendlicher an 476 Auszubildenden eines Automobilbetriebs, jeweils geleitet von Prof. Dr. H. Drexler.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie wurde eine kontrollierte, multizentrische Studie zur Initialbehandlung des steroidresistenten nephrotischen Syndroms im Kindes- und Jugendalters durchgeführt (Studienleitzentrum Erlangen, Prof. Dr. W. Rascher) sowie im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Epilepsie Erlangen (ZEE) (Leiter: Prof. Dr. Stefan) die Wirksamkeit von Levetirazetam 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.

In Kooperation mit der Med. Klinik II (Prof. Dr. W. Daniel) wird in einer Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Akupunktur bei arterieller Hypertonie evaluiert. Weiterhin wurden mehrere Studien zur Echokardiographie bei ischämischen Herzerkrankungen durchgeführt.

In Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. F.W. Neukam) wurden Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der kieferchirurgischen Knochentransplantation sowie zur Sofortbelastung kieferchirurgischer Implantate durchgeführt. Weiterhin wird in mehreren Studien die Neovaskularisation transplantierter Gewebe im vorbestrahlten Transplantatlager bei Tumoren im Kieferbereich und deren Beeinflussung durch therapeutische Modulation entzündlicher Wundheilungsstörungen untersucht.

Das durch die German Israeli Foundation (GIF) geförderte Projekt „German-Israeli Computerized Drug Safety System (DIASS)“ wird in Kooperation mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, FAU Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. K. Brune), der Medizinischen Klinik I, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. E.G. Hahn) und dem Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel (Prof. M. Levy) durchgeführt. Das Ziel ist, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) computergestützt möglichst vor der vollen Ausprägung behandlungsbedürftiger Symptomatik zu erfassen.

Es erfolgte eine Kooperation mit der Medizinischen Klinik I, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. E.G. Hahn) bei Studien zur Lebensqualität bei verschiedenen inneren Erkrankungen, zum Vergleich der Praktikabilität verschiedener Nasojejunalsonden, zur Prognose des Leberzellkarzinoms, zur Inzidenz von Hypoglykämien im Straßenverkehr unter antidiabetischer Therapie sowie zu Risikofaktoren für therapeutisches Nichtansprechen nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie bei Gallenblasensteinen. Im Rahmen mehrerer Studien zur Evaluation von Risikofaktoren der schwierigen Intubation erfolgte eine Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. J. Schüttler).

In Kooperation mit der Klinik für Orthopädie, FAU Erlangen-Nürnberg (Chefarzt: Prof. Dr. R. Forst) wurden Studien zur Prophylaxe von Fettembolien bei Hüftgelenksersatz sowie zum Langzeitverlauf nach Hüftdysplasieoperation durchgeführt. Zusammen mit der Orthopädischen Klinik Rummelsburg (Dr. A. Schuh) wurde das Ausmaß der Korund- und Glaspartikel-Kontamination auf fabrikneuen Titanendoprothesen als mögliche Ursache von Spätkomplikationen untersucht. Es erfolgte eine Kooperation mit der Dermatologischen Universitätsklinik bei der Analyse von Immunantworten bei bullösen Autoimmundermatosen (Arbeitsgruppe Prof. Dr. M. Hertl).

Im Rahmen einer Studie zur Evaluation unterschiedlicher Verfahren zur Messung der Herzratenvariabilität erfolgte eine Kooperation mit dem Lehrstuhl für Physiologie und Kardiologie, FAU Erlangen-Nürnberg (Leiter: Prof. Dr. C. Korbmacher). In Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, FAU Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. J. Kornhuber) wurden Studien zur Schizophrenie sowie zur Elektrokrampftherapie durchgeführt. Mit der Neurologische Klinik, FAU Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. B. Neundörfer) erfolgte eine Kooperation im Rahmen des Erlanger Schlaganfall Projekts (ESPro). Das IMBE wirkte zudem bei der Studie „Erlangen 2030, Teilprojekt ‚Gesundheitspartner'“ im Rahmen des Interdisziplinären Zentrums für Public Health (IZPH) an der FAU Erlangen-Nürnberg mit.

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 über 6000 Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylarthritis. Erlanger Mitglieder des „Steering Committees“ sind Prof. Dr. J. Kalden, Prof. Dr. O. Gefeller, Dr. C. Antoni. Das IMBE ist biometrisches Zentrum der „Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial“ (IMPACT-Studie) sowie einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer kombinierten Therapie mit Leflunomid und Etanercept bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis.

Co-operative 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:

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.

A prospective cohort study in occupational medicine over five years including 151 workers in the automobile industry, addressing toxicity of aluminium welding fumes on the CNS and the respiratory system (Prof. Dr. S. Letzel, now Department of Occupational Medicine, University of Mainz), furthermore a study in the soft tissue producing industry (Prof.

Dr. Th. Kraus, now Department of Occupational Medicine, University of Aachen, and Prof. Dr. H. Raithel). Together with these two researchers a study on the optimization of asbestos-induced pleural mesothelioma and lung cancer. A cross-sectional study with 772 workers in the printing industry assessed skin damage due to exposure to different solvents, another cohort study the health and cognitive effects of a two-shift occupational training system in trainees in the automobile industry, both coordinated by Prof. Dr. H. Drexler.

In cooperation with the working group pediatric nephrology a controlled multicentre trial on the initial treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children (Prof. Dr. W. Rascher). Furthermore, a double-blind, placebo-controlled trial (co-ordinated by the unit for epilepsy "ZEE", head: Prof. Dr. H. Stefan) assesses the effectiveness of Levetirazetam as adjunct therapy in epilepsy patients. Further studies evaluate an intensive monitoring method for epilepsy patients (TISA) developed by the ZEE.

The efficacy of acupuncture treatment of arterial hypertension is analysed in co-operation with the Medical Department II (Prof. Dr. W. Daniel). Other research assessed echocardiographic evaluation of ischemic heart disease.

In co-operation with the Department of Head and Neck Surgery (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, and the safety and effectiveness of bone transplants.

The project "German-Israeli Computerized Drug Safety System (DIASS)", funded by the German Israeli Foundation (GIF), a cooperation with the Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (Prof. Dr. K. Brune), the Medical Department I (Prof. Dr. E.G. Hahn) and the Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel (Prof. M. Levy) aims at identifying adverse drug events as early as possible, ideally prior to the onset of severe symptoms.

In co-operation with the Medical Department I (Prof. Dr. E.G. Hahn) studies addressing quality of life in several medical diseases, a comparison of different nasojejunal tubes, the prognosis of hepatocellular carcinoma, the frequency of hypoglycemia in drivers treated with antidiabetic drugs and risk factors for treatment failures after extracorporal lithotrypsy of gall bladder concrements. Risk factors for difficult intubation were examined in studies co-ordinated by Prof. Dr. J. Schüttler, Department of Anaesthesiology.

Further co-operation includet the Department of Orthopedics (Prof. Dr. R. Forst) in studies on fat embolization after total hip replacement surgery, and on long-term outcome after surgery of hip dysplasia. In co-operation with the Orthopedic Hospital Rummelsburg (Dr. A. Schuh) the extent of corund and glass particle contamination as possible reason for loosening of hip prostheses is evaluated. Together with the team of Prof. Dr. M. Hertl, Department of Dermatology, the pattern of immune reactions in autoimmune bullous dermatoses was analyzed.

Different methods of measuring heart rate variability were jointly evaluated with the Department of Cellular and Molecular Physiology (Prof. Dr. C. Korbmacher). Studies assessing schizophrenia and the effects of electroconvulsive therapy were performed with the Department of Psychiatry and Psychotherapy (Prof. Dr. J. Kornhuber). In co-operation with the Department of Neurology (Prof. Dr. B. Neundörfer) the "Erlangen Stroke Project (ESPro)" was supported. The IMBE contributed to the study "Erlangen 2030 – sub-project health partners" conducted by the Interdisciplinary Centre of Public Health at the University of Erlangen-Nürnberg.

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 of the steering committee include Prof. Dr. J. Kalden, Prof. Dr. O. Gefeller, and Dr. C. Antoni. The department is the biostatistical data centre for the "Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial" (IMPACT) and for a study on efficacy and safety of a combination therapy with Leflunomid and Etanercept in active rheumatoid arthritis.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

M. Levy, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Mitglieder des steering committees des "COP QoL Survey in Rheumatoid Diseases"

Finanzierung / Funding

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „CJD-Studie"
PM: 2002: 6 Monate BAT II a
SM. 511 €

Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften, arbeitsmedizinische Kohortenstudie
Laufzeit: 01/1999 – 03/2004
PM: 2002: BAT V b/2 2003: BAT V b/2

ELAN-Fonds, biometrische Unterstützung klinischer Projekte
PM/SM: 2002: 25.564 € 2003: 25.564 €

Industriemittel verschiedener Firmen
PM/SM: 2002/2003: 347.252 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Harsch IA, Stocker S, Radespiel-Tröger M, Hahn EG, Konturek PC, Ficker JH, Lohmann T (2002) Traffic hypoglycaemias and accidents in patients with diabetes mellitus treated with different antidiabetic regimens. J Intern Med 252: 352-60

Herold C, Reck T, Fischler P, Ott R, Radespiel-Tröger M, Ganslmayer M, Hohenberger W, Hahn EG, Schuppan D (2002) Prognosis of a large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre. Liver 22: 23-8

Kraus T, Pfahlberg A, Gefeller O, Raithel HJ (2002) Respiratory symptoms and disease among workers in the soft tissue producing industry. Occupational and Environmental Medicine 59: 830-835

Pitto RP, Hamer H, Fabiani R, Radespiel-Tröger M, Koessler M (2002) Prophylaxis against fat and bone-marrow embolism during total hip arthroplasty reduces the incidence of postoperative deep-vein thrombosis: a controlled, randomized clinical trial. J Bone Joint Surg Am; 84-A: 39-48

Schmitt HJ, Kirmse M, Radespiel-Tröger M (2002) Ratio of patient's height to thyromental distance improves prediction of difficult laryngoscopy. Anaesth Intensive Care 30: 763-5

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Grabenbauer G, Amann K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Rödel F (2002) Transforming growth factor beta1 and beta2 (TGFbeta2 / TGFbeta2) profile changes in previously irradiated free flap beds. Head Neck 24: 33-41

Schwab D, Mühldorfer S, Nusko G, Radespiel-Tröger M, Hahn EG, Strauss R (2002) Endoscopic placement of nasojejunal tubes: a randomized, controlled, prospective trial comparing suitability and technical success for two different tubes. Gastrointest Endosc 56: 858-63

Buchta M, Kiesswetter E, Otto A, Schaller KH, Seeber A, Hilla W, Windorfer K, Stork J, Kuhlmann A, Gefeller O, Letzel S (2003) Longitudinal study examining the neurotoxicity of occupational exposure to aluminium-containing welding fumes. Int Arch Occup Environ Health 76: 539–548

Kalb R, Raydt G, Reulbach U, Kornhuber J (2003) Symmetry reversal in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 57: 353-60

Nkenke E, Lehner B, Weinzierl K, Thams U, Neugebauer J, Steveling H, Radespiel-Tröger M, Neukam FW (2003) Bone contact, growth, and density around immediately loaded implants in the mandible of mini pigs. Clin Oral Implants Res 14: 312-21

Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M (2003) Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. Clin Auton Res 13: 99-102

Radespiel-Tröger M, Rabenstein T, Schneider HT, Lausen B (2003) Comparison of decision tree methods for survival data. Artificial Intelligence in Medicine 28: 323–341

Veldman C, Stauber A, Wassmuth R, Uter W, Schuler G, Hertl M (2003). Dichotomy of autoreactive T helper 1 and 2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. J Immunol 170: 635–642

Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA (2003) Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. Circulation 107: 2120-6

Wehler M, Reulbach U, Nichterlein R, Lange K, Fischer B, Farnbacher M, Hahn EG, Schneider T (2003) Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. Scand J Gastroenterol 38: 1083-9

Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK (2003) Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 48: 1530–1542

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 351.386 €2003: 236.105 €

Andere Drittmittel

2002: 203.197 €2003: 170.211 €

Habilitationen

Pfahlberg, Annette, Dr. rer. nat.: „Methodische Konzepte zur epidemiologischen Risikofaktoridentifikation und zur Evaluation präventiver Maßnahmen am Beispiel des malignen Melanoms", 2002

Lausen, Berthold, Dr. rer. nat.: „Maximal selektierte Statistiken und baumbasierte Methoden zur medizinischen Entscheidungsfindung mit Beispielen aus der klinischen Forschung und Epidemiologie", 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Gillner, Werner: „Analyse, Konzeption und prototypische Realisierung eines modernen telemedizinischen Informationssystems am Beispiel der Urologischen Klinik mit Poliklinik an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg", 2002

Gröne, Dirk Harald: „Medikamentöse Beeinflussung von experimentellem cholinergen Pruritis bei Patienten mit atopischem Ekzem", 2002

Vogel, Christine: „Analyse von Missklassifikationseffekten auf das attributable Risiko", 2002

Hothorn, Torsten: „Bundling classifiers with an application to glaucoma diagnosis", 2003

Peters, Andrea: „Direct and Indirect Classifiers", 2003

Darüber hinaus sind im Berichtszeitraum knapp 150 Doktoranden der medizinischen Fakultät statistisch erstmals beraten worden; in vielen Einzelfällen wurden weitere Beratungstermine durchgeführt. Die statistische Beratung erstreckte sich zusätzlich in 6 Fällen auf Habilitationsarbeiten und in weiteren rund 100 Fällen auf verschiedene Forschungsprojekte von Mitgliedern der Medizinischen Fakultät (jeweils Anzahlen von Erstberatungen, häufig mit multiplen Beratungsterminen).

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 (DGSMP)
Schriftleitung: Dermatologie in Beruf und Umwelt / Occupational and Environmental Dermatology

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Annette Pfahlberg
Sprecherin der Arbeitsgruppe „Dermatologische Prävention und Rehabilitation" (DEPRA) der Deutschen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin (DGSMP)

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Berthold Lausen
Sprecher der Arbeitsgruppe „Klassifikation und Datenanalyse in Biologie und Medizin" (AG-BT) der Gesellschaft für Klassifikation e.V. (GfKl)
Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe "Statistische Auswertungssysteme" der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (gmds)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

W. Uter, A. Pfahlberg, et al.: Poster-Preis anlässlich des „6th Congress of the European Society of Contact Dermatitis", Rom, 14.-16. Juni 2002 für den Beitrag „Prevalence of contact allergy to important allergens – a comparison of population-based KORA study data with clinical data of the IVDK surveillance system"

B. Kalina: TVMD-Juniorenpreis 2003 (2. Preis), verliehen am 27.3. in Hamburg anlässlich des Symposiums „Medizinische Dokumentation und Pflegeberufe" Nachwuchspreis für „Medizinische Dokumentation" der GMDS, verliehen am 17.9.2003 in Münster anlässlich der GMDS-Jahrestagung

W. Uter et al.: Poster-Preis der Sektion „Skin" anlässlich des „First World Congress on Work-Related and Environmental Allergy/Fourth International Symposium on Irritant Contact Dermatitis", Helsinki, 9.-12. Juli 2003 für den Beitrag "Patch testing with a new metalworking fluid series"

Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. Berufsdermatosen in verschiedenen Berufsgruppen: Diagnosen, Verlauf, Hautschutzverhalten – Ergebnisse des Forschungsvorhabens FaSt. Posterpreis der 7. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie, Heidelberg, 11.13. September 2003

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

Workshop „Aktuelle epidemiologische Studien in Arbeitsmedizin und Dermatologie", 4./5. Juni 2002, ausgerichtet von der Arbeitsgruppe Epidemiologie in der Arbeitswelt der DAE, GMDS und DGSMP und der Arbeitsgruppe Dermatologische Prävention und Rehabilitation der DGSMP, Schloß, Erlangen

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

26.1.2002: Fortbildung des Erlanger Koordinierungszentrum für Klinische Studien (EZKS): „Fallzahl-Planung"

20.7.2002: Fortbildung des Erlanger Koordinierungszentrum für Klinische Studien (EZKS): „Klinische Epidemiologie"

Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik

Endowed Chair of Medical Informatics

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26720
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26754
http://www.imi.med.uni-erlangen.de
E-Mail: martin.ross@imi.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26721
Fax: ++49 (0) 9131 / 85-26754
E-Mail: ulli.prokosch@imi.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Prokosch, Hans-Ulrich	Prof. Dr.	ulli.prokosch@imi.med.uni-erlangen.de	-26721
Lehrstuhlinhaber seit 28.1.2003 / Chairman since 28.1.2003			
Seibold, Hubert	Dr.	Hubert.Seibold@mik.imed.uni-erlangen.de	-26722
Dumitru, Corina	M.D	corina.dumitru@imi.med.uni-erlangen.de	-26785
Frankewitsch, Thomas	Dr.	thomas.frankewitsch@imi.med.uni-erlangen.de	-26755
Ganslandt, Thomas	Dr.	thomas.ganslandt@imi.med.uni-erlangen.de	-26753

Forschungsschwerpunkte

- Krankenhausinformationssysteme
- Elektronische Patientenakten
- Telematikanwendungen im Gesundheitswesen
- Beteilung am SFB 539 „Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX)“
- Beteiligung am Netzwerk für seltene Erkrankungen „Epidermolysis bullosa“

Research Focus

- Hospital Information Systems
- Electronic Patient Records
- Telematics in Medicine
- Participation in SFB 539 „Glaucomas with Pseudoexfoliation Syndrome (PEX)“
- Participation in the Research Network for Rare Diseases “Epidermolysis Bullosa”

1. Krankenhausinformationssysteme

Krankenhausinformationssysteme befinden sich zurzeit in einer Phase des Umbruchs. Während in den letzten Jahren vor allem die Fragen der Integration vieler heterogener Abteilungssysteme zu einem konsistenten Gesamtsystem und der darauf basierenden Optimierung der Kommunikationsbeziehungen zwischen den verschiedenen Krankenhausbereichen im Vordergrund stand, sehen sich Medizinische Informatiker weltweit heute mit den Herausforderungen konfrontiert, zum Einen das Informationssystem eines Krankenhauses nach außen zu öffnen, um es in eine sektorübergreifende Telematikinfrastruktur einzubetten und zum Anderen, den Schwerpunkt der Funktionalitäten eines Krankenhausinformationssystems, über die reine Auftragskommunikation und Medizinische Dokumentation hinweg, auf eine intelligente Prozessunterstützung mit integrierten wissensverarbeitenden Funktionen hin auszuweiten. Einige der hierbei anzugehenden Themen sind die Integration klinischer Leitlinien bzw. Klinischer Behandlungspfade sowie die elektronische Kommunikation zwischen Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten. Mit diesen Fragestellungen beschäftigt sich der Lehrstuhl für Medizinische Informatik an der FAU Erlangen Nürnberg, unter anderem im Kontext der Pilotierung des Klinischen Arbeitsplatzsystems Soarian sowie im Rahmen seiner Mitwirkung beim Aufbau eines Telemedizinportals für die bayerischen Universitätsklinika.

Hospital Information Systems

Research around the design, implementation and management of Hospital Information Systems (HIS) is currently in a transition phase. Was the optimization of communication processes as well as the integration of heterogeneous departmental systems into a consistent and comprehensive HIS one major task in this field for the last five years, so are we today faced with new challenges. The integration efforts need to be extended across the borders of the hospital, to establish nationwide telematic networks incorporating a large variety of healthcare institutions independent of their localization. Parallel to this, the requirements within a hospital have also changed. No longer is the main focus only on functions for order entry/results review or medical documentation. The questions of how to optimize process support, to integrate clinical pathways and to establish integrated electronic decision support functions have gained major importance. The medical informatics research group within the Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology has started to tackle those challenges in several projects, especially within the framework of the pilot implementation of the clinical information system Soarian at Erlangen University Hospital and as part of its contribution to establish a telemedicine portal for the Bavarian university hospitals.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bürkle T, Ganslandt T, Tübergen D, Menzel J, Kucharzik T, Neumann K, Schlüter S, Müller ML, Veltmann U, Prokosch HU (2002) Guideline Based Structured Documentation: The Final Goal. Surjan et al (eds) Medical Informatics Europe 2002 IOS Press: 256-61

Ganslandt T, Mueller ML, Krieglstein CF, Senninger N, Prokosch HU (2002) An XML-based system for the flexible classification and retrieval of clinical practice guidelines. Proc AMIA Symp 280-4

Haux R, Seggewies C, Baldauf-Sobez W, Kullmann P, Reichert H, Luedecke L, Seibold H (2003) Soarian - workflow management applied for health care. Methods Inf Med 42: 25-36

Mueller ML, Butta R, Prokosch HU (2003) Electronic discharge letters using the Clinical Document Architecture (CDA). Stud Health Technol Inform 95: 824-8

2. Elektronische Patientenakten

Die Einführung elektronischer Krankenakten (innerhalb der Institution Krankenhaus), elektronischer Patientenakten (über Behandlungs-, Institutions- und Sektorgrenzen hinweg) sowie elektronischer Gesundheitsakten (erstellt und geführt vom Patienten selbst in Kooperation mit seinen Gesundheitsbetreuern) wird immer wieder als wesentlicher Baustein zur Verbesserung der medizinischen Versorgung, der Datenbereitstellung und –nutzung zum Zwecke medizinischer Forschung aber auch strategischer Entscheidungen des Krankenhausmanagements sowie zur Bereitstellung klinischer Referenzfälle für die Medizinische Ausbildung angesehen. Wichtige Forschungsfragen, denen sich der Lehrstuhl für Medizinische Informatik in diesem Zusammenhang widmet, sind die Struktur elektronischer Akten, die Werkzeuge zur
effizienten und benutzerfreundlichen Erfassung klinischer Daten in eine elektronische Akte, die Präsentation und Aufbereitung dieser Daten sowohl zur Darstellung während der aktuellen Patientenversorgung als auch für strategische Entscheidungen sowie die elektronische Kommunikation zwischen den verschiedenen Ausprägungsstufen elektronischer Akten unter Verwendung internationaler Kommunikationsstandards.

Electronic Patient Records

The introduction of comprehensive and efficient electronic medical records, electronic patient records and electronic health records are considered basic issues for the improvement of patient care, the delivery of clinical data for research issues and hospital management as well as for providing exemplary real life cases for medical education. In this context is our research concerned with the structure of electronic records, the design of flexible and user friendly data entry methodologies/instruments, the context-sensitive presentation of clinical data from within an electronic record to support the daily patient care as well as strategic decision making processes on the management level, and finally with the electronic communication of patient data between the different variants of electronic records across institutional boundaries, even including the patient himself.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ueckert F, Ataian M, Gorz M, Prokosch HU (2002) Functions of an electronic health record. Int J Comput Dent 5: 125-32

Ueckert FK, Prokosch HU (2002) Implementing security and access control mechanisms for an electronic healthcare record. Proc AMIA Symp 825-9

Mueller ML, Buerkle T, Irps S, Roeder N, Prokosch HU (2003) The diagnosis related groups enhanced electronic medical record. Int J Med Inf 70: 221-8

Ueckert F, Gorz M, Ataian M, Tessmann S, Prokosch HU (2003) The new navigation in EHRs: enabling teamwork of professionals and patients. Stud Health Technol Inform 95: 334-9

3. Telematikanwendungen im Gesundheitswesen

Die sektorübergreifende Patientenbehandlung, beginnend beim niedergelassenen Arzt, über die ambulante und stationäre Betreuung im Krankenhaus hinweg, bis zur Durchführung von Rehabilitationsmaßnahmen in entsprechenden Zentren oder der ambulanten häuslichen Pflege, gewinnt im Gesundheitswesen immer größere Bedeutung. Entsprechend müssen elektronische Informationssysteme diesen Paradigmenwandel ebenfalls berücksichtigen und eine elektronische Kommunikation über Institutionsgrenzen hinweg oder sogar den Aufbau einer gemeinsamen elektronischen Patientenakte unterstützen. Unsere eigenen Forschungsarbeiten fokussieren in diesem Umfeld auf dem Design und der Realisierung zentrenübergreifender klinischer Repositories (inkl. multimedialer Daten), der Bereitstellung übergreifender Informations- und Kommunikationsstrukturen innerhalb von Ärzte-/Gesundheitsnetzen sowie der unmittelbaren und aktiven Einbeziehung des mündigen Bürgers in seine Behandlung durch Bereitstellung einer elektronischen Gesundheitsakte.

Health Telematics

Healthcare is currently undergoing major changes. One new issue is a closer cooperation between all healthcare providers (general practitioners, hospital physicians, rehabilitation centers, ambulant home care organizations) for an improved patient care. Thus, clinical information systems also need to support those new communication requirements and a nation-wide (or event international) telematics infrastructure needs to be established. Our research in this area focuses on the design and implementation of internet-based data repositories (including multimedia materials) which might be accessed by clinicians from various clinical centers, the design, introduction, implementation and evaluation of an electronic patient record within physician networks and the empowerment of patients, by providing them access to their own clinical data via an electronic health record.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Graf N, Paulussen M, Huf T, Ganslandt T, Stahl J, Juergens H (2002) Telemedicine in pediatric oncology. Klin Padiatr 214: 8-13

Ueckert F, Goerz M, Ataian M, Tessmann S, Prokosch HU (2003) Empowerment of patients and communication with health care professionals through an electronic health record. Int J Med Inf 70: 99-108

4. Intelligente Vernetzung und Adaption von IT-Systemen zur Qualitätssteigerung der Behandlung von Glaukompatienten

Innerhalb des Teilprojekt C5 des SFB 539 kooperiert der Lehrstuhl für Medizinische Informatik mit dem Lehrstuhl für Datenbanksysteme (Institut für Informatik, Prof. Jablonski) und der Augenklinik des Universitätsklinikums Erlangen (Prof. Michelson). Für eine effektive und erfolgreiche Behandlung von Glaukompatienten ist eine regelmäßige Kontrolle vieler Faktoren (Augeninnendruck, Medikation, Allergien, Form und Grad des Glaukoms) unter Berücksichtigung des individuellen Patientenkontexts (Krankheitsverlauf, Behandlungshistorie etc.) unerlässlich. Der Screening-/Diagnostik-/Therapie-Prozess kann sich dabei im Kontext des SFB 539 über verschiedene Phasen von Patientenkontakten erstrecken, beginnend mit dem Screening-Feldversuch (durchgeführt im Teilprojekt A.4) über die ambulante Diagnostik und Abklärung bis hin zur (ambulanten oder stationären) Therapie und der regelmäßigen Nachsorge. Eine effektive Forschung ist nur möglich, wenn die dabei verwendeten medizinischen Daten aus dem unmittelbaren Prozess der Krankenversorgung abgeleitet werden, sich über Anwendungssystemgrenzen hinweg in einem konsistenten, aufeinander abgestimmten Zustand befinden und automatisch Bestandteil einer lebenslangen elektronischen Krankenakte werden. Im Rahmen einer immer dringlicher werdenden sektorübergreifenden Vernetzung muss gleichzeitig die Integration dieser Daten in institutionsübergreifende elektronische Patientenakten bis hin zur persönlichen Gesundheitsakte eines Bürgers berücksichtigt werden. Ziel des Teilprojekts C5 ist daher die Schaffung vernetzter, mit den verschiedenen Ausprägungsstufen elektronischer Akten integrierter und modular anpassbarer IT-Komponenten sowohl zur Unterstützung von Diagnostik und Behandlung von Glaukompatienten als auch zur Unterstützung von Forschungsarbeiten. Zur Optimierung des Zusammenspiels der verschiedenen zu integrierenden IT-Komponenten und der klinischen Arbeitsprozesse soll eine prozessunterstützende Datenlogistik entwickelt werden, die die Zusammenführung aller für den SFB relevanten Forschungsdaten in einem zentralen Glaukomregister unterstützt.

Intelligent Networking and Adaptation of Information Technology Systems for Increased Quality in the Treatment of Glaucoma Patients

The C5 Project of the Special Research Area (SFB) 539 involves cooperation between the Chair for Medical Informatics, the Chair for Database Management Systems (Institute for Informatics, Prof. Jablonski) and the University of Erlangen Eye Clinic (Prof. Michelson). Effective and successful treatment of patients with glaucoma is based on regular checkup of various factors (orbital pressure, medication, allergies, form and level of progression of the glaucoma) in

considering the individual cases (pathogenesis, case history etc.). The process of screening / diagnostics / therapy in the SFB 539 may cover more than one step during the encounters with patients: the first step consists of a screening trial (implemented by Project A.4), the second deals with out-patient diagnostics, and the last step concerns the therapeutic procedures for in-patients or out-patients as well as regular follow-up examinations. Efficient medical research requires that: The medical data on which it is based is derived directly from the process of medical treatment, software applications must be compatible to ensure data exchange, and the medical data must be automatically captured into a lifelong electronic patient record. Considering the increasing need for networking between different health sectors, integration of medical data into cross-institutional networks and personal health records must be also taken into account. The C5 Project is aimed at creating interlinked information technology components. These should be build up in modules and should integrate different sorts of electronic files. Such components are meant to support diagnostics and treatment of glaucoma patients as well as scientific research. To optimize cooperation between various information technology components and clinical work processes, process-supporting data logistics should be developed. The data logistics should support the storage of all data relevant to the SFB on a central glaucoma register.

Finanzierung / Funding
DFG, SFB 539, Teilproject C5
Laufzeit: 07/2003 – 06/2006
PM:2003: 1 BAT IIa Stelle (6 Monate)
SM: 3.000 €

5. Konzeption und Aufbau eines Internet-Portals für ein Medizinisches Forschungsnetz

Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik ist Kooperationspartner im Netzwerk für seltene Erkrankungen zum Thema „Epidermolysis Bullosa (EB): Molekulare Pathomechanismen und neue Therapie-Strategien". Dieses Netzwerk befasst sich mit den Ursachen, der Diagnose, der Prophylaxe und Behandlung der Epidermolysis Bullosa (EB), einer Gruppe von erblichen Hautkrankheiten, die durch traumainduzierte Blasenbildung der Haut und der Schleimhäute charakterisiert ist. Die chronische Hautfragilität bei Betroffenen hat einen hohen persönlichen, medizinischen und sozio-ökonomischen Einfluss auf das Leben der Patienten und ihrer Angehörigen. Wegen der Seltenheit der EB ist die klinische Erfahrung vieler Ärzte gering und Informationen über Spezialisten, die für die Diagnostik- und Therapiefragen herangezogen werden können, sind oft nicht vorhanden. Diese Konstellation führt dazu, dass viele Patienten erst nach langer Zeit eine kompetente Beratung und Behandlung erhalten. Ferner existiert z. Zt. noch keine kausale Therapie für die EB. Die geplanten Forschungsvorhaben zielen einerseits auf ein besseres Angebot von klinischen und diagnostischen Aspekten der EB sowie auf eine vollständigere Dokumentation in Form von Patientenregister und Datenbank, andererseits auf besseres Verständnis der Krankheitsmechanismen als Voraussetzung für die Entwicklung von neuen Therapieansätzen. Diese Erkenntnisse werden durch klinische, molekular- und zellbiologische, strukturelle Analysen sowie mit Studien mit transgenen Mäusen oder Gentransfer in vitro erarbeitet. Von der geplanten Zusammenarbeit erwarten wir wichtige neue Kenntnisse über die Pathophysiologie der EB. Ein Verständnis der Schlüsselvorgänge der Pathogenese wird neue diagnostische und therapeutische Anwendungen liefern und einen Effekt bezüglich diagnostischer Dienstleistungen, Prognose, genetischer und präventiver Beratung, Pflege sowie Betreuung von EB Patienten haben. Im Teilprojekt zur Bereitstellung einer Basis-Informationstechnologie liegt der Schwerpunkt auf der Konzeption und Realisierung einer zentralen internet-basierten Datenbank sowie eines Internet-Portals für das Netzwerk. Der in der Datenbank zu speichernde klinische Kerndatensatz wird mit den Partnern des Netzwerks und mit internationalen EB-Registern abgestimmt, sodass die hier gewonnenen Daten international vergleichbar sind.

Design and Implementation of an Internet Portal and Remote Data Entry Functions for a Medical Research Network

The Chair for Medical Informatics takes part in the Research Network for Rare Diseases "Epidermolysis Bullosa (EB): Molecular Pathomechanisms and New Strategies in Medical Therapy". This research network is concerned with the causes, diagnosis, prophylaxis, and treatment of Epidermolysis Bullosa (EB), a group of hereditary skin diseases, which are characterized by trauma-induced blistering of the skin and of the mucous membranes. This chronic fragility of the skin in the persons affected has a considerable personal, medical and socio-economic influence on the lives of the patients as well as on the lives of their relatives. EB is a rare disease for which a causal therapy has not yet been agreed upon. Most doctors have little experience with it and do not know which are the specialists to refer the patients to. This often leads to delays in competent counseling and treatment of patients. The research projects planned so far are aimed on one hand at an improved range of clinical and diagnostic aspects of EB and at a more comprehensive documentation in the form of a patient register and databases, and on the other hand at a better understanding of disease mechanisms, as a basis for the development of new therapies. These results are to be achieved by clinical, molecular biological and cellular biological structural analyses as well as by studies undertaken with transgenetic mice or genetic transfer in vitro. We expect such cooperation to lead to new insights into the pathophysiology of EB. A better understanding of the key processes of its pathogenesis will reveal new diagnostic and therapeutic applications and will also affect diagnostic services, prognoses, genetic and preventive counseling as well as medical care in EB-patients. The project for the provision of

basic information technology focuses on the conception and realization of a central internet-based database and of an internet portal for the research network. The documentation dataset will be coordinated with the partners within the network as well as with international EB-registers in order to allow comparative studies conducted at an international level.

Finanzierung / Funding

BMBF-Forschungsnetz für seltene Erkrankungen, FKZ: 01GM0301
Laufzeit: 10/2003 – 09/2006
PM: 2003: 1 BAT IIa/2 (3 Monate)
SM: 20.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2003: 58.505 €

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

Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch
Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des Zentrums für Telematik im Gesundheitswesen Nordrhein-Westfalen
Leiter Medizinische Informatik des wissenschaftlichen Programmkomitees der GMDS Jahrestagung 2003
Mitglied des wissenschaftlichen Programmkomitees der GMDS Jahrestagung 2002

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. Thomas Ganslandt: Gewinner des Nachwuchspreises der 48. Jahrestagung der Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) 2003

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

Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch: 48. Jahrestagung der Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), Münster (September 2003)

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Institute of the History of Medicine and Medical Ethics

Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

Chair of the History of Medicine

Glückstraße 10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22308
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22852
http://www.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

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Wittern-Sterzel, Renate *Vorstand des Instituts / Head of the Institute*	Prof. Dr. phil.	Renate.Wittern@gesch.med.uni-erlangen.de	-22094
Ruisinger, Marion Maria	Dr. med.	Marion.Ruisinger@gesch.med.uni-erlangen.de	-23011
Stahnisch, Frank	Dr. med. MSc	Frank.Stahnisch@gesch.med.uni-erlangen.de	-26433
Steger, Florian	Dr. phil.	Florian.Steger@gesch.med.uni-erlangen.de	-22851

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
- Medizinische Zeitgeschichte als Kulturgeschichte
- Medizinhistorische Museologie

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
- Contemporary History of Medicine as Cultural History
- Medical Historical Museology

Professur für Ethik in der Medizin

Professorship in Medical Ethics

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Vollmann, Jochen *Professur für Ethik in der Medizin / Professorship in Medical Ethics*	Prof. Dr. med. Dr. phil.	Jochen.Vollmann@ethik.med.uni-erlangen.de	-26430
Rauprich, Oliver	Dr. phil. Dipl. Biol.	Oliver.Rauprich@ethik.med.uni-erlangen.de	-26432
Wernstedt, Thela, M.A.	Dr. med.	Thela.Wernstedt@ethik.med.uni-erlangen.de	-26435
Nicole Burchardi	Dipl. Psych.	Nicole.Burchardi@ethik.med.uni-erlangen.de	-26436
Marga Lang-Welzenbach, M.A.		Marga.Lang-Welzenbach@ethik.med.uni-erlangen.de	-26440
Daniel Dohrn, M.A., Dipl. Vw.	Dr. phil.	Daniel_Dohrn@yahoo.com	-26432
Jan Schildmann, M.A.		Jan.Schildmann@ethik.med.uni-erlangen.de	-26437

Forschungsschwerpunkte

- Aufklärung und Einwilligung
- Patientenverfügungen
- Klinische Medizinethik
- Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen

Research Focus

- Informed Consent
- Advance Directives / Living wills
- Clinical Ethics
- Justice in Public Health

Forschungsschwerpunkte des Lehrstuhls für Geschichte der Medizin

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 und Ethik der Medizin. Die medizinischen Alltagskulturen der Antike, das Verhältnis von Religion und Medizin und die medizinische Theorie stehen dabei ebenso im Zentrum wie die interdisziplinär zu klärenden Fragen des Transfers. Die Rückführung der medizinischen Texte aus der arabischen Welt in den Westen seit dem 11. Jahrhundert und die Wiedergewinnung der originalen griechischen Werke im 16. Jahrhundert durch die Humanisten sind Mittelpunkt des Projekts „‚Arabisierung' und ‚Entarabisierung' der Medizin in Mittelalter und Renaissance" (**Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel**), das Teil eines gemeinsam mit Mitgliedern der Philosophischen Fakultäten getragenen Graduiertenkollegs 516 „Kulturtransfer im europäischen Mittelalter" ist. Im Zeitraum der zweiten Bewilligungsphase (2001-2004) beschäftigte sich **Dr. F. Steger** als Postdocstipendiat (2002-2003) mit seinem Forschungsvorhaben „Kulturtransfer medizinischer Theorie im Mittelalter. Die Auseinandersetzungen im medizinischen Humanismus".

Ancient Medicine and Its Impact on Medieval and Renaissance Medicine

An important research focus of the Institute for History of Medicine and Medical Ethics has been Greek and Roman Medicine with its impact on medieval and Renaissance medicine. Issues of special interest are medical everyday cultures of the antiquity, medical theory and the relation between religion and medicine; in interdisciplinary work, questions of transfer are to be solved. The project "'Arabisation' and 'De-Arabisation' of medieval and Renaissance medicine" (**Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel**) deals with the repatriation of medical texts from Arabia to the West since the 11th century and with the recovery of the genuine Greek works in the 16th century by the humanists. As a co-operation with members of the philosophical faculties, it is part of the graduate research programme (Graduiertenkolleg) 516 entitled "Cultural Transfer in the European Middle Ages". During its second grant term (2001-2004), **Dr. F. Steger** worked on "Cultural transfer of medical theories in the Middle-Ages. The debates in medical humanism" as a postdoc scholarship holder (2002-2003).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. John Henderson, Wellcome Trust Reader in Renaissance Medicine, School of History, Classics and Archaeology, Birbeck College, University of London, England

Dr. Peregrine Horden, Reader in Medieval History, Royal Holloway College, University of London, England

Prof. Dr. Vivian Nutton, Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, University College London, England

Prof. Dr. Heinrich von Staden, Professor of Classics and History of Science, Institute for Advanced Study, Princeton, New Jersey, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel
DFG, GK 516 „Kulturtransfer im europäischen Mittelalter"
PM/SM: 2002: 38.693 € 2003: 36.511 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Steger F (2002) Medizinischer Alltag in der römischen Kaiserzeit aus Patientenperspektive: P. Aelius Aristides, ein Patient im Asklepieion von Pergamon. In: Medizin, Gesellschaft und Geschichte 20: 45-71

Steger F (2002) Der kulturelle Ort des Heilens – Die Koexistenz medizinischer Kulturen im Imperium Romanum. In: Kultur: ein Netz von Bedeutungen. Analysen zur symbolischen Kulturanthropologie, hrsg. von Steger, F. Würzburg: 137-158

Steger F (2002) Herodots babylonischer Logos und die Seuche in Athen um 430 v. Chr. In: Klio. Beiträge zur Alten Geschichte 84: 27-36

2. Medizin und Chirurgie im 18. Jahrhundert

Die wissenschaftliche Erschließung medizinischer Briefbestände der Frühen Neuzeit, die sich in der Erlanger Trew-Sammlung befinden, stellte weiterhin einen Forschungsschwerpunkt des Lehrstuhls für Geschichte der Medizin dar. **Dr. M. M. Ruisinger** erschließt seit 1996 eines der interessantesten Quellenkonvolute der Trew-Sammlung, die Briefe und Briefkonzepte von Lorenz Heister (1683-1758), des bedeutendsten akademischen Chirurgen des 18. Jahrhunderts im deutschen Sprachraum. Die Korrespondenzen Christoph Jacob Trews mit den Ärzten Johann Heinrich Schulze (1687-1744) bzw. Peter Christian Wagner (1703-1764) werden im Rahmen von Dissertationsprojekten einer wissenschaftlichen Edition zugeführt.

Medicine and Surgery in the 18th-century

The study of early modern medical correspondence continued as a well established field of research at the Chair for the History of Medicine. Since 1996, **Dr. M. M. Ruisinger** is working on one of the collection's most interesting sources, the sample of letters and drafts written by the eminent 18th-century academic surgeon Lorenz Heister (1683-1758). The scientific edition of the correspondence of Christoph Jacob Trew with Johann Heinrich Schulze (1687-1744) resp. Peter Christian Wagner (1703-1764) is subject of two dissertation projects.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Urs Boschung, Dr. Hubert Steinke, Medizinhistorisches Institut der Universität Bern, Schweiz

Prof. Dr. Vincent Barras, Institut universitaire d'histoire de la médecine et de la santé publique, Lausanne, Schweiz

Dr. Iris Ritzmann, Medizinhistorisches Institut und Museum der Universität Zürich, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ruisinger MM (2002) Lorenz Heister and the challenge of trepanation. A neurosurgical case study from the 18th century. In: Journal of the History of the Neurosciences 11: 286-300

Ruisinger MM (2003) Der flüssige Kristall. Anatomische Forschung und therapeutische Praxis bei Lorenz Heister (1683-1758) am Beispiel des Starleidens. In: Anatomie. Sektionen einer medizinischen Wissenschaft im 18. Jahrhundert, hrsg. von Helm, J. und K. Stukenbrock. Stuttgart: 101-125

Ruisinger MM (2003) Excessive Daytime Sleepiness from a Humouralist View: A Successful Treatment in 1720. In: Somnology. Sleep Research and Sleep Medicine 7: 147-151

Ruisinger MM (2003) Lorenz Heister (1683-1758) and the „Bachmann Case". Social Setting and Medical Practice of Trepanation in Eighteenth-Century Germany. In: Trepanation. History - Discovery - Theory, hrsg. von Arnott, R., S. Finger und C. U. M. Smith. Lisse / Abingdon / Exton / Tokyo: 273-288

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. Er verfolgt ein Forschungsprojekt zur Theoriengenese und zum interdisziplinären Wissensaustausch in den morphologischen Neurowissenschaften. 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 19th- and 20th-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 conducts a research project on theory development and interdisciplinary knowledge transfer within morphological neurosciences. His study aims at the tight interplay of disciplinary knowledge spaces and varying local practices in biomedical research laboratories, as they newly emerged in 20th-century-Germany.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Christian Bonah, Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé, Strasbourg, Frankreich

Dr. Paul Foley, Prince of Wales Medical Research Institute, Sydney, Australien

Dr. Thomas Haelbig, Neurology Dept., Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

Michael G. Rhode, Otis Historical Archives, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. F. Stahnisch
Forschungskommission der Humboldt Universität (Charité)
PM/SM: 2002: 3.300 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Stahnisch F und Nitsch R (2002) Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on. In: Trends in Neurosciences 25: 589-591

Stahnisch F (2003) Ideas in Action - Der Funktionsbegriff und seine methodologische Rolle im Forschungsprogramm des Experimentalphysiologen François Magendie (1783-1855). Münster u.a. (Naturwissenschaft - Philosophie - Geschichte, hrsg. von P. Hucklenbroich, 18)

Stahnisch F (2003) Zur Bedeutung der Konzepte der „neuronalen De- und Regeneration" sowie der „Pathoarchitektonik der Hirnrinde" in den neurohistologischen Arbeiten Max Bielschowskys (1869-1940). In: Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde 9: 243-269

Stahnisch F (2003) Making the Brain Plastic: Early Neuroanatomical Staining Techniques and the Pursuit of Structural Plasticity, 1910-1970. In: Journal of the History of the Neurosciences 12: 414-438

4. Medizinische Zeitgeschichte als Kulturgeschichte

Medizingeschichte ist als Kulturgeschichte zu schreiben, insofern Medizin in ihrem kulturellen Kontext zu verstehen ist und medikale Kulturen als vernetzbare Elemente einer symbolischen Kulturanthropologie aufzufassen sind. Die zeithistorische Forschung der Medizingeschichte konzentriert sich schwerpunktmäßig auf die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts und hierbei vor allem auf die Geschichte der Medizin im Nationalsozialismus. In jüngster Zeit standen hier die Kinder-„Euthanasie" und die Geschichte und Ethik des Humanexperiments im Zentrum der internationalen Forschung, zu der auch **Dr. F. Steger** Arbeiten vorgelegt hat. Die Nachkriegsgeschichte der Psychiatrie hat bisher wenig Interesse hervorgerufen. Insofern ist ein eigenes Projekt dem Verhältnis von Psychiatrie, Recht und Öffentlichkeit gewidmet, das **Dr. F. Steger** als Habilitationsprojekt verfolgt und unter besonderer Berücksichtigung der Wirkkraft medialer Repräsentationen eine neue Sicht auf die Geschichte der Psychiatrie nach 1945 eröffnet.

Contemporary History of Medicine as Cultural History

The history of medicine has to be understood as cultural history for two reasons: Medicine is embedded in a cultural context and medical cultures are to be interpreted as connectable constituents of symbolic cultural anthropology. Contemporary historic research on the history of medicine focuses upon the first half of the 20th century, especially upon the history of medicine during National Socialism. Child "euthanasia" and the history and ethics of human experimentation are topics of interest of recent international research, to which **Dr. F. Steger** contributed too. For there has been paid little interest to the post war history of psychiatry, an independent project is devoted to the relation between psychiatry, the law and the public, which **Dr. F. Steger** works on for habilitation. With particular respect to the effectiveness of medial representations, a new perspective on the history of psychiatry after 1945 is presented.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Ulrike Hoffmann-Richter, SUVA Versicherungsmedizin, Luzern, Schweiz

Prof. Dr. Imre Kondor, Collegium Budapest, Institute for Advanced Study, Budapest, Ungarn

Dr. Dieter Kuntz, United States Holocaust Memorial Museum, Washington, USA

Prof. Dr. Moshe Zuckermann, The Cohn Institute for the History and Philosophy of Science and Ideas and The Institute for German History, Tel Aviv University, Israel

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. F. Steger
Freistaat Bayern: Bayerischer Habilitationsförderpreis
PM/SM: 2003: 13.925 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. F. Steger mit Dr. Bettina von Jagow, LMU München
Münchner Universitätsgesellschaft e.V. und Andrea von Braun Stiftung
PM/ SM: 2003: 8.733 € (Dr. Florian Steger)

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Steger F (2002) Kultur: ein Netz von Bedeutungen. Analysen zur symbolischen Kulturanthropologie. Würzburg

Steger F (2003) Medien, Sucht und Kultur. Das Potential medialer Repräsentationen von Sucht für das Verständnis psychopathologischer Phänomene. Fundamenta Psychiatrica 17: 53-57

Steger F (2003) Von der Person zum isolierten Fall: Frank Schmökel in den Diskursen von Macht und Stigmatisierung. Psychiatrische Praxis 30: 389-394

Steger F (2003) Differenzerfahrung und Selbst. Wahrnehmungen von Suchterfahrungen in medialen Repräsentationen. Differenzerfahrung und Selbst. Bewußtsein und Wahrnehmung in Literatur und Geschichte des 20. Jahrhunderts, hrsg. von Steger F. und B. von Jagow. Heidelberg: 213-230

5. Medizinhistorische Museologie

Das Tätigkeitsfeld der „Medizinhistorischen Museologie" wurde im Berichtszeitraum von **Dr. M. M. Ruisinger** und **Dr. A. Ley** auf mehreren Ebenen ausgebaut. Die im Sommer 2001 eingeweihte „Medizinische Sammlung Erlangen" konnte durch Objektbestände aus dem Bereich des Universitätsklinikums erheblich erweitert werden. Durch die Mitarbeit im „Arbeitskreis Digitale Bildarchive" der FAU wurde es möglich, eine digitale Datenbank für die on-line-Recherche zu konzipieren. Ferner beteiligte sich der Lehrstuhl für Geschichte der Medizin an der Sonderausstellung „Appetithappen aus Erlanger Wissenschafts- und Techniksammlungen" (23.10.-30.11.2003) im Museumswinkel und an den dort durchgeführten Aktionen in der „Langen Nacht der Wissenschaften" (25.10.2003). **Dr. M. M. Ruisinger** ist Mitglied der Konzeptplanungsgruppe für die Dauerausstellung im „Museumswinkel Erlangen". Zu den übrigen Ausstellungsaktivitäten s. Anhang.

Medical Historical Museology

The field of activities in 'medical historical museology' has been further developed by **Dr. M. M. Ruisinger** and **Dr. A. Ley**. The Erlangen Historical Medical Collection, founded in Summer 2001, has been enriched by a number of objects from the Erlangen Clinicum. In close cooperation with the 'Arbeitskreis Digitale Bildarchive' of the FAU the outline for an on-line-database has been drawn. Furthermore, the Erlangen Historical Medical Collection took part in the exhibition "Appetithappen aus Erlanger Wissenschafts- und Techniksammlungen" (23.10.-30.11.2003) and the events in the "Lange Nacht der Wissenschaften" (25.10.2003). **Dr. M. M. Ruisinger** has been appointed member of the planning committee for the permanent exhibition in the projected "Museumswinkel". For the further exhibition activities see the appendix.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Priv.-Doz. Dr. Christoph Mörgeli, Medizinhistorisches Museum, Universität Zürich, Schweiz

Dr. Michael Geiges, Moulagensammlung, Universität Zürich, Schweiz

Priv.-Doz. Dr. Manfred Skopec, Medizinhistorisches Museum, Universität Wien, Österreich

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ley A und Ruisinger MM (2002) Gewissenlos Gewissenhaft. Menschenversuche im Konzentrationslager. In: Medizin und Gewissen. Wenn Würde ein Wert würde. Menschenrechte, Technologiefolgen, Gesundheitspolitik, hrsg. von S. Kolb u.a. Frankfurt am Main: 68-89

Ley A und Ruisinger MM (2003) Von Gebärhaus und Retortenbaby. 175 Jahre Frauenklinik Erlangen. Begleitband zur Ausstellung im Stadtmuseum Erlangen. Nürnberg

Ruisinger MM (2003) Der Pathologe als Sammler: Das „Museum pathologico-anatomicum" damals und heute. In: Inspirationen der Medizin durch Virchow. Erlangen (Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen, hrsg. im Auftrag der Sozietät von K.-H. Plattig, N.F., Bd. 9): 39-46

Forschungsschwerpunkte der Professur für Ethik in der Medizin

1. Aufklärung und Einwilligung

Das Recht auf Selbstbestimmung des Patienten in der modernen Medizin hat sich auf dem Hintergrund medizinischer und gesellschaftlicher Entwicklungen zu einem zentralen Thema der medizinethischen Forschung entwickelt. Ethische und klinische Fragen der Aufklärung und Einwilligung von Patienten werden exemplarisch anhand von Behandlungsentscheidungen in der Psychiatrie, Rheumatologie und Onkologie erforscht. Neue theoretische Konzepte werden zur Feststellung der Einwilligungsfähigkeit von psychisch kranken Patienten entwickelt und die praktische Umsetzung in empirischen Studien beforscht. Zur Erforschung des Aufklärungsgesprächs bei krebskranken Patienten werden unterschiedliche theoretische Konzepte der Patientenaufklärung und deren praktische Umsetzung miteinader verglichen. Zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Arzt und Patient wurden ärztliche Fortbildungen zum Themenfeld „Schlechte Nachrichen überbringen" (Breaking Bad News) entwickelt. Das Konzept wird gegenwärtig getestet und begleitend evaluiert.

Informed Consent

On the background of medical and societal developments the patients' right to self determination has become a central topic of reseach in medical ethics. Ethical and clinical questions of informed consent are investigated in research projects on the process of decision making in psychiatry, rheumatology and oncology. New theoretical concepts to determine the competence of mentally ill patients are developed and the implementation of these concepts is accompanied by empirical studies. With respect to the disclosure of information to patients with cancer different theoretical models and their implementation in clinical practice are compared. To improve the communication between patients and physicians a concept for postgraduate teaching sessions on breaking bad news has been developed and is currently tested and evaluated.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Institut für Gesundheitsethik, University of Maastricht, Niederlande

Center for Global Ethics, University of Birmingham, Großbritannien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Vollmann
European Commission (European Fifth Framework), FKZ: QLG6-CT-2001-00037, "Ethicists and Practitioners in Collaboration on Capacity (EPICC)"
PM/SM: 2002: 15.000 € 2003: 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Vollmann
ELAN, FKZ: M3-Vollmann 02.06.18.1, „Ethik und Kommunikation in der Medizin. Ein innovatives und internationales Lehrmodell mit integrierter Begleitforschung"
PM/SM: 2002: 10.000 € 2003: 20.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bauer A und Vollmann J (2002) Einwilligungsfähigkeit bei psychisch Kranken. Eine Übersicht empirischer Untersuchungen. Nervenarzt 73: 1031-1038

Vollmann J (2002) Ärztliche Beihilfe zum Suizid bei AIDS-Patienten in den USA. Eine qualitative Interview-Studie über professionelle Ethik und Praxis im Wandel. Ethik in der Medizin 14: 270-286

Vollmann J und Herrmann E (2002) Einstellungen von Psychiatern zur ärztlichen Beihilfe zum Suizid. Eine Übersicht empirischer Studien. Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie 70: 601-608

Schildmann J, Bauer A, Tilmann A und Vollmann J (2003) Aufklärung und Einwilligung zur Psychopharmakotherapie aus der Sicht schizophrener und depressiver Patienten. Eine empirische Untersuchung aus der klinischen Medizinethik. Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie 71: 265-270

Vollmann J, Bauer A, Danker-Hopfe H und Helmchen H (2003) Competence of mentally ill patients: A comparative study. Psychological Medicine 33: 1463-1471

2. Patientenverfügungen

Patientenverfügungen sind in Deutschland neue Instrumente zur Verdeutlichung des Patientenwillens für den Fall der Einwilligungsunfähigkeit. Einem großem Interesse und Zuspruch in der Öffentlichkeit steht eine bisher geringe Verwendungshäufigkeit in der medizinischen Praxis gegenüber. Bei Ärzten und Vertretern anderer Gesundheitsberufe haben Patientenverfügungen keinen hohen praktischen Stellenwert, so dass Patienten im Krankenhaus kaum über diese Möglichkeit informiert werden. In diesem empirischen Forschungsvorhaben werden mit Hilfe einer qualitativen Untersuchungsmethode (grounded theory) die Einstellungen und Werthaltungen von Patienten und Ärzten zu Patientenverfügungen in verschiedenen Bereichen der Medizin erhoben und analysiert.

Advance Directives / Living wills

In Germany, living wills are new instruments which enable patients to write down their treatment preferences in order to influence medical decision making in case they should become incompetent. Despite a widespread support of and public interest in living wills, they are rarely used in medical practice. Usually, physicians and other employees in the health care system do not consider living wills to be important and consequently, they rarely inform patients about living wills. This empirical study aims to explore the attitudes and ethical values of patients and physicians concerning living wills. We used a qualitative research method (grounded theory) and conducted interviews with patients and physicians in different medical fields.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. J. Vollmann
DFG, FKZ: Vo 625/4-1, „Patientenverfügungen bei der Einleitung intensivmedizinischer Maßnahmen bei chronisch Kranken in der Inneren Medizin."
PM/SM: 2002: 50.000 € 2003: 75.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Vollmann J. und Pfaff M. (2003) Patientenverfügungen: Theoretische Konzeption und praktische Bedeutung in den USA. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 128: 1494-1497

3. 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. In Erlangen entsteht mit dem Bereich "Klinische Ethik" ein neuer Forschungs- und Arbeitsschwerpunkt. Im Universitätsklinikum besteht 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.

Clinical Ethics

Ethical problems not only gain in importance in theory and research but also in daily medical practice, e.g. medical ethical questions at the end of life. 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 has been established. Concommitandly, 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.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

UK Clinical Ethics Network, The Ethox Centre, University of Oxford, Großbritannien

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Vollmann J (2002) Klinische Ethikkomitees: Zur aktuellen Entwicklung in deutschen Krankenhäusern. Medizin und Gewissen. Wenn Würde ein Wert würde. Menschenrechte, Technologiefolgen, Gesundheitspolitik, hrsg. von S. Kolb u.a., Frankfurt am Main, 276-287

Vollmann J und Weidtmann A (2003) Das Klinische Ethikkomitee des Erlanger Universitätsklinikums: Institutionalisierung-Arbeitsweise-Perspektiven. Ethik in der Medizin 15: 229-238

4. Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen

Unter den Rahmenbedingungen steigender Kosten und zunehmender Budgetierungen gewinnen Allokationsentscheidungen in der Medizin eine immer größere Bedeutung. Die Mittelaufwendungen stehen einerseits unter der Anforderung, ökonomischen Kriterien zu genügen, andererseits sollen sie auch ethisch fundiert sein. Das Gesundheitswesen soll „effizient" und „gerecht" sein. In einem laufenden, verbundübergreifenden Projekt des Förderschwerpunktes „Reha-Wissenschaften" des BMBF und VDR wurde das Verhältnis von ökonomischer Evaluation, ethischen Prinzipien der Verteilungsgerechtigkeit und Ressourcenallokation im Bereich der Rehabilitation untersucht. Neben konzeptionellen Arbeiten wurden Befragungen von Entscheidungsträgern der Rehabilitation sowie ein Expertenworkshop durchgeführt. Über dieses, auf das System der Rehabilitation ausgerichtete Projekt hinaus, standen philosophische Grundsatzfragen zur medizinischen Allokation im Zentrum dieses Forschungsschwerpunktes.

Justice in Public Health

Under the general conditions of rising costs and increasing budgeting, allocative decisions in health care gain more and more in importance. The expenses are supposed to satisfy economical criteria and at the same time they require an ethical foundation. The health care system has to be "efficient" as well as "just". In an ongoing, network spanning research project, supported by the research program "sciences of rehabilitation" of the BMBF and VDR, the relation between economical evaluation, ethical principles of distributional justice and resource allocation in the area of medical rehabilitation has been investigated. Beside conceptual work, interviews of decision makers in the system of rehabilitation has been carried out, and a workshop with experts of the field has been organised.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Rauprich, Prof. Dr. Dr. J. Vollmann
BMBF, FKZ: 01GD0120, „Effizienz und Gerechtigkeit im System der Rehabilitation. Das Verhältnis von ökonomischer Evaluation, ethischen Prinzipien und Ressourcenallokation"
PM/SM: 2002: 10.000 € 2003: 32.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Rauprich O (2003) Sollen Kinder eine privilegierte medizinische Versorgung bekommen? Zur Gerechtigkeit der Verteilung gesundheitlicher Ressourcen zwischen Kindern und Erwachsenen aus einer philosophisch-ethischen Sicht. Das Kind als Patient. Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille, hrsg. von Wiesemann C., Dörries A., Wolfslast G. und Simon A. Frankfurt a. Main, 131-150

Rauprich O (2003) Buchanan oder Rawls? Erwägen Wissen Ethik 14: 287-289

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 113.693 € 2003: 172.436 €

Andere Drittmittel

2002: 13.300 € 2003: 28.733 €

Dissertationen / Doctorate theses

Wittmann, G. Michael (Dr. med. dent.): Ernst Graser (1860-1929). Ein Erlanger Chirurgenleben zwischen Katheder und Operationssaal (2002)

Sommer, Alexandra (Dr. med.): Otto Goetze (1886-1955). Leben und Werk (2003)

Zapf, Manuela (Dr. med.): Friedrich Jamin (1872-1951). Leben und Werk unter der besonderen Berücksichtigung seiner Bedeutung für die Neurologie und Pädiatrie Erlangens in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (2003)

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

Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel
seit 2002 Prorektorin der FAU
Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt
Fachgutachterin der DFG
Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift „Medizinhistorisches Journal"
European Association for the History of Medicine and Health
Repräsentantin der Medizingeschichte im German National Committee der International Union of the History and Philosophy of Science (IUHPS)

Prof. Dr. Dr. J. Vollmann
Medical Ethics Committee der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Secretary)
Associate Member of The Hastings Center, New York
„Runder Tisch Pflege" des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend und des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung
Beirat der Zeitschrift: Ethik in der Medizin
Beirat der Akademie für Hospizarbeit und Palliativmedizin Nürnberg

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. Florian Steger, Bayerischer Habilitationsförderpreis 2003

Kongresse, überregionale Fortbildungsveranstaltungen und Sonderausstellungen / Meetings and national/international training courses and scientific exhibitions

„Gewissenlos – gewissenhaft. Menschenversuche im Konzentrationslager". Wanderausstellung des Instituts für Geschichte der Medizin in Zusammenarbeit mit dem Stadtmuseum Erlangen (Ley, Ruisinger). 01.08.-08.09.2002 Wilhelm-Fabry-Museum Hilden; 24.09.-25.10.2002 Stadtarchiv Bamberg; 22.01.-21.02.2003 Stadthaus Bonn; 25.04.-27.07.2003 Berliner Medizinhistorisches Museum der Charité; 09.10.-29.10.2003 Dom zu Magdeburg; 06.11.-05.12.2003 Evangelisches Bildungswerk Regensburg.
URL: www.gesch.med.uni-erlangen.de/gewissen

2. Internationaler Workshop des EU-Forschungsprojektes „Ethicists and Practitioners in Collaboration on Capacity (EPICC)". Erlangen, 5.-7.12.2002 (Vollmann)

„Wissen zwischen Brücken und Brüchen. Der Umgang mit Krankheit und Gesundheit in kulturellen Kontexten von der Spätantike bis zur Reformation" – Internationales Rundgespräch, Erlangen, 13.-14.12.2002, gemeinsam mit GK 516 „Kulturtransfer im europäischen Mittelalter" (Steger, zus. mit Jankrift, Münster)

„Schmerz und Angst – Zu methodologischen Beziehungen von Phänomenologie und Physiologie". Interdisziplinärer Workshop zusammen mit dem Institut für Wissenschaftstheorie und Wissenschaftsgeschichte, Erlangen, 13.-14.6.2003 (Stahnisch, zus. mit Kötter, IIWW)

Tagung „Medizin – Ethik – Recht". In Kooperation mit der Ev. Akademie Tutzing. Erlangen, 11.-13.7.2003 (Vollmann)

„Ethik nach Prinzip? – Prinzipienorientierte Ansätze in der biomedizinischen Ethik". Interdisziplinäres Kolloquium, Erlangen, 22.-23.7.2003 (Rauprich, Steger)

„Von Gebärhaus und Retortenbaby. 175 Jahre Frauenklinik Erlangen". Ausstellung mit Begleitprogramm, zus. mit der Universitäts-Frauenklinik und dem Stadtmuseum, Erlangen, 26.3.-27.7.2003 (Ruisinger, Ley). URL: www.175JahreFrauenklinik.de

„Transdisziplinarität und Methode? Repräsentationen von Medizin und Ethik in Literatur und Kunst der Moderne". Tagung, München, 15.-17.9.2003 (Steger, zus. mit von Jagow, München)

„Medizin, Naturwissenschaft und Technik – als Kunst betrachtet". Nachwuchstagung des Driburger Kreises vom 24.-26.9.2003 an der TU Bergakademie Freiberg (Stahnisch, zus. mit Osten, Stuttgart, und Krüger, Freiberg)

„Breaking bad news" – Eine Fortbildungsveranstaltung zum Aufklärungsgespräch. In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Kommunikation und Interaktion. Berlin 24.-25.10.2003 (Schildmann, Vollmann)

Einführung in die Klinische Medizinethik „Ethik - Recht - Klinische Praxis". In Kooperation mit der Akademie für ärztliche Fortbildung der Bayerischen Landesärztekammer und dem Ärztlichen Kreisverband Erlangen, Erlangen. 28.10.03: Grundlagen der Klinischen Medizinethik; 25.11.03: Entscheidungen am Lebensende (Vollmann, Wernstedt)

„Augen-Blicke aus Sammlungen der Medizinischen Fakultät". Modul zur Ausstellung: „Appetithappen aus Erlanger Wissenschafts- und Techniksammlungen", 23.10.-30.11.2003, Museumswinkel Erlangen (Ruisinger)

„Anatomie, Körper, Geschlechterdifferenz. Medizinhistorische Perspektiven von der Antike bis heute". Internationale Fachtagung, 29.11.2003, Erlangen (Stahnisch, Steger)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Regelmäßige öffentliche Abendvorträge im Rahmen der „Medizinhistorischen Vortragsreihe"

Universitäts-Ringvorlesung „Medizin und Ethik", WS 2002/2003

Ethiktage des Klinischen Ethikkomitees, Universitätsklinikum Erlangen, 27.11.2002, 26.11.2003

Pathologisch-Anatomisches Institut
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Institute of Anatomical Pathology
Chair of General Pathology and Anatomical Pathology

Krankenhausstraße 8-10, 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 Thomas Kirchner
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22286
Fax: ++49 (0)9131 / 85-24745
E-Mail: thomas.kirchner@patho.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kirchner, Thomas *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. med.	thomas.kirchner@patho.imed.uni-erlangen.de	-22286
Amann, Kerstin	Prof. Dr. med.	kerstin.amann@patho.imed.uni-erlangen.de	-22291
Brabletz, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.brabletz@patho.imed.uni-erlangen.de	-22856
Niedobitek, Gerald	Prof. Dr. med.	gerald.niedobitek@patho.imed.uni-erlangen.de	-22288
Papadopoulos, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.papadopoulos@patho.imed.uni-erlangen.de	-23426
Aigner, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	thomas.aigner@patho.imed.uni-erlangen.de	-22857
Faller, Gerhard	Priv.-Doz. Dr. med.	gerhard.faller@patho.imed.uni-erlangen.de	-22524
Jung, Andreas	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	andreas.jung@patho.imed.uni-erlangen.de	-22610

Forschungsschwerpunkte

- Immun- und Entzündungspathologie
- Tumorpathologie
- Knorpelforschung
- Nieren- und Gefäßpathologie
- Klinische Pathologie

Research Focus

- Pathology of immune reaction and inflammation
- Pathology of tumors
- Cartilage research
- Renal and vascular pathology
- Clinical pathology

1. Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktion

In diesem Schwerpunkt werden die Wechselwirkung zwischen Infektion und B-Zell-Differenzierung bei der primären und persistierenden EBV-Infektion (**Prof. Dr. G. Niedobitek**), die Immunreaktion sowie die molekularen Grundlagen von Atrophie und Transdifferenzierung bei der chronischen Gastritis (**Dr. A. Dimmler, Priv.-Doz. Dr. G. Faller, Prof. Dr. T. Kirchner**) und Prozesse der Wundheilung (**Prof. Dr. K. Amann**) untersucht. Zudem gibt es Kooperationsprojekte zu infektiösen Pathogenesefaktoren bei der Arteriosklerose (**Dr. D. Neureiter**) und zur Keimzentrumsreaktion beim Lupus erythematodes (**Dr. I. Baumann**). Die Projekte werden in den Forschungsverbünden des SFB 466 „Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" und des IZKF durchgeführt.

Pathology of immune reaction and inflammation

Interactions between the infection and the differentiation of B cells in primary and persistent EBV infection (**Prof. Dr. G. Niedobitek**), the immune reaction and the molecular basis of atrophy and transdifferentiation in chronic gastritis (**Dr. A. Dimmler, Priv.-Doz. Dr. G. Faller, Prof. Dr. T. Kirchner**), and the molecular regulation of wound healing (**Prof. Dr. K. Amann**) are topics of the research focus. Additionally infectious pathogenic factors of arteriosclerosis (**Dr. D. Neureiter**) and the germinal center reaction in lupus erythematodes (**Dr. I. Baumann**) are studied within scientific cooperations. The projects are parts of the DFG Project Center Grant 466 "Immuneproliferation and immune deficiency" and the Interdisciplinary Center for Clinical Research of the Medical Faculty.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. L.S. Young, Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, Großbritannien

Dr. E. Brachtel, Dr.B.Z.Pilch, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Niedobitek
DFG, SFB 466, Teilprojekt C10: „Epstein-Barr Virus (EBV) und B-Zell-Differenzierung: Genotyp und Phänotyp Virus-infizierter B-Lymphozyten in primärer und persistierender EBV-Infektion"
PM: 2002: 30.290 €
SM: 18.096 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr.G. Faller, Prof. Dr. T. Kirchner
BMBF, IZKF, Teilprojekt A5:„Untersuchungen zu antigastralen Autoimmunreaktionen bei der Helicobacter pylori Gastritis"
PM: 2002: 49.219 €
SM: 18.406 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr.G. Faller, Prof. Dr. T. Kirchner
BMBF, IZKF, Teilprojekt A5: „Molekulare und morphogenetische Grundlagen von Atrophie und Metaplasie bei der chronischen Gastritis"
PM: 2002: 15.184 € 2003: 61.951 €
SM: 3.750 € 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.G. Niedobitek
GRK 592 "Charakterisierung phänotypisch unreifer Lymphozyten in peripheren lymphatischen Geweben des Menschen"
PM: 2002: 2003: 5.488 €
SM: 2.664 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Niedobitek
DFG, FKZ: NI 312/3-1 "Epstein-Barr Virus-Infektion in vivo: Primärinfektion, Persistenz und Replikation"
PM: 2002: 2003: 8.956 €
SM: 400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Papadopoulos
BMBF, IZKF, Teilprojekt B20: „Immunmodulierende Funktionen alveolärer Typ II-Zellen"
PM: 2002: 11.044 € 2003: 6.105 €
SM: 3.702 € 1.989 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau, Prof. Dr. K. Amann
Wilhelm-Sander Stiftung: „Therapeutische Beeinflussung der Aktivität der TGFß Isoformen und VEGF zur in-vivo-Modulation entzündlicher Wundheilungsstörungen transplantierter Gewebe im vorbestrahlten Lager"
PM/SM: 2002: 53.335 € 2003: 53.335 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau, Prof. Dr. G. Grabenbauer, Prof. Dr. K. Amann
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung: „Vergleichende Erfassung der kapillären Perfusion und morphologischen Vaskularisation nach Weichgewebetransplantation"
PM/SM: 2002: 11.767 € 2003: 11.766 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Baumann I, Kolowos W, Volll RE, Manger B, Gaipl U, Neuhuber WL, Kirchner Th, Kalden JR, Herrmann M (2002) Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 46: 191-201

Faller G, Keller KM, Claeys D, Buderus S, Kühlwein D, Reiche N, Kirchner T (2002) Prevalence and Specificity of Antigastric Autoantibodies in *Helicobacter pylori* Infected Children and Adolescents. J Pediatr 140: 68–74

Fleischmann J, Kremmer E, Greenspan JS, Grässer FA, Niedobitek G (2002) Expression of viral and human dUTPase in Epstein-Barr virus-associated diseases. Journal of Medical Virology 68: 568-573

Herrmann K, Frangou P, Middeldorp J, Niedobitek G (2002). Epstein-Barr virus replication in tongue epithelial cells. Journal of General Virology 83: 2995-2998

Kunstmann E, Hardt C, Treitz H, Suerbaum S, Faller G, Peitz U, Schmiegel W, Epplen J (2002) Lack of Association of HLA-class II genes with *Helicobacter pylori* infection in the European population. Eur J Gastroenterol Hepatol 14: 49–53

Lührs H, Papadopoulos T, Schmidt HH, Menzel T (2002) Type I nitric oxide synthase in the human lung is predominantly expressed in capillary endothelial cells. Respir Physiol 129: 367-374

Meru N, Jung A, Baumann I, Niedobitek G (2002) Expression of the recombination activating genes in extrafollicular lymphocytes but no apparent re-induction in germinal centre reactions in human tonsils. Blood 99: 531-537

Odenbreit S, G. Faller R, Haas (2002) Role of the AlpAB proteins and LPS in adhesion of Helicobacter pylori to human gastric tissue. Int J Med Micobiol 292: 247–256

Reiche N, Jung A, Brabletz T, Kirchner T, Faller G (2002) Generation and Characterisation of human monoclonal scFv antibodies against Helicobacter pylori. Infection and Immunity 70: 4158–4164

Schoof E, von der Hardt K, Kandler MA, Abendroth F, Papadopoulos T, Rascher W, Dotsch J (2002) Aerosolized perfluorocarbon reduces adhesion molecule gene expression and neutrophil sequestration in acute respiratory distress. Eur J Pharmacol 457: 195-200

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Grabenbauer GG, Amann K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Rödel F (2002) Transforming growth factor b1 and b2 (TGFbeta(2) / TGFbeta(2)) profile changes in previously irradiated free flap beds. Head Neck 24: 33-41

Dimmler A, Brabletz T, Hlubek F, Häfner M, Kirchner T, Faller G (2003) Transcription of Sonic hedgehog, a potential factor for gastric morphogenesis and gastric mucosa maintenance, is upregulated in acidic conditions. Lab Invest 83: 1829-1837

Gaipl US, Beyer TD, Baumann I, Voll RE, Stach CM, Heyder P, Kalden JR, Manfredi A, Herrmann M (2003) Exposure of anionic phospholipids serves as anti-inflammatory and immunosuppressive signal-implications for antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. Immunobiology 207(1): 73-81

Malfertheiner P, Kirchner T, Kist M, Leodolter A, Peitz U, Strobel S, Bohuschke M, Gatz G; GYK Advanced Gastric Ulcer Study Group (2003) Helicobacter pylori eradication and gastric ulcer healing-comparison of three pantoprazole-based triple therapies. Aliment Pharmacol Ther. 17: 1125-35

Neureiter D, Heuschmann P, Stintzing S, Kolominsky-Rabas P, Barbera L, Jung A, Ocker M, Maass M, Faller G, Kirchner T (2003) Detection of Chlamydia pneumoniae but not of Helicobacter pylori in symptomatic atherosclerotic carotids associated with enhanced serum antibodies, inflammation and apoptosis rate. Atherosclerosis. 168: 153-62

Pantel K, Faller G, Haas R (2003) Colonization of C57BL/6J and BALB/c wild-type and knockout mice with Helicobacter pylori: effect of vaccination and implications for innate and acquired immunity. Infection and Immunity 71: 794–800

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rodel F, Amann K, Radespiel-Troger M, Grabenbauer GG (2003) Transforming growth factor-beta receptor-II up-regulation during wound healing in previously irradiated graft beds in vivo. Wound Repair Regen 11: 297-305

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rodel F, Amann K, Radespiel-Troger M, Grabenbauer GG (2003) Improved free vascular graft survival in an irradiated surgical site following topical application of rVEGF. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 803-812

2. Tumorpathologie

Forschungsprojekte zur molekularen Regulation der Morphogenese, Invasion und Progression des kolorektalen Karzinoms (**Prof. Dr. T. Brabletz, Priv.-Doz. Dr. A. Jung, Prof. Dr. T. Kirchner**) stehen im Zentrum des Schwerpunkts Tumorpathologie und sind Teil eines Erlanger Forschungsverbundes im CancerNet des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN). Ein zweites Hauptthema der Tumorforschnug hat einen engen Bezug zum Schwerpunkt „Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktion" und umfasst Untersuchungen zu virusassoziierten Tumoren, insbesondere bei EBV-Infektion (**Prof. Dr. G. Niedobitek**). Biologische Grundlagen und prognostische Parameter von Knorpeltumoren werden in Verbindung mit dem Institutsschwerpunkt „Knorpelforschung" analysiert (**Priv.-Doz. Dr. T. Aigner, Prof. Dr. T. Kirchner**). In BMBF-geförderten Kompetenznetzwerk „Pädiatrische Onkologie und Hämatologie" sowie in Kooperation mit einem von der Deutschen Kinderkrebsstiftung unterstützten diagnostischen Referenzzentrum für das Knochenmarksversagen im Kindesalter (Leitung: **Dr. I. Baumann**) erfolgen Analysen zu myelodysplastischen Syndromen und zum kongenitalen Knochenmarksversagen. In wissenschaftlichen Kooperationen werden zudem molekulare Grundlagen von Lungenkarzinomen (**Prof. Dr. T. Papadopoulos**) und tumorimmunologische Aspekte bei Hepatomen (**Dr. D. Neureiter**) analysiert.

Pathology of tumors

Studies on the molecular regulation of morphogenesis, invasion and progression in colorectal cancer (**Prof. Dr. T. Brabletz, Priv.-Doz. Dr. A. Jung, Prof. Dr. T. Kirchner**) are the main topic of the research focus "Pathology of tumors". These studies contribute to the local research center "Colorectal cancer", which is part of the CancerNet within the National Genome Project in Germany. A second topic of tumor research is related to the focus "Pathology of the immune reaction and inflammation" and concerns virus-associated tumors, especially in EBV infection (**Prof. Dr. G. Niedobitek**). The biology and prognostic parameters of cartilage tumors are investigated in association with the Institute´s focus on cartilage research (**Priv.-Doz. Dr. T. Aigner, Prof. Dr. T. Kirchner**). Myelodysplastic syndromes and congenital bone marrow failures (**Dr. I. Baumann, Priv.-Doz. Dr. A. Jung, Prof. Dr. G. Niedobitek**) are analysed as part of the Competence Network for Pediatric Oncology and Hematology in Germany and in relation to the Institute´s diagnostic reference center for bone marrow failure in childhoood (Head: **Dr. I. Baumann**), which is supported by the German Foundation for Cancer in Childhood. In addition, the molecular basis of lung cancer (**Prof. Dr. T. Papadopoulos**) and aspects of tumor immunology of experimental hepatomas (**Dr. D. Neureiter**) are studied within scientic cooperations.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Mariann Bienz, MRC Laboratory, University of Cambridge, England

Dr.Jean-Noel, Freund, INSERM, Strasbourg, Frankreich

Dr.Inke Näthke, School of Life Sciences, University of Dundee, Dundee Scottland, Schottland

Dr. Richard Palmqvist, Department of Biomedical Sciences, Pathology.Umeå University, Schweden

Prof. Dr. K.K. Unni, Dr. C.E. Inwards, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Rochester, Minnesota, USA

Dr.Fyodor Urnov, Sangamo Biosciences Inc., Richmond, CA/USA

Prof. Dr. S.W. Weiss, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA

Förderung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. T. Brabletz, Dr. A. Jung, Prof. Dr. T. Kirchner
BMBF, Nationales Genomforschungsnetz, FKZ: DLR 01GS0102, Teilprojekt 2, „Expressions-Profiling und genetische Analysen kolorektaler Karzinome in Abhängigkeit des Tumortyps und des zonalen neoplastischen Patternings"
PM: 2002: 96.747 € 2003: 98.198 €
SM: 43.467 € 45.918 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. T. Brabletz, Prof. Dr. T. Papadopoulos, Prof. Dr. T. Kirchner
BMBF, Nationales Genomforschungsnetz, FKZ: DLR 01GS0102, „Zentrale Einrichtung: Gewebearchivierung und Mikrodissektion"
PM: 2002: 40.818 € 2003: 41.430 €
SM: 10.204 € 10.204 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. T. Brabletz, Prof. Dr. T. Kirchner
DFG, FKZ: Nr. BR1399/4-1, „Die Rolle des Onkoproteins ß-Catenin bei der Invasion und Metastasierung kolorektaler Karzinome".
PM: 2002: 2003: 68.767 €
SM: 11.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. T. Brabletz
Dr.Mildred Scheel Stiftung, Schwerpunktprogramm „Zelladhäsion, Migration, Invasion: Molekulare Grundlagen und klinische Bedeutung bei Tumorprogression und Metastasierung" FKZ: 10-2029-Brl, „Die Rolle des Tumorenvironments in der malignen Progression kolorektaler Karzinome"
PM: 2002: 2003: 33.200 €
SM: 8.660 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. A. Jung, Priv.-Doz. Dr. T. Brabletz, Prof. Dr. T. Kirchner
Wilhelm Sander Stiftung, FKZ: 99.065.1, „Regulation und Funktion der nukleären ß-Catenin-Expression in kolorektalen Neoplasien mit APC-Mutation"
PM: 2002: 47.038 €
SM: 6.284 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Jung, Prof. Dr. T. Kirchner
Wilhelm Sander Stiftung, FKZ:99.065.2: „Bedeutung nukleärer ß-Catenin/LEF-1 und ß-Catenin/TCF-4 Komplexe für die Progression kolorektaler Adenokarzinome"
PM: 2002: 19.367 € 2003: 58.099 €
SM: 5.000 € 15.500 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. T. Aigner, Prof Dr. T. Kirchner
Wilhelm Sander Stiftung, FKZ: 96.050.2, „Chondrogene Tumoren: Biochemie und Zellbiologie - differentialdiagnostische und prognostische Bedeutung"

PM:	2002: 27.704 €	2003: 14.127 €
SM:	6.017 €	1.640 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. I. Baumann
Deutsche Kinderkrebsstiftung, FKZ:2000.05: „Referenzpathologische Untersuchung von kongenitalen und nicht-kongenitalen Knochenmarksversagen des Kindesalters"

PM:	2002: 21.816 €	2003: 489 €
SM:	224 €	

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. I. Baumann, Dr. A. Jung, Prof. Dr. G. Niedobitek
BMBF, Kompetenznetzwerk Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, DLR 01 GI9962, „Klonalitätsanalyse von low grade myelodysplastischen Syndromen, juvenilen myelomonozytären Leukämien und kongenitalem Knochemarksversagen (Kostmann-Syndrom, Fanconi-Anämie., Shwachman-Syndrom und Blackfan Diamond-Anämie)"

PM:	2002: 14.740 €	2003: 6.691 €
SM:	3.838 €	2.011 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. S. Zopf, Dr. D. Neureiter
ELAN-Fonds, „Einfluß von Inhibitoren der DNA-Methyltransferase und der Histondeacetylase auf das Differenzierungspotential humaner Pankreas-Karzinomzellen *in vivtro* und *in vivo*"

PM/SM:		2003: 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr.G. Niedobitek
Wilhelm-Sander Stiftung, FKZ: 2001.015.1 und 2001.15.2: „Zytokine und Chemokine in der Pathogenese von Epstein-Barr Virus-assoziierten Tumoren"

PM:	2002: 29.016 €	2003: 36.845 €
SM:	7.880 €	22.596 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Aigner T, Muller S, Neureiter D, Illstrup DM, Kirchner T, Bjornsson J (2002) Prognostic relevance of cell biologic and biochemical features in conventional chondrosarcomas. Cancer 94: 2273-2281

Baumann I, Scheid C, Santibanez Koref M, Swindell R, Stern P, Testa NG (2002) Autologous lymphocytes inhibit hemopoiesis in long-term culture in patients with myelodysplastic syndrome. Exp Hematol 30: 405-11

Fedorov LM, Tyrsin OY, Papadopoulos T, Camarero G, Götz R, Rapp UR (2002) Bcl-2 determines susceptibility to induction of lung cancer by oncogenic Caf. Cancer Res 62: 6297-6303

Jung A, Ruckert S, Frank P, Brabletz T, Kirchner T (2002) 7-deaza-2´-deoxyguanosine allows PCR and sequencing reactions from CpG-islands. Molec Pathol 55: 55-57

Niedobitek G, Päzolt D, Teichmann M, Devergne O (2002) Frequent expression of the Epstein-Barr virus (EBV)-induced gene, EBI3, an IL-12 p40-related cytokine, in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Journal of Pathology 198: 310-316

Reiss C, Niedobitek G, Hör S, Lisner R, Friedrich U, Bodemer W, Biesinger B (2002) Peripheral T-cell lymphoma in herpesvirus saimiri infected tamarins: tumor cell lines reveal subgroup-specific differences. Virology 294: 31-46

Ruckert S, Hiendlmeyer E, Brückl W, Oswald U, Beyser K, Dietmaier W, Haynl A, Rüschoff J, Brabletz T, Kirchner T, Jung A (2002) TCF-4 frameshift mutations occur frequently in human MSI-H colorectal carcinomas but do not contribute to carcinogenesis. Cancer Res 62: 3009-13

Schörle CM, Inwards C, Unni KK, Kirchner T, Aigner T (2002) Charakterisierung und Differenzierung von Chondroblastomen und Chondromyxoidfibromen – Präsenz und Expression der Kollagentypen I und II. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete 140: 208-213

Schörle CM, Unni KK, Aigner T (2002) Neoplastische Chondroneogenese als Charakteristikum mesenchymaler Chondrosarkome. Der Orthopäde 31: 544-550

Sterner-Kock A, Thorey JS, Koli K, Wempe F, Otte J, Bangsow T, Kuhlmeier K, Kirchner T, Jin S, Keski-Oja J, von Melcher H (2002) Disruption of the gene encoding the latent transforming growth facztor-beta binding protein 4 (LTBP-4) causes abnormal lung development, cardiomyopathy, and colorectal cancer. Genes Dev 16: 2264-73

Zettl A, Lee SS, Rudiger T, Starostik P, Marino M, Kirchner T, Ott M, Müller-Hermelink HK, Ott G (2002) Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders in angloimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Am J Clin Pathol 117: 368-79

Fedorov LM, Papadopoulos T, Tyrsin OY, Twardzik T, Götz R, Rapp UR (2003) Loss of p53 in craf-induced transgenic lung adenoma leads to tumor acceleration and phenotypic switch. Cancer Res 63: 2268-2277

Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR (2003) A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia 17(2): 277-82

Herrmann K, Niedobitek G (2003) Lack of evidence for an association of Epstein-Barr virus infection with breast carcinoma. Breast Cancer Research 5: R13-R17

Junying J, Herrmann K, Davies G, Lissauer D, Bell A, Timms J, Reynolds GM, Hubscher SG, Young LS, Niedobitek G, Murray PG (2003) Absence of Epstein-Barr Virus DNA in the tumor cells of European hepatocellular carcinoma. Virology 306: 236-243

Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, Locatelli F, Hasle H, Schultz KR, Stary J, Schmitt-Graeff A, Fischer A, Harbott J, Chessells JM, Hann I, Fenu S, Cantu Rajnoldi A, Kerndrup G, Van Wering E, Rogge T, Noellke P, Niemeyer CM (2003) Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 cases with particular reference to monosomy 7. Blood. 102(6): 1997-2003

Rosin-Arbesfeld R, Cliffe A, Brabletz T, Bienz M (2003) The nuclear export function of the APC tumour suppressor determines the transcriptional activity of beta-catenin. EMBO Journal 22: 1773-7

Siegler G, Kremmer E, Gonnella R, Niedobitek G (2003) Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein (LMP) 1 and TNF receptor-associated factors (TRAF): co-localisation of LMP1 and TRAF1 in EBV-associated lymphoproliferations in vivo. Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology 56: 156-161

Tartaglia M, Niemeyer, Fragale CM, Song A, Büchner X, Jung J, Hahlen A, Hasle K, Licht H, Gelb JD (2003) Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Nat Genet 34: 148-150

Wissniowski TT, Hansler J, Neureiter D, Frieser M, Schaber S, Esslinger B, Voll R, Strobel D, Hahn EG, Schuppan D, Wissniowski TT, Hunsler J (2003) Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. Cancer Res 63: 6496-6500

Wong NACS, Herbst H, Herrmann K, Kirchner T, Krajewski AS, Moorghen M, Niedobitek F, Rooney N, Shepherd NA, Niedobitek G (2003) Epstein-Barr virus infection in colorectal neoplasms associated with inflammatory bowel disease: detection of the virus in lymphomas but not in adenocarcinomas. Journal of Pathology 201: 312-318

Yedibela S, Reck T, Niedobitek G, Gramatzki M, Repp R, Hohenberger W, Ott R (2003) Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of Epstein-Barr virus-induced intrahepatic lymphoproliferative disorder following liver transplantation. Transplantation International 16: 197-201

3. Knorpelforschung

Der Schwerpunkt Knorpelforschung befasst sich insbesondere mit der Pathogenese der Osteoarthrose. Er ist Bestandteil eines Forschungsverbundes zwischen Industrie (Aventis) und universitär-klinischen Einrichtungen, der als Leitprojektverbund „Osteoarthrose" im Rahmen der Förderinitiative „Molekulare Medizin" vom BMBF gefördert und von Herrn **Priv.-Doz. Dr. T. Aigner** für den universitär-klinischen Bereich koordiniert wird. Im Themenschwerpunkt „Osteoarthrose" des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung besteht eine enge Kooperation mit anderen Knorpelforschungsgruppen in Erlangen.

Cartilage research

The focus on cartilage research concerns studies on the pathogenesis of osteoarthritis. It is part of a joint venture of a pharmaceutical company (Aventis) and academic institutions, which is coordinated by **Priv.-Doz. Dr. T. 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 Interdiciplinary Center of Clinical Research in Erlangen.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. L. Sandell, PhD, Washington University School of Medicine, Department of Orthopaedics St. Louis Missouri, USA

Prof. Dr. M. B. Goldring, PhD, Harvard Institutes of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Prof. Dr. K. Kuettner, PhD, Rush-Presbytarian-St. Lukes Medical Center, Department of Biochemistry Chicago, Illinois, USA

Prof. Dr. R. Poole, PhD Shriners Hospital, McGill University, Joint Disease Laboratory
Montreal, Kanada

Prof. Dr. D. Heinegard, MD, Prof. Dr. S. Lohmander, PhD, Department of Cell and Molecular Biology, University of Lund, Schweden

Förderung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. T. Aigner
BMBF-Leitprojektverbund „Osteoarthrose"

PM:	2002: 398.360 €	2003: 433.835 €
SM:	86.692 €	94.855 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. T. Aigner
Aventis, FKZ: 01GG9823/8, Unterauftrag: Leitprojektverbund „Osteoarthrose"

PM:	2002: 82.235 €	2003: 16.139 €
SM:	31.802 €	52.448 €
IM 7.666 €		

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. T. Aigner
BMBF, IZKF, Teilprojekt D4, „Intrazelluläre anti-anabole Signalvermittlung von Interleukin-1 in normalen und osteoarthrotischen humanen Gelenkchondrozyten" (1999-2000); „Etablierung und Charakterisierung in osteoarthrotischen Chondrozyten differentiell exprimierter Gene – Charakterisierung des osteoarthrotischen Chondrozytenphänotypes in vivo und in vitro" (2001)

PM:	2002: 35.291 €	2003: 13.685 €
SM:	6.922 €	3.494 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Aigner T, Hambach L, Söder S, Schlotzer-Schrehardt U, Pöschl E (2002) The C5 domain of Col6A3 is cleaved off from the Col6 fibrils immediately after secretion. Biochem Biophys Res Commun 290: 743-748

Bau B, Gebhard PM, Haag J, Knorr T, Bartnik E, and Aigner T (2002) Relative mRNA expression profiling of "collagenases" and "aggrecanases" in human articular chondrocytes in vivo and in vitro. Arthritis and Rheumatism 4: 2648-2657

Bau B, Haag J, Schmid E, Kaiser M, Gebhard PM, and Aigner T (2002) BMP-mediating receptor-associated Smads as well as common Smad are expressed in human articular chondrocytes but not up- or downregulated in osteoarthritic cartilage. J Bone Min Res 17: 2141-2150

Lasczkowski GE, Aigner T, Gamerdinger U, Weiler G, Bratzke H (2002) Visualization of postmortem chondrocyte damage by vital staining and confocal laser scanning 3D microscopy. J Forensic Sci 47: 663-666

Merklein F, Dimmler A, Steinert A, Schutze N, Noth U, Papadopoulos T, Eulert J, Thull R, Hendrich C (2002) Standardized testing of skeletal implant surfaces with an osteoblast cell culture system. IV. Specific gene expression during differentiation. Biomed Tech (Berl) 47: 26-31

Oehler S, Neureiter D, Meyer-Scholten C, Aigner T (2002) Subtyping of osteoarthritic synoviopathy. Clin Exp Rheumatol 20: 633-640

Oehler S, Neureiter D, Meyer-Scholten C, Aigner T (2002) Subtyping of osteoarthritic synoviopathy. Clin Exp Rheumatol 20: 633-640

Spraul CW, Jakobczyk-Zmija MJ, Aigner T, Lang GK (2002) Posterior fibrous pseudometaplasia of lens epithelial cells in phacic eyes filled with silicone oil. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 829-834

Weber M, Steinert A, Jork A, Dimmler A, Thurmer F, Schutze N, Hendrich C, Zimmerman U (2002) Formation of cartilage matrix proteins by BMP-transfected murine mesenchymal stem cells encapsulated in a novel class of alginates. Biomaterials 23: 2003-2013

Aigner T, Gebhard PM, Schmid E, Bau B, Harley V, Pöschl E (2003) Sox 9 expression does not correlate with type II collagen expression in adult articular chondrocytes. Matrix Biol 22: 363-372

Fan Z, Chubinskaya S, Rueger D, Bau B, Haag J, Aigner T (2003) Regulation of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic adult human articular chondrocytes by osteogenic protein-1. Clin Exp Rheumatol 22: 103-106

Finger F, Schörle CM, Zien A, Gebhard PM, Goldring MB, Aigner T (2003) Molecular phenotyping of human chondrocyte cell lines T/C-28a2, T/C-28a4, C-28/I2. Arthritis and Rheumatism 48: 3395-3403

Gebhard PM, Gehrsitz A, Bau B, Söder S, Eger W, and Aigner T (2003) Quantification of expression levels of cellular differentiation markers does not support a general shift in the cellular phenotype of osteoarthritic chondrocytes. Journal of Orthopaedic Research 21: 96-101

Gelse K, Söder S, Eger W, Diemtar T, and Aigner T (2003) Osteophyte development - Molecular characterization of differentiation stages. Osteoarthritits Cartilage 11(2): 141-148

Gelse K, von der Mark K, Aigner T, Park J, Schneider H (2003) Articular cartilage repair by gene therapy using growth factor-producing mesenchymal cells. Arthritis and Rheumatism 48: 430-441

Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R (2003) Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint: a prospective, comparative trial. J Bone Joint Surg Am 85-A: 185-192

Kassner A, Hansen U, Miosge N, Reinhardt DP, Aigner T, Bruckner-Tuderman L, Bruckner P, Grassel S (2003) Discrete integration of collagen XVI into tissue-specific collagen fibrils or beaded microfibrils. Matrix Biol 22: 131-143

Knorr T, Obermayr F, Bartnik E, Zien A, AignerT (2003) YKL-39 (Chitinase 3-like protein 2), but not YKL-40 (Chitinase 3-like protein 1) is upregulated in osteoarthritic chondrocytes Ann Rheum Dis 62: 995-998

Steinert A, Weber M, Dimmler A, Julius C, Schutze N, Noth U, Cramer H, Eulert J, Zimmermann U, Hendrich C (2003) Chondrogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells encapsulated in ultrahigh-viscosity alginate. J Orthop Res 21: 1090-1097

Stremme S, Duerr S, Bau B, Schmid E, Aigner T (2003) MMP-8 is only a minor gene product of human adult articular chondrocytes of the knee. Clin Exp Rheum 21: 205-209

4. Nieren- und Gefäßpathologie

Im Schwerpunkt „Nieren- und Gefässpathologie" werden pathogenetische Wechselwirkungen zwischen den Erkrankungen der Niere und der Gefässe einschliesslich des Herzens untersucht. Die Studien zeichnen sich durch eine starke methodische Kompetenz im Bereich der Morphometrie aus. Der Schwerpunkt konnte durch die Einrichtung einer C3-Professur für Nephropathologie (**Prof. Dr. K. Amann**) im Zusammenhang mit der Etablierung des SFB 423 „Nierenschäden: Pathogenese und Regeneration" entwickelt werden. Die Projekte des Schwerpunkts sind inzwischen über den SFB 423 hinaus erfolgreich in mehrere Forschungsverbünde der Medizinischen Fakultät integriert.

Renal and vascular pathology

The pathogenic interactions between diseases of the kidney and the vascular system including the heart are studied within the research focus "Renal and vascular pathology". The studies exhibit a strong methodological competence in morphometric analyses. The research focus started by the establishment of a professorship for nephropathology (**Prof. Dr. K. Amann**), which was necessary for the infrastructure of the DFG Project Center Grant 423 "Renal damage: pathogenesis and reparation". Meanwhile, projects of the research focus are integrated not only in the DFG Project Center Grant, but also in other centers of research of the Medical Faculty.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Priv.-Doz. Dr. M. Barton, Kardiologie, Universität Zürich, Schweiz

Prof. Dr. B. Iversen, Haukeland Hospital, Bergen, Norwegen

Prof. Dr. S. Rostand, Nephrology, Univ. of Alabama, Birmingham, USA

Dr. P. Hamar, Semmelweis Universität für Medizinische Wissenschaften, Pathophysiologisches Institut, Budapest, Ungarn

Dr. R. Goldschmeding, Dept. of Pathology , University of Utrecht, Holland

Förderung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Amann
DFG, SFB 423, Teilprojekt B8: „Mesangiolyse: Histopathogenese, Mechanismen und Relevanz bei glomerulären Erkrankungen"
PM: 2002: 88.550 € 2003: 48.007 €
SM: 19.711 € 17.268 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. R. Veelken, Prof. Dr. K. Amann
DFG, KFG 106, Teilprojekt B6: „Bedeutung der autonomen renalen Innervation für die Progression der hypertensiven Nephrosklerose"
PM/SM: 2002/2003: 206.600 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Amann
DFG, GRK: „Die Rolle des Endothelinsystems in der Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie"
PM/SM: 2002: 7.670 € 2003: 7.668 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. Amann, Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr.C. Garlichs
BMBF, IZKF: „Die Rolle entzündlicher Prozesse in der Pathogenese kardiovaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz"
PM/SM: 2002: 13.500 € 2003: 54.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Amann
DAAD, Projektgebundener Personenaustausch mit Ungarn (Prof.Dr.A.Szabo, Pädiatrische Nephrologie, Semmelweiss Universität) und USA (Prof.Dr.S.Rostand, Nephrologie, University of Birmingham)
PM/SM: 2002: 7.500 € 2003: 7.500 €

Industriegeförderte Projekte der experimentellen Hochdruck und Diabetesforschung
SM: 2002: 15.000 € 2003: 15.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Adams J, Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR (2002) Combination treatment with an ET(A)-receptor blocker and an ACE inhibitor is not superior to the respective monotherapies in attenuating chronic transplant nephropathy in a 'Fisher-to-Lewis' rat model. Nephrol Dial Transplant 17: 780-787

Amann K, Törnig J, Buzello M, Kuhlmann A, Buzello M, Gross ML, Adamczak M, Ritz E (2002) Effect of antioxidant therapy with dl-a-tocopherol on cardiovascular structure in experimental renal failure. Kidney Int: 62: 877-884

Gessler M, Knobeloch KP, Helisch A, Amann K, Schumacher N, Fischer A, Leimeister C (2002) Mouse gridlock: No aortic coarctation but fatal cardiomyopathy in Hey2 -/- mice. Curr Biol 12: 1601-1604

Gross MI, Hanke W, Koch A, Ziebart H, Amann K, Ritz E (2002) Intraperitoneal protein injection in the Axolotl – The amphibian kidney as a novel model to study tubulointerstitial activation. Kidney Int 62: 51-59

Hashemolhosseini S, Hadjihannas M, Haas C, Amann K, Wegener M (2002) Restricted expression of mGCMa in kidney ind thymus. Mech Dev 118: 175-178

Neureiter D, Frank H, Kunzendorf U, Waldherr R, Amann K (2002) Dialysis-associated acquired cystic kidney disease imitating autosomal dominant polycystic kidney disease in a patient receiving long-term peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 17: 500-503

Odoni G, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ritz E, Orth SR (2002) Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model. Kidney Int 61: 2090-2098

Rosenkranz S, Flesch M, Amann K, Haeuseler C, Kilter H, Schlüter KD, Böhm M (2002) Alterations of b-adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-b1. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283: H1253-62

Tyralla K, Amann K (2002) Cardiovascular changes in renal failure. Blood Purification 20: 462-465

Vonend O, Oberhauser V, Von Kugelgen I, Apel TW, Amann K, Ritz E, Rump LC (2002) ATP release in human kidney cortex and its mitogenic effects in visceral glomerular epithelial cells. Kidney Int 61: 1617-1626

Adamczak M, Gross ML, Krtil J, Koch A, Tyralla K, Amann K, Ritz E (2003) Reversal of glomerulosclerosis after high dose enalapril treatment in subtotally nephrectomized rats. J Am Soc Nephrol 14: 2833-42

Amann K, Törnig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A, Szabo A, Ritz E (2003) Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. Kidney Int 63: 1296-1301

Amann K, Tyralla K, Gross ML, Schwarz U, Törnig J, Hass CS, Ritz E, Mall G (2003) Cardiomyocyte loss in experimental renal failure –prevention by ramipril. Kidney Int 63: 1708-1713

Buzello M, Törnig J, Faulhaber J, Ehmke H, Ritz E, Amann K (2003) The (apo)E knockout mouse – a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. J Am Soc Nephrol 14: 311-16, Curr Biol 12: 1601-1604

Dimmler A, Haas CS, Cho S, Hattler M, Forster C, Peters H, Schöcklmann HO, Amann K (2003) Laser capture microdissection-and real time PCR for analysis of glomerular endothelin-1 gene expression in mesangiolysis of rat anti-Thy 1.1 and murine Habu Snake Venom glomerulo-nephritis. Diagn Mol Pathol 12: 108-117

Gross ML, El-Shakmak A, Ziebart H, Szábó A, Koch A, Simonaviciene A, Kuhlmann A, Münter K, Ritz E, Amann K (2003) ACE-inhibitors but not endothelin receptor blockers prevent podocyte loss in early diabetic nephropathy. Diabetologica 46: 856-868

Gross ML, Ritz E, Schoof A, Helmke B, Parkman A, Tulp O, Münter K, Amann K (2003) Glomerular damage in the SHR/N-cp type 2 diabetes model: Comparison of an ACE inhibitor and endothelin receptor blocker. Lab Invest 83: 1267-77

Haas CS, Amann K, Schittny J, Blaser B, Müller U, Hartner A (2003) Glomerular and renal vascular structural changes in a8 Integrin-deficient mice. J Am Soc Nephrol 14: 2288-96

Kandler MA, Von Der Hardt K, Mahfoud S, Chada M, Schoof E, Papadopoulos T, Rascher W, Dotsch J (2003) Pilot intervention: aerosolized adrenomedullin reduces pulmonary hypertension. J Pharmacol Exp Ther 306: 1021-1026

Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K (2003) Less glomeruli in patients with essential hypertension – evidence for the nephron underdosing hypothesis. N Engl J Med 348: 101-108

Ogata H, Ritz E, Odoni G, Amann K, Orth SR (2003) Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. J Am Soc Nephrol 14: 959-967

Orth SR, Odoni G, Karkoszka H, Ogata H, Viedt C, Amann K, Ferrari P, Ritz E (2003) Combination treatment with an ET(A)-receptor blocker and an ACE inhibitor is not superior to the respective monotherapies in attenuating chronic transplant vasculopathy in different aorta allotransplantation rat models. Nephrol Dial Transplant 18: 62-69

Plaschke K, Sommer C, Fahrner A, Amann K, Martin E, Bardenheuer HJ, Knauth M (2003): Pronounced arterial collateralization was induced after permanent rat cerebral four-vessel occlusion. Relation to neuropathology and capillary ultrastructure. J Neurol Transmission 2003 110: 719-732

Saam T, Ehmke H, Haas C, Ritz E, Amann K (2003) The effect of endothelin blockade on early cardiovascular remodeling in the one clip – two kidney hypertension of the rat. Kidney Blood Press Res 26: 325-32

Trollmann R, Amann K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dötsch J (2003) Up-regulation of placental VEGF system in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. Am J Obstet Gynecol 188: 517-23

Weidenbecher M, Amann K, Iro H (2003) Laryngotracheal Growth Following Cricotracheal Resection Combined with Laminotomy: an Experimental Study on Rabbits. Ann Otol Rhinol Laryngol 112: 697-703

Wenzel UO, Wolf F, Jacob I, Schwegler C, Qasqas A, Amann K, Helmchen U, Stahl RAK (2003) Beneficial and adverse renal and vascular effects of the vasopeptidase inhibitor omapatrilat in renovascular hypertensive rats. Nephrol Dial Transplant 18: 2005-13

5. Klinische Pathologie

In Verbindung mit der pathologisch-histologischen Diagnostik werden Methoden der morphologiebezogenen Krankheitserkennung weiterentwickelt und bezüglich ihrer Diagnose- und Prognoserelevanz bewertet. Durch Standardisierung der 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. T. Papadopoulos, Prof. Dr. T. Kirchner**). Die Projekte im Bereich der „Klinischen Pathologie" schaffen die Vorraussetzung für

Gewebe- und Tumorbanken und besitzen eine strategische Funktion für die Translation molekularer Forschungsergebnisse in klinische, patientenbezogene Studien.

Clinical pathology

In association with the laboratory service in diagnostic pathology new morphology-based techniques are improved and evaluated for diagnostic applicability and prognostic relevance. 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. T. Kirchner, Prof. Dr. T. Papadopoulos**). The projects in clinical pathology provide the prerequisites for tissue banks and play a central role for translations of findings in molecular research into clinical validations and trials.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dobritz M, Fellner FA, Baum U, Nomayr A, Lell M, Klein P, Papadopoulos T, Bautz W (2002) MR imaging of pancreatic lesions with Mn-DPDP. A histopathologic correlation. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 174: 893-897

Hansler J, Neureiter D, Strobel D, Muller W, Mutter D, Bernatik T, Hahn EG, Becker D (2002) Cellular and vascular reactions in the liver to radio-frequency thermo-ablation with wet needle applicators. Study on juvenile domestic pigs. Eur Surg Res 34: 357-363

Holbach LM, Colombo F, Schlotzer-Schrehardt U, Kirchner Th (2002) Solitary fibrous tumor of the orbit presenting 20 year after Hodgkin's disease. Orbit 21(1): 49-54

Merkel S, Meyer T, Papadopoulos T, Schuler G, Göhl J, Hohenberger W, Hermanek P (2002) Testing a new staging system for cutaneous melanoma proposed by the American Joint Committee on Cancer. Eur J Cancer 38: 517-526

Merklein F, Dimmler A, Steinert A, Schutze N, Noth U, Papadopoulos T, Eulert J, Thull R, Hendrich C (2002) Standardized testing of skeletal implant surfaces with an osteoblast cell culture system. IV. Specific gene expression during differentiation. Biomed Tech (Berl) 47: 26-31

Mruck S, Pfahlberg A, Papadopoulos T, Stremmel C, Kuwert T (2002) Uptake of (201)Tl into primary cell cultures from human thyroid tissue is multiplied by TSH. J Nucl Med 43: 145-152

Nusko G, Mansmann U, Kirchner T, Hahn EG (2002) Risk related surveillance following colorectal polypectomy. Gut 51(3): 424-8

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Dunst J, Papadopoulos T, Schrott KM, Sauer R (2002) Invasive bladder cancer: organ preservation by radiochemotherapy. Front Radiat Ther Oncol 36: 118-130

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 20: 3061-3071

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Zörcher T, Papadopoulos T, Dunst J, Schrott KM, Sauer R (2002) Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 1303-1309

Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Bigalke M, Günther K, Schick C, Peters A, Sauer R, Rödel F (2002) Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 294-303

Rödel F, Hoffmann J, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Weiss C, Günther K, Schick C, Sauer R, Rödel C (2002) High survivin expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. Strahlenther Onkol 178: 426-435

Weber T, Amann K, Weckauf H, Lacroix J, Weitz J, Schonfuss T, Hölting T, Klar E, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M (2002) Detection of Disseminated Medullary Thyroid Carcinoma Cells in Cervical Lymph Nodes by Cytokeratin 20 Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction. World J Surg 26: 148-52

Bernatik T, Becker D, Neureiter D, Hansler J, Frieser M, Schaber S, Hahn EG, Strobel D (2003) Detection of liver metastases—comparison of contrast—enhanced ultrasound using first versus second generation contrast agents. Ultraschall Med 24: 175-179

Brueckl WM, Moesch C, Brabletz T, Koebnick C, Schaber S, Riedel C, Guenther K, Jung A, Schaber S, Boxberger F, Kirchner T, Hohenberger W, Hahn EG, Wein A (2003) Relationship between microsatellite instability, response and survival in palliative patients with colorectal cancer undergoing first-line chemotherapy. Anticancer Research 23: 1-4

Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, Baum U, Papadopoulos T, Bautz W, Hohenberger W, Sauer R (2003) Phase I trial of strictly time-scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer(1). Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 144-153

Dimmler A, Seitz G, Hohenberger W, Kirchner T, Faller G (2003) Late pulmonary metastasis in uterine PEComa. J Clin Path 56: 627-628

Fuchs S, Rödel C, Brunner T, Iro H, Niedobitek G, Sauer R, Grabenbauer GG (2003) Patterns of failure following radiation with and without chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Onkologie 26: 12-18

Günther K, Dimmler A, Rödel F, Reulbach U, Merkel S, Bittorf BR, Matzel KE, Papadopoulos T, Hohenberger W, Sauer R, Rödel C (2003) P27 does not predict histopathological response to radiochemotherapy in rectal cancer. J Surg Res 113: 179-188

Günther K, Radkow T, Reymond MA, Pflüger R, Dimmler A, Hohenberger W, Papadopoulos T (2003) Angiogenesis and dendritic cell density are not correlated with metachronous distant metastasis in curatively operated rectal cancer. Int J Colorectal Dis 18: 300-308

Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, Köckerling F, Papadopoulos T (2003) The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. Int J Colorectal Dis 18: 335-341

Knerr I, Metzler M, Niemeyer CM, Holter W, Gerecke A, Baumann I, Trollmann R, Jacobs U, Repp R (2003) Clinical course and haematological features of an infant with Pearson syndrome caused by a novel deletion of mitochondrial DNA. J Ped Hem Onc 25(12): 948-51

Ott R, Bohner C, Müller S, Aigner T, Bussenius-Kammerer M, Yedibela S, Kissler H, Hohenberger W, Reck T, Müller V (2003) Outcome of patients with pre-existing portal vein thrombosis undergoing arterialization of the portal vein during liver transplantation. Transpl Int 16: 15-20

Pelz J, Weber K, Gohl J, Dimmler A, Hohenberger W (2003) Angiomyolipoma of the colon - case report and review of the literature. Z Gastroenterol 41: 715-718

Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberger W, Schmoll HJ, Sauer R (2003) Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. J Clin Oncol 21: 3098-3104

Schwab D, Muller S, Aigner T, Neureiter D, Kirchner T, Hahn EG, Raithel M (2003) Functional and morphologic characterization of eosinophils in the lower intestinal mucosa of patients with food allergy. Am J Gastroenterol 98: 1525-1534

Wein A, Riedel C, Bruckl W, Merkel S, Ott R, Hanke B, Baum U, Fuchs F, Günther K, Reck T, Papadopoulos T, Hahn EG, Hohenberger W (2003) Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-Fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. Oncology 64: 131-138

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 1.697.705 €2003: 1.704.570 €

Andere Drittmittel

2002: 15.000 € 2003: 15.000 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. Andreas Jung: Die Bedeutung des deregulierten Wnt-Signaltransduktionswegs fürdie Karzinogenese im Gastrointestinaltrakt (2003)

Facharztausbildungen

Dr. med. Irith Baumann (2002)

Dr. med. Susanne Müller (2002)

Dissertationen / Doctorate theses

Herrmann Kathrin, Dr. med.: Die Rolle des Onkoproteins beta-Catenin in der Progression kolorektaler Karzinome. (2002)

Hlubek Falk, Dr. rer nat.: Funktion und Wirkmechanismus des transkriptionellen Repressors ZEB in T-Zellen. (2002)

Löhberg Christian, Dr. med.: Transkriptionskontrolle am Interleukin-2 Promoter in T-Lymphzyten: Detektion von Kofakotren der transkriptionellen Regulatoren ZEB1 und NFAT1. (2002)

Reiche Nicole, Dr.rer nat. Dipl.Biol.: Herstellung und Charakterisierung humaner scFv-Antikörperfragmente gegen Helicobacter pylori mittels Phage Display (2002)

Fleischmann Johann, Dr.med.: dUTPase Expression in kolorektalen Tumoren und Epstein-Barr Virus-assoziierten Erkrankungen (2003)

Hattler Marc, Dr.med.: Mesangiolyse im tierexperimentellen Modell der Anti-Thy 1.1 Nephritis (2003)

Meiler Johannes, Dr. med.: Funktionelle Charakterisierung des Zinkfinger-Enhancer-Box-Binding Proteins ZEB1 und Suche nach neuen Interaktionspartnern bei der Transkriptions-regulation mit Hilfe des Two-Hybrid-Systems. (2003)

Regus Susanne, Dr. med.: b-Catenin aktiviert die Transkription des Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA) Gens in kolorektalen Karzinomen. (2003)

Winter Matthias, Dr.med.: Antigastrale Autoimmunität bei der Helicobacter pylori-Infektion: Auswirkungen auf Parameter der Säuresekretion sowie Einfluß der Helicobacter pylori-Eradikation auf antigastrale Autoantikörper (2003)

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
Koordinator des Standorts Erlangen des Genomnetz „Krebs" des Nationalen Genomforschungsnetzwerks
Mitglied der Vergabekommission der Johannes und Frieda Marohn-Stiftung
Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Pathologie bis Juni 2003
Stellvertretender Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Pathologie seit Juni 2003
Advisory Council of the European Society of Pathology
Executive Editor: Pathology in Research and Practice
Editorial Board: Virchows Archiv

Prof. Dr. Kerstin Amannn
Mitglied der Arbeitsgruppe „Internet" der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

Prof. Dr. Gerald Niedobitek
Fellow of the Royal Colleg of Pathologists
Editorial Board: Journal of Pathology

Priv.-Doz. Dr. Gerhard Faller
Wissenschaftlicher Beirat der Arbeitsgemeinschaft „Gastroenterologische Pathologie" der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

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

Europäisch-Japanisches Nephrologie Symposium Heidelberg, Juni 2002

86. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Wien, 2002

87. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Bamberg, 2003

Lehrstuhl für Neuropathologie

Chair of Neuropathology

Krankenhausstraße 8-10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26031
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26033
http://www.epilepsie-register.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Ingmar Blümcke
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26031
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26033
E-Mail: bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Blümcke, Ingmar	Prof. Dr. med.	bluemcke@neuropatho.med.uni-erlangen.de	-26031
Lehrstuhlinhaber seit 1.5.2002 / Chairman since 1.5.2002			

Forschungsschwerpunkte

- Fokale Epilepsien / Neuropathologisches Epilepsie-Register
- Neuro-Onkologie
- Neurotherapeutics
- Adulte Stammzellen des Gehirns

Research Focus

- Focal Human Epilepsies / Neuropathological Reference Center for Epilepsy Surgery
- Neuro-Oncology
- Neuro-Therapeutics
- Adult Stem Cells of the Human Brain

1. Fokale Epilepsien und Einrichtung eines neuropathologischen Epilepsie-Registers

Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt des neu etablierten Lehrstuhls konzentriert sich auf die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen. Uns interessieren vor allem Mechanismen der molekularen Pathogenese bei den zugrunde liegenden strukturellen Veränderungen im epileptogenen Areal, z.B. bei der sog. Ammonshornsklerose, bei glio-neuronalen Tumoren (Gangliogliome) oder bei fokalen kortikalen Dysplasien. In bisherigen Studien konnten wir mittels differentieller Genexpressionsanalysen (z.B. Suppression Subtractive Hybridization, Affymetrix Gene-Arrays) unbekannte, neue Kandidatenmoleküle isolieren (**Dr. K. Herrmann**, in Kooperation mit Dr. Becker, Univ. Bonn), welche in aktuellen Projekten weiter charakterisiert werden. Weiterhin stehen Mechanismen der Epileptogenese im Blickpunkt unseres Interesses (**Dr. M. Hildebrandt**), welche neben funktionellen Parametern einer gestörten Neurotransmission auch entwicklungs-neurobiologische Fragestellungen einschließen. Für die Untersuchung des Epilepsie-chirurgischen Gewebes können wir auf intensive Kollaborationen mit den Zentren in Erlangen (Prof. Dr. H. Stefan, Dr. J. Romstöck) und Vogtareuth (Dr. H. Holthausen, Dr. Kolodieziejczk), sowie das neu am Lehrstuhl eingerichtete Epilepsie-Register zurückgreifen.

Die Erforschung menschlicher Epilepsien anhand gut charakterisierter Gewebeproben, wie z. B. des Hippocampus (eine Struktur des limbischen Systems, welche maßgeblich an der Gedächtnisbildung beteiligt ist) eröffnet zudem Arbeitsgebiete, die weit über die Epilepsieforschung hinaus eine Rolle spielen. Durch unsere Beobachtung, dass epileptische Anfälle im Hippocampus des Menschen zu einer verstärkten Neurogenese führen, erhalten wir einen einzigartigen Einblick in funktionelle Mechanismen der Rekrutierung, Proliferation und Differenzierung adulter Stammzellen im menschlichen Gehirn (siehe unten).

Unterstützend zu den Forschungsschwerpunkten sowie zur Etablierung international anerkannter histopathologischer Diagnosekriterien ist seit Mai 2003 ein neuropathologisches Epilepsie-Register am Lehrstuhl installiert, welches von der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie e.V. empfohlen wird. Von den über 3000 Epilepsie-chirurgischen Eingriffen der letzten 10 Jahren, welche an den großen Zentren Bielefeld-Bethel, Bonn, Erlangen, Freiburg-Kork, Berlin, München, Vogtareuth, Greifswald durchgeführt wurden, konnten bereits 1500 Fälle im Epilepsie-Register erfasst werden. Folgende Schwerpunkte sind mit der Arbeit des Epilepsieregisters eng verknüpft: (1) Einrichtung einer Gewebebank zur einheitlichen Dokumentation der Epilepsie-chirurgischen Resektate. (2) Neuropathologische Fachkollegen können auf ein kostenloses referenzpathologisches Konsiliarangebot zurückgreifen. (3) Für klinische Studien (Operationsstrategien, Pharmakoresistenz, etc.) kann eine retrospektive oder prospektive Begutachtung des Patienten-Kollektives übernommen werden. (4) Es werden regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen und Workshops abgehalten, um Diagnose- und Klassifizierungsschemen im deutschsprachigen Raum zu vereinheitlichen. In diesem Zusammenhang möchten wir auf den bereits abgehaltenen internationalen Workshop über fokale kortikale Dysplasien im Oktober 2002 verweisen (siehe Z.Epileptol.16:57–59, 2003). Ein histopathologisches Schnittseminar wurde im Oktober 2003 im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie abgehalten. (5) Das neuropathologische Epilepsie-Register kann als Instrument zur Unterstützung internationaler Kommissionen (z. B. Einrichtung von Daten- und Gewebebanken, Klassifikationsschemen, etc.) eingesetzt werden.

Focal Human Epilepsies – Neuropathological Reference Center for Epilepsy Surgery

Our major research topic focuses on therapy-refractory focal epilepsies in humans. To unravel the molecular pathogenesis of epilepsy-associated lesions, e.g. hippocampal sclerosis, glio-neuronal tumors and focal cortical dysplasias, molecular-biological, genetical as well as genomic techniques are available at the newly established laboratory. **Dr. K. Herrmann** has identified a group of novel genes, which are differentially regulated in hippocampal sclerosis (in collaboration with Dr. A. Becker, Univ of Bonn). A second research focus addresses epiletogenesis and pathomechanisms of focal cortical dysplasias in the developing human brain (**Dr. M. Hildebrandt**). Extensive collaboration with our clinical colleages Prof. Stefan and Dr. Romstöck (ZEE Erlangen), Prof. Winkler (Radiology for children, Stuttgart) and Drs. Holthausen and Kolodieziejczk) from Vogtareuth are mandatory to characterize the epileptogenic lesion in surgical specimens. Research of human epilepsies and histopathologically well-characterized tissue specimens obtained from patients with temporal lobe epilepsies (i.e. the hippocampus as major structure of the limbic system) opens also new avenues to study higher brain function. In addition, our finding of epilepsy-induced neurogenesis in the human hippocampus offer the possibility to unravel molecular signals for the recruitment, proliferation and differentiation of adult stem cells in human brain (see below).

For more than 10 years, many neuroscience centers in Germany developed surgical treatment modalities for focal, refractory epilepsies, i.e. Bielefeld-Bethel, Bonn, Erlangen, Freiburg-Kork, Berlin, Munich, Vogtareuth, Greifswald. In each patient, extensive presurgical monitoring has been performed to identify a structural lesion within the epileptogenic area and to predict postoperative seizure relief and cognitive performance. The histopathological examination of surgical specimens, however, represents a particular chal-

lenge to neuropathologists. The spectrum of lesions is variable, detailed clinical-neuropathological follow-up studies are hardly available and no international classification scales and evaluation criteria have been established. In May 2003, we have founded a neuropathological epilepsy register at the Department of Neuropathology in order to support the clinico-pathological evaluation and scientific studies of human focal epilepsies (recommended by the executive board of the "Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie e.V."). Already 1500 cases have been collected. Following issues will be addressed: (1) The data bank should include all patients undergoing epilepsy surgery in Germany, Austria and Switzerland; (2) Neuropathologists from other Departments can request for a consultant opinion; (3) A standardized neuropathological examination will be provided to support clinical studies (i.e. with respect to operation strategies, pharmacoresistance, cognitive outcome). (4) To unify diagnosis- and classification schemes within German-speaking countries histopathology workshops are regularly organized. Our first international workshop on focal cortical dysplasia was held in October 2002 (see Z.Epileptol.16:57-59, 2003). A histopathological seminar was given in October 2003 within the venue of the annual meeting of the german society for Neuropathology and Neuroanatomy. (5) The neuropathological epilepsy register can be instrumental to support international committees (e. g. establishment of data- and tissue banks, classification systems, etc.).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Andre Palmini, Hospital Sao Lucas, Porto Alegre, Brasilien

Dr. Maria Thom, Institute of Neurology, Univ College London, England

Prof. Asla Pitkänen, A.I. Virtanen Institute, Univ of Kuopio, Finnland

Prof. Roberto Spreafico, National Neurological Institute C. Besta, Milan, Italien

Dr. Javier DeFelipe, Instituto Cajal, Madrid, Spanien

Prof. Marco Celio, Institute de Embryology, Univ Fribourg, Schweiz

Dr. Beat Riederer, Institute de Biologie Cellulaire, Univ. Lausanne, Schweiz

Dr. Rainer Kuhn, Novartis Pharma, Basel, Schweiz

Prof. Douglas Coulter, Children's Hospital of Philadelphia, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. I. Blümcke
DFG, FKZ: Bl 421/1-1, „Reifungsstörungen und Tumoren des Gehirns bei Patienten mit Epilepsie: Molekulare Analyse von entwicklungsbiologisch gesteuerten Signalwegen"
PM: 2003: 16.385 €
SM: 22.077 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. I. Blümcke, Dr. K. Herrmann
Staedler-Stiftung, Sachbeihilfe, „Mutationsanalyse des LGI1-Gens in glioneuronalen Tumoren von Patienten mit chronischen Epilepsien"
SM: 2003: 7.596 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Becker AJ, Chen J, Zien A, Sochivko D, Normann S, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blümcke I (2003) Correlated stage- and subfield-associated hippocampal gene expression patterns in experimental and human temporal lobe epilepsy. Eur J Neurosci 18: 2792-2802

Blümcke I (2003) Einrichtung eines neuropathologischen Epilepsie-Registers am Lehrstuhl für Neuropathologie der Universität Erlangen-Nürnberg. Z Epileptol 16: 159-160

Blümcke I, Müller S (2003) Gangliogliome: Epidemiologie und Vorschläge zu neuen Richtlinien in der klinisch-neuropathologischen Diagnostik dieses ungewöhnlichen und mit fokalen Epilepsien assoziierten Tumors. Z Epileptol 16: 2-6

2. Neuro-Onkologie

Die Neuro-Onkologie spielt eine zentrale Rolle in der klinisch-neuropathologischen Arbeit. Mit dem internationalen Renommee der Neurochirurgischen Klinik in Erlangen und ihrem Schwerpunkt in der Behandlung hormonell stimulierter Tumoren (z.B. Hypophysenadenome, Meningeome) steht ein weltweit einzigartiges Patientenkollektiv zur systematischen molekular-neuropathologischen Untersuchung zur Verfügung. Wir haben im Mai 2002 dieses Arbeitsgebiet erstmals aufgegrifffen und die Arbeitsgruppe von **Dr. R. Buslei** bearbeitet hierbei drei zentrale Fragestellungen: (1) Molekulare Tumorgenese ; (2) Pathogenese invasiv wachsender Tumoren; (3) Molekulare Diagnostik zur Bestimmung von Prognose oder Therapie. Für die molekular-biologischen und –genetischen Analysen steht eine weltweit einzigartige Tumorbank mit über 500 nativ asservierten Tumorproben von Hypophysenadenomen mit unterschiedlichen neuroendokrinologischen Phänotypen sowie Kraniophyarnygeome zur Verfügung (in Kooperation mit der Neurochirurgischen Universitätsklinik, Prof. Dr. Fahlbusch, Dr. Kreutzer).

2. Neuro-Oncology

Neuro-oncology plays an important role in our clinicol-neuropathological surveillance. With the international reputation of the neurosurgery department in Erlangen and its emphasis on the treatment of neuroendocrine tumors (e. g. pituitary adenomas) a unique collection of tumor specimens is available for a systematic molecular-neuropathological examination. **Dr. R. Buslei** and his research group address three major issues: (1) molecular tumorigenesis; (2) pathogenesis of brain invasion; (3) Molecular genetic analysis as a tool for evaluating prognosis and therapy. For our molecular-biological and –genetical analysis we have access to a tissue bank comprising more than 500 unique tumors of the pituitary gland with a large spectrum of neuroendocrine phenotypes (in collaboration with the neurosurgery department, Prof. Dr. Fahlbusch, Dr. Kreutzer).

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. J. Kreutzer, Dr. R. Buslei
ELAN-Fonds, „Molekulare Pathogenese der Hypophysenadenome" (in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Universitätsklinik)
PM: 2003: 11.000 €
SM: 7.000 €

3. Neuro-Therapeutics

Als integrative Plattform zwischen grundlagenwissenschaftlich-orientierten experimentellen Ansätzen und klinischen Fragestellungen verfolgen wir am Lehrstuhl gezielt die Entwicklung neuer medikamentöser Ansatzpunkte für die Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Hierfür stehen uns zum einen organotypische Hirnschnittkulturen zur Verfügung, welche die dreidimensionale Organisation des Gehirns (Hippocampus) in idealer Weise für experimentelle Untersuchungen abbilden. Zudem ermöglicht diese Technologie einen leichten Zugriff auf die zu untersuchenden Zellen, z. B. durch lichtmikroskopisches Monitoring in vitro oder im Rahmen manueller Eingriffe (z. B. Transplantationen).

In enger Zusammenarbeit mit Frau Prof. Brunhilde Wirth (Humangenetik Köln) ist es **Dr. E. Hahnen** gelungen, für die autosomal-rezessive Erbkrankheit "Spinale Muskelatrophie" erste Ansatzpunkte für eine medikamentöse Behandlung zu identifizieren. Hierbei handelt es sich um Valproinsäure, einen Hemmstoff der Histon-Deacetylase. Weitere pharmakologische Wirksubstanzen, welche der SMA-zugrundeliegenden Erniedrigung des SMN-Proteins potentiell entgegenwirken, wurden bereits identifiziert und patentrechtlich geschützt.

Eingereichte Patente
DE10342375.3: Wirkstoffe zur Erhöhung der SMN-Expression und ihre Verwendung zur Behandlung der SMA, 10.9.2003, Autoren Dr. Hahnen, Dr. Eyüpoglu, Frau Jungbauer und Prof. Blümcke
US60/523322: Compounds for the treatment of autosomal resessive SMA, 20.11.2003, Autoren Dr. Hahnen, Dr. Eyupoglu, Frau Jungbauer und Prof. Dr. Blümcke.

3. Neuro-Therapeutics

Knowledge of pathogenic mechanisms underlying diseases of the central nervous system opens new avenues for target specific pharmaceutical treatment strategies. We have focussed on the autosomal-recessive degeneration of spinal motoneurons (spinal muscular atrophy SMA), in which the pathogene is well characterized, i.e. loss of survival motor neuron gene 1 (smn1). Epigenetic up-regulation of a second non-affected smn gene (smn2) may be a successful strategy to increase full length smn transcript levels in patients. In cooperation with Prof. Brunhilde Wirth (Dept. of Human Genetics, Univ of Cologne, Germany), **Dr. E. Hahnen** identified valproic acid, an inhibitor of histone deacetylase, to increase smn gene transcript and smn protein levels in rat brain. Several members of the class of HDAC inhibitors were further tested in organotypic slice cultures of rat hippocampus, a usefull platform technology to characterize pharmacological compounds in CNS tissue at a preclinical level.

Patent submission
DE10342375.3: Wirkstoffe zur Erhöhung der SMN-Expression und ihre Verwendung zur Behandlung der SMA, 10.9.2003, Autoren Dr. E. Hahnen, Dr. J. Eyüpoglu, Frau Jungbauer und Prof. Dr. Blümcke
US60/523322: Compounds for the treatment of autosomal resessive SMA, 20.11.2003, Autoren Dr. Hahnen, Dr. Eyupoglu, Frau Jungbauer und Prof. Blümcke.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. rer. nat E. Hahnen, Prof. Dr. I. Blümcke
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Sachbeihilfe, „Therapie der erblichen spinalen Muskelatrophie: Wirkstoffvalidierung in organotypischen Hirnschnittkulturen der Ratte"
SM: 2003: 8.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. rer. nat. E. Hahnen, Prof. Dr. I. Blümcke
Initiative Forschung und Therapie für SMA, Sachbeihilfe, „Therapie der spinalen Muskelatrophie: Auswirkung von Valproinsäure auf die Expression SMA-assoziierter Gene"
SM: 2003: 8.128 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brichta L, Hofmann Y, Hahnen E, Siebzehnrübl FA, Raschke H, Blümcke I, Eyüpoglu IY, Wirth B (2003) Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet 12: 2481-2489

4. Adulte Stammzellen des Gehirns

In zahlreichen Regionen des reifen Gehirns sind „adulte Stammzellen" vorhanden, welche unter physiologischen als auch pathophysiologischen Bedingungen neue Nervenzellen generieren können (Neurogenese). Diese sowohl wissenschaftlich als auch klinisch-therapeutisch hoch interessanten Vorläuferzellen könnten zukünftig als gehirneigene Ressource für einen regenerativen Zellersatz eine herausragende Bedeutung gewinnen und einen alternativen Ansatz zu embryonalen Stammzellen darstellen. Allerdings sind grundlegende Mechanismen der Rekrutierung, Proliferation und Differenzierung adulter Stammzellen weitgehend unbekannt. Die Charakterisierung dieser Mechanismen steht zunächst im Mittelpunkt dieses Projektbereichs (**Dr. E. Hahnen**). Wir können hierfür auf neue, weltweit einzigartige Modelle zurückgreifen: zum einen sog. organotypische Schnittkulturen des Hippocampus von Ratten/Mäusen, aber auch von Epilepsiechirurgischen Temporallappen-Resektaten. Weiterhin können wir aus vitalen Hirnschnitten adulte Stammzellen isolieren und klonal proliferieren (sog. Neurosphären).

Die Etablierung dieses wichtigen und zukunftorientierten Arbeitsgebietes könnte möglicherweise wesentliche Fortschritte bei der Behandlung des Schlaganfalls, bei Morbus Parkinson, aber auch bei Epilepsien oder Multipler Sklerose hervorbringen.

4. Adult Stem Cells of the Human Brain

Numerous regions of the adult brain maintain precursor cells ("adult stem cells"), which are able to generate new neurons under physiological as well as pathophysiological conditions (i.e. neurogenesis). These intriguing precursor cells may gain outstanding importance in regenerative neurobiological treatment modalities and constitute an alternative approach to embryonic stem cells. Basic mechanisms of recruitment, proliferation and differentiation of adult stem cells remain, however, unknown. The identification of these mechanisms is a major topic of the research project (**Dr. E. Hahnen**). To address this question, we have access to unique models: organotypic slice cultures of rat and mice hippocampus, but also from epilepsy surgical specimens are available resources. Furthermore, we are able to isolate adult stem cells from acute brain slices and proliferate them clonally (so-called neurospheres). The possibility to generate high numbers of differentiated neurons or glia cells from autologues stem cells of the brain may unravel novel treatment strategies in apoplexia, Parkinson's disease but also epilepsies or multiple sclerosis.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Björn Scheffler, Stem Cell Center Gainsville, Univ. of Florida, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. I. Eyupoglu, Dr. J. Romstöck, Prof. Dr. I. Blümcke
ELAN Fonds, „Etablierung organotypischer Slicekulturen von Epilepsie-chirurgischen Resektaten", in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Universitätsklinik

PM:	2003: 11.000 €
SM:	5.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2003: 28.462 €

Andere Drittmittel

2003: 84.665 €

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

Prof. Dr. I. Blümcke
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie
Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Neurowissenschaftliche Gesellschaft
Society for Neuroscience
Internationale Liga gegen Epilepsie, Deutsche Sektion
Arbeitsgemeinschaft für präoperative Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie

Dr. R. Buslei
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Dr. K. Herrmann
Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

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

12.10.2002: Ausrichtung eines internationalen Workshops im Rahmen der Jahrestagung der Dt. Ges. für Neuropathologie und Neuroanatomie zum Thema: Fokale Kortikale Dysplasien

8.10.2003: Ausrichtung eines mikroskopischen Schnittseminars im Rahmen der Jahrestagung der Dt. Ges. für Neuropathologie und Neuroanatomie zum Thema: Epilepsie-assoziierte Tumoren und Fehlbildungen

Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
Lehrstuhl für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

Institute of Clinical Microbiology, Immunology and Hygiene
Chair of Hygiene and Medical Microbiology

Wasserturmstraße 3/5, 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	Telefon
Röllinghoff, Martin *Vorstand des Instituts / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	roellinghoff@mikrobio.med.uni-erlangen.de	-22551
Beuscher, Horst Ulrich	Prof. Dr. rer. nat.	beuscher@mikrobio.med.uni-erlangen.de	-22650
Bogdan, Christian	Prof. Dr. med.	seit 04/2003 in Freiburg	
Gessner, André	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	gessner@mikrobio.med.uni-erlangen.de	-22580
Hensel, Michael	Prof. Dr. rer.nat	hensel@mikrobio.med.uni-erlangen.de	-23640
Schnare, Markus	Dr. rer. physiol.	markus.schnare@mikrobio.med.uni-erlangen.de	-22577
Schröppel, Klaus	Priv.-Doz. Dr. med.	klaus.schroeppel@mikrobio.med.uni-erlangen.de	-22577
Stenger, Steffen	Priv.-Doz. Dr. med.	steffen.stenger@mikrobio.med.uni-erlangen.de	-23647

Forschungsschwerpunkte

- Regulation der Immunantwort bei parasitären Infektionen (Leishmania spp.)
- Analyse der Immunantwort bei bakteriellen Infektionen (Borrelia burgdorferi, Anaplasma spp., Mycobacterium tuberculosis)
- Molekulare Virulenzmechanismen bei Salmonellen und Candida-Sproßpilzen
- Zytokine, Chemokine, Stickstoffmonoxid und Signal-transduktion
- Kliniknahe Forschung in der bakteriologischen Diagnostik

Research Focus

- Regulation of the immune response in parasitic infections (Leishmania spp.)
- Analysis of the immune response in bacterial infections (Borrelia burgdorferi, Anaplasma spp., Mycobacterium tuberculosis)
- Molecular virulence mechanisms of Salmonella and candida albicans
- Cytokines, chemokines, nitric oxide and signal transduction
- Research in the area of microbiological diagnostics

1. Regulation der 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 des Effektes eines eingeschränkten T-Zell-Repertoires bei der *L. major*-Infektion in vivo mittels einer T-Zell-Rezeptor-transgenen Maus (**Prof. Dr. Dr. A. Gessner**), die Mechanismen der angeborenen Immunantwort, die die Art der spezifischen Immunantwort determinieren (**Prof. 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), der NADPH Oxidase, der Tyk2 Kinase und der Arginase (**Prof. Dr. C. Bogdan**).
Eine weitere Arbeitsgruppe (**Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel**) untersucht die Funktion von Chemokinrezeptoren für die parasitäre Verbreitung im Wirtsorganismus während der Pathogenese einer *L. major* Infektion der Maus.

Regulation of the immune response in parasitic infections

Several laboratories of the institute focus on different aspects of the immune response in the model of murine cutaneous leishmaniosis. 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 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 (**Prof. Dr. Dr. A. Gessner**), the mechanisms of innate immunity determining the quality of adaptive immunity (**Prof. 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), NADPH oxidase, Tyk2 kinase and arginase (**Prof. Dr. C. Bogdan**).
Another group (**Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel**) investigates the role of chemokine receptors for the dissemination and pathogenesis of *L. major* in mice.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Marina Karaghiosoff and Prof. Mathias Müller, Institute of Animal Breeding and Genetics, Veterinary University of Vienna, Vienna, Österreich

Gabriele Werner-Felmayer, Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, University of Innsbruck, Österreich

Markus Mohrs, Trudeau Institute, Saranac Lake, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan
DFG, SFB 263, Teilprojekt A 5
Laufzeit: 2002
PM: 2002: 96.000 €
SM: 23.008 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. A. Gessner
DFG, SFB 263, Teilprojekt A 6
Laufzeit: 2002
PM: 2002: 64.800 €
SM: 20.452 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan
DFG, Projekt Bo 996/3-1, Schwerpunktprogramm "Innate Immunity",
Laufzeit: 04/2002 - 09/2003
PM: 2002: 27.000 € 2003: 54.400 €
SM: 16.000 € 12.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Qadoumi M, Becker I, Donhauser N, Röllinghoff M, Bogdan C (2002) Expression of inducible nitric oxide synthase in skin lesions of patients with American cutaneous leishmaniosis. Infect Immun 70: 4638-4642

Blos M, Schleicher U, Rocha J, Meißner U, Röllinghoff M, Bogdan C (2003) Organ-specific and stage-dependent control of Leishmania major infection by inducible nitric oxide synthase and phagocyte NADPH oxidase. Eur J Immunol 33:1224-1234

Debus A, Gläsner J, Röllinghoff M, Gessner A (2003) High susceptibility and T helper 2-response of MyD88-deficient mice infected with *Leishmania major* is IL-4-dependent. Infect Immun 71: 7215-7218

Meißner U, Jüttner S, Röllinghoff M,Gessner A (2003) Cyclosporin A-mediated killing of *Leishmania major* by macrophages is independent of reactive nitrogen and endogenous TNF- and is not inhibited by IL-10 and 13. Parasitol Res 89: 221-227

2. Analyse der 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 Tumor-Nekrose-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 Rahmen 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) und MyD88 bei der Lyme Borreliose wurde durch Analysen von entsprechenden Knockout-Mäusen untersucht (**Prof. Dr. Dr. A. Gessner**).

Aspekte der Immunologie der Tuberkulose, der weltweit häufigsten tödlichen Infektionserkrankung werden in der Gruppe von **Priv.-Doz. Dr. S. Stenger** erforscht. Hauptthemen sind die funktionelle Charakterisierung der humanen T-Zell-Antwort. Als Besonderheit wird dabei die Zytokinfreisetzung und

Zelllyse von T-Zellen untersucht, die bakterielle Lipid-Antigene erkennen. Da dem antibakteriellen Effektormolekül Granulysin eine wichtige Rolle bei Abtötung der Mykobakterien zukommt, werden Möglichkeiten untersucht, die Expression zu steigern. Diese Fragestellungen werden nicht nur in vitro bearbeitet, sondern zusätzlich an menschlichem Gewebe aus der Lunge von Tuberkulose-Patienten studiert. Dazu wurde ein weit verzweigtes Netzwerk an Kollaborationen mit Institutionen in Ländern etabliert, in denen die Tuberkulose hoch endemisch ist (Südafrika, Gambia, Argentinien).
Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. C. Bogdan** beschäftigt sich mit der Immunantwort gegen *Anaplasma phagocytophilum* (früher: 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 sowie die Bedeutung der genetischen Heterogenität der Erreger aufgeklärt werden.
Ein sehr wichtiger Effektormechanismus des angeborenen Immunsystems bei einer Infektion ist die Freisetzung von antimikrobiellen Produkten. In der Arbeitsgruppe von **Dr. M. Schnare** wird bearbeitet, ob die Produktion und Freisetzung antimikrobieller Proteine über die Aktivierung von Toll-ähnlichen Rezeptoren induziert wird und auf welcher Ebene diese Prozesse reguliert werden. Weiterhin wird analysiert, ob das angeborene Immunsystem eine Selektivität gegenüber der Klasse von Pathogenen entwickelt, die für die Aktivierung der angeborenen Immunantwort verantwortlich ist.

Analysis of the immune response in bacterial infections

The immune response to five different bacterial pathogens is investigated at the institute. 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) and MyD88 in lyme arthritis was analysed by use of the respective knockout mice **(Prof. Dr. Dr. A. Gessner).** Aspects of the immune response in tuberculosis, the most common bacterial infection worldwide are studied in the group of **Priv.-Doz. Dr. S. Stenger**. The major focus is the functional characterization of the human T-cell response. Specifically, cytokine release and lytic activity of lipid reactive T-cells are investigated. Since granulysin is a key molecule for the killing of intracellular mycobacteria possibilities to increase the expression of this molecule are investigated. This issues are not only addressed in vitro but also in the lung tissue of patients with tuberculosis. In this respect a broad range of collaborations with countries with a high incidence of tuberculosis was established (South Africa, The Gambia, Argentina).
The group of **Prof. Dr. C. Bogdan** studies the immune response against **Anaplasma phagocytophilum** and *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 as well as on the genetic heterogeneity of the bacteria.
A very important effector mechanism of the innate immune system in response to an infection is the release of antimicrobial products. Whether the production and release of antimicrobial proteins is controlled by Toll-like receptors and on which level this control takes place is a main focus of the group of **Dr. M. Schnare**. An emphasis is made on the question whether the innate immune system displays some selectivity against the class of pathogen responsible for its induction.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Stephen Dumler, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

Ruslan Medzhitov, PhD,Yale University School of Medicine, New Haven, USA

Salman Qureshi MD, McGill University Health Center,Montreal, Kanada

Robert Modlin, University of California, Los Angeles, USA

Macarena Beigier, Buenos Aires School of Medicine, Argentinien

Roger Brookes, Medical Research Council, Fajara, The Gambia

Gennaro De Libero, Kantonspital Basel, Schweiz

Germain Puzo, Institute for Biochemistry, Toulouse, Frankreich

Henry M. Sarou, GlaxoSmithKline, King Prussia, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. U. Beuscher
DFG, BE 1005/8-1 und /8-2, "Role of dendritic cells as adjuvants and carrier of microbial antigens in mucosal immunization"
Laufzeit: 10/2000 – 01/2003 und 01/2003 – 12/2004

PM:	2002: 51.500 €	2003: 53.300 €
SM:	12.500 €	16.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 14, "Charakterisierung der protektiven Immunantwort gegen granulozytäre Ehrlichien"
Laufzeit: 2002 / 2003

PM:	2002: 55.692 €	2003: 42.606 €
SM:	18.897 €	14.770 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. A. Gessner
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 2, "Charakterisierung der Immunantwort und Entzündungsgenese bei der Lyme Borreliose"
Laufzeit 2002 / 2003

PM:	2002: 69.972 €	2003: 69.972 €
SM:	15.000 €	15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Schnare
DFG, SCHN 635/2-1, "Analysen zur Rolle von Toll-Like-Receptors (TLRs) bei der Aktivierung und Regulation von antimikrobiellen Proteinen"
Laufzeit: 07/2002 – 06/2004
PM: 2002: 6.300 € 2003: 47.000 €
SM: 10.000 € 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Schnare, Prof. Dr. Dr. A. Gessner
Mukoviszidose-Stiftung, "Role of Bactericidal Permeability / Increasing protein (BPI) for the control of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis"
Laufzeit: 07/2003 – 06/2005
PM: 2003: 12.500 €
SM: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
DFG, STE 925/2-1, "Zytotoxische T-Lymphozyten als antibakterielle Effektorzellen bei der Tuberkulose"
Laufzeit: 07/2003 – 06/2005
PM: 2003: 21.000 €
SM: 4.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
DFG, SFB 263, Teilprojekt A 9, "Die Bedeutung CD1-restringierter T-Lymphozyten und Dendritische Zellen bei der humanen Immunantwort gegen Mycobacterium tuberculosis"
Laufzeit: 2002
PM: 2002: 60.000 €
SM: 17.895 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger mit Dr. C. Antoni, Med. Klinik III
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 17, "Die Modulation der Immunantwort gegen Mycobacterium tuberculosis durch die therapeutische Blockade von Tumor Nekrose Faktor bei Patienten mit rheumatoider Arthritis"
Laufzeit: 2002 / 2003
PM: 2002: 12.530 € 2003: 51.127 €
SM: 5.920 € 19.477 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
EU-Projekt, Tb vaccine cluster
Laufzeit : 2002 / 2003
PM: 2002: 20.644 € 2003: 9.085 €
SM: 9.400 € 3.325 €

Projektleiter /Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
GK 592, Differenzierung, Aktivierung und Deviation
Laufzeit: 2002
PM: 2002: 10.936 €
SM: 2.776 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
Marohn-Stiftung, "Tuberkulose"
Laufzeit: 2003
SM: 2003: 19.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Alexopoulou L,* Thomas V,* Schnare M,* Lobet Y, Anguita A, Schoen RT, Medzhitov R, Fikrig E, Flavell RA (2002) Hyporesponsiveness to vaccination with Borrelia burgdorferi OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice. Nat Med 8: 878-884 (*gleichberechtigte Erstautoren)

Engele M, Stößel E, Castiglione K, Schwerdtner N, Wagner M, Bölcskei P, Röllinghoff M, Stengers S (2002) Induction of TNF in human alveolar macrophages as a potential evasion mechanism of virulent Mycobacterium tuberculosis. J Immunol 168: 1328-1337

Lutz MB, Schnare M, Menges M, Rössner S, Röllinghoff M, Schuler G, Gessner A (2002) Differential functions of IL4R type I and II for dendritic cell maturation and IL-12 production and their dependency on GM-CSF. J Immunol 169: 3574-3580

Bleharski JR, Li H, Meinken C, Graeber TG, Ochoa MT, Yamamura M, Burdick A, Sarno EN, Wagner M, Röllinghoff M, Rea TH, Colonna M, Stenger S, Bloom HR, Eisenberg D, Modlin R (2003) Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease. Science 301: 1527-1530

Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, Modlin RL (2003) A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phages of the immune response. J Immunol 170: 3812-3818

Gansert JL, Kießler V, Engele M, Wittke F, Röllinghoff M, Krensk AM, Porcelli SA, Modlin RL, Stenger S (2003) Human NKT cells express granulysin and exhibit antimycobacterial activity. J Immunol 170: 3154-3161

3. Molekulare Virulenzmechanismen bei Salmonellen und Candida-Sproßpilzen

Infektionen mit *Salmonella enterica*: Molekulare Virulenzmechanismen und Immunabwehr

Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. M. Hensel** interessiert sich für die Interaktion zwischen dem gastrointestinalen Infektionserreger *Salmonella enterica* und dem Wirtsorganismus. Als fakultativ intrazellulärem Erreger gelingt es Salmonellen sich in infizierten Wirtzellen zu vermehren. Für diese Virulenzleistung ist ein Typ-III-Sekretionssystem essentiell, über das Salmonellen Toxin-ähnliche Proteine in die Wirtzelle injizieren. Die Arbeitsgruppe untersucht die Struktur und Regulation des Typ-III-Sekretionssystems, sowie die Interaktion der injizierten bakteriellen Proteine mit Proteinen der Wirtszelle. Mittels spezifischer Virulenzmechanismen, wie etwa dem Typ-III-Sekretionssystem, vermeiden Salmonellen Abwehrmechanismen des angeborenen Immunsystems. Die Arbeitsgruppe untersucht die 'zelluläre Mikrobiologie' der Interaktion von Salmonellen mit Makrophagen, Granulozyten und dendritischen Zellen. Es soll verstanden werden, welchen Beitrag diverse Virulenzfaktoren bei diesen Interaktionen leisten. Virulenz-attenuierte Salmonellen stellen interessante und vielseitig einsetzbare Trägerorganismen für rekombinante Lebendimpfstoffe dar. Als Teil eines EU-geförderten Verbundes optimiert die Arbeitsgruppe die Sicherheit und Immunogenität von rekombinanten Salmonellen.

Pathogenese und Virulenz opportunistischer Mykosen: *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus*

Die Regulation der morphologischen Entwicklung und Virulenz von *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* durch Transkriptionsfaktoren und sezernierte Aspartatproteasen, sowie die dadurch aktivierte Expression von Virulenzfaktoren werden in der Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel** bearbeitet. Ein konservierter TEA Transkriptionsfaktor CaTec1p reguliert die morphogenetische Entwicklung und Virulenzeigenschaften bei *C. albicans*. Die Überexpression von CaTec1p „heilt" nicht nur die Virulenzdefekte etlicher unabhängiger Signaltransduktions-Mutanten von *C. albicans*, sondern exazerbiert sogar die Virulenz in einem *C. albicans* Wild-Typ Stamm. Unser Team untersucht die zu Grunde liegenden Mechanismen I. der Induktion spezifischer Zielpromotoren durch CaTec1p, II. der Struktur-Funktions-Beziehungen des CaTec1p Proteins, und III. die Interaktion von CaTec1p mit weiteren regulatorischen Proteinen. Bei *A. fumigatus* wird die Funktion der Signalproteine brlA und abaA untersucht und Deletionsmutanten kloniert, deren Virulenzeigenschaften anschließend in einem Mausmodell überprüft werden. Darüber hinaus wird die Modulation von Effektorleistungen von neutrophilen Granulozyten (PMN) aus gesunden Spendern und Patienten vor und nach Aplasie durch verschieden Zellformen von *A. fumigatus* gemessen. Im Rahmen eines Deutsch-Kanadischen BMBF Projektes werden sog. *micro array* Hybridisierungen zur Messung des Candida Transkriptomes während der Infektion und Evasion durchgeführt.

Molecular virulence mechanisms of Salmonella and Candida albicans

Salmonella enterica infections: molecular virulence mechanisms and immunity

The team of **Prof. Dr. M. Hensel** investigates the interactions between the gastrointestinal pathogen *Salmonella enterica* and its host organism. *Salmonella* are facultative intracellular pathogens that are capable to proliferate inside infected host cells. For this virulence trait a type III secretion system is essential by which *Salmonella* injects toxin-like proteins into its host cell. The team analyses the structure und regulation of the type III secretion system with special focus on the interaction of the injected bacterial proteins with host cell proteins. By means of various virulence determinants, such as the type III secretion system *Salmonella* avoid defence mechanisms of the innate immune system. The team investigates the 'cellular microbiology' of interactions between *Salmonella* and macrophages, granulocytes and dendritic cells. We want to elucidate the functions of various virulence factors in these interactions.
Salmonella strains attenuated in virulence represent versatile carriers for recombinant live vaccines. As part of an EC-funded consortium, the team works on the optimization of safety and immunogenicity of recombinant *Salmonella* strains.

Pathogenesis and virulence of opportunistic mycoses: *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*

The regulation of the morphological development and virulence of *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* by transcription factors and secreted aspartic proteases and the consecutive activation of pathogenic traits are investigated in the laboratory of **Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel**. A conserved TEA transcription factor CaTec1p regulates morphogenetic development and virulence attributes of *C. albicans*. Overexpression of CaTEC1 rescues virulence defects of several types of signal transduction mutants and exacerbates virulence of a *C. albicans* wild-type strain. Our research projects investigates the underlying mechanisms of I. induction of specific target promoters by CaTec1p, II. the structure-function relationship of CaTec1p, and III. interaction of CaTec1p with other regulatory proteins. A functional analysis of the signal transduction molecules brlA and abaA is being performed by phenotypic analysis of mutants in vitro and virulence assays in vivo. The modulation of anti-fungal effector functions of PMN during the clinical course of leucemia and tumor therapies by different cellular morphologies of *A. fumigatus* is targeted. Micro array analysis of the Candida transcriptome is the main focus of a German Canadian Research Grant that targets on the gene expression of *C. albicans* during infection.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Wolf-Dietrich Hardt, ETH Zürich, Schweiz

Leigh A. Knodler, NIH, Rocky Mountains Laboratory, USA

Malcolm Whiteway, National Research Council, Montreal, Kanada

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel
DFG, HE 1964/8-1, "Modulation of the intracellular environment by *Salmonella enterica*"
Laufzeit: 07/2002 – 06/2004
PM: 2002: 25.900 € 2003: 17.300 €
SM: 3.500 € 10.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel
DFG, HE 1964/7-1 und /7-2, "*Salmonella* as a life carrier for recombinant vaccines: intracellular activated promoters"
Laufzeit: 07/2001 – 06/2003 und 10/2003 – 09/2005
PM: 2002: 31.500 € 2003: 13.000 €
SM: 16.000 € 13.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel
DFG, HE 1964/4-2 und /4-3, "Evolution von Pathogenitätsfaktoren bei *Salmonella* spp."
Laufzeit: 09/2000 – 08/2002 und 10/2002 – 09/2004
PM: 2002: 12.300 € 2003: 25.200 €
SM: 6.100 € 12.800 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel
DFG, HE 1964/2-4, "Molekularbiologische Analyse einer neuen 'Pathogenitätsinsel' in Salmonella typhimurium"
Laufzeit: 07/2001 – 06/2002
PM: 2002: 28.900 €
SM: 7.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel
EU-Projekt, „Multi-component *Salmonella* live vaccine"
Laufzeit: 05/2002 – 7/2003
PM: 2002: 29.157 € 2003: 44.790 €
SM: 10.055 € 12.904 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Hensel
Marohn-Stiftung, "Immunität gegen Salmonellosen"
Laufzeit: 08/2003 – 05/2004
PM: 2003: 11.000 €
SM: 2.650 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel
DFG, SCHR 450/4-1 und /4-2, "Aktivierung von *C. albicans* Pathogenitätsfaktoren durch den Transkriptionsfaktor CaTec1p"
Laufzeit: 01/2000 – 12/2002 und 2003
PM: 2002: 40.200 € 2003: 46.300 €
SM: 13.800 € 13.805 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel (mit Prof. Dr. T. Harrer, Med. Klinik III und Priv.-Doz. Dr. E. Pscheidl, Klinik für Anästhesiologie)
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 15, "Pathogenese und Wirtsabwehr bei Infektionen mit *Candida albicans*"
Laufzeit 2002 / 2003
PM: 2002: 53.792 € 2003: 70.491 €
SM: 21.553 € 18.835 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel
DLR, Projektträger des BMBF, NRC-Helmholtz Science and Technology Fund FKZ 01SF0201-2.2, "Genomics of human fungal pathogen virulence regulation"
Laufzeit: 07/2003 – 12/2004
PM: 2003: 14.202 €
SM: 10.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Chakravortty D, Hansen-Wester I, Hensel M (2002) *Salmonella* pathogenicity island 2 mediates protection of intracellular *Salmonella* from reactive nitrogen intermediates. J Exp Med 195: 1155-1166

Cheminay C, Schoen M, Hensel M, Wandersee-Steinhäuser A, Ritter U, Körner H, Röllinghoff M, Hein J (2002) Migration of Salmonella typhimurium-harboring bone marrow-derived dendritic cells towards the chemokines CCL19 and CCl21. Microbiol Pathogenesis 32: 207-218

Deiwick J, Rappl C, Stender S, Jungblut PR, Hensel M (2002) Proteomic approaches to salmonella pathogenicity island 2-encoded proteins and the SsrAB regulon (2002) Proteosomics 2: 792-799

Freemann JA, Rappl C, Kuhle V, Hensel M, Miller SI (2002) SpiC is required for translocation of *Salmonella* pathogenicity island 2 effectors and secretion of translocon Proteins SseB and SseC. J Bacteriol 184: 4971-4980

Hansen-Wester I, Hensel M (2002) Genome-based identification of chromosomal regions specific for *Salmonella* spp. Infect Immun 70: 2351-2361

Hansen-Wester I, Stecher B, Hensel M (2002) Analyses of the evolutionary distribution of *Salmonella* translocated effectors. Infect Immun 70: 1619-1622

Hansen-Wester I, Stecher B, Hensel M (2002) Type III secretion of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium translocated effectors and SseFG. Infect Immun 70: 1403 -1409

Kuhle V, Hensel M (2002) SseF and SseG are translocated effectors of the type III secretion system of *Salmonella* pathogenicity island 2 that modulated aggregation of endosomal compartments. Cell Microbiol 4: 813-824

Pawelek JM, Sodi S, Chakraborty AK, Platt JT, Miller SI, Holden DW, Hensel M, Low KB (2002) *Salmonella* pathogenicity island 2 and anticancer activity in mice. Cancer Gene Therapy 9: 813-818

Bader T, Bodendorfer B, Schröppel K, Morschhäuser J (2003) Calcineurin is essential for virulence in *Candida albicans*. Infect Immun 71: 5344-5354

Chakravortty D, Hensel M (2003) Inducible nitric oxide synthase and control of intracellular bacterial pathogens. Microbes Infect 5: 621-627

Jantsch J, Cheminay C, Chakravortty D, Lindig T, Hein J, Hensel M (2003) Intracellular activities of *Salmonella* enterica in murine dendritic cells. Cell Microbiol 5: 933-945

Knodler LA, Vallance BA, Hensel M, Jäckel D, Finlay BB, Steele-Mortimer O (2003) *Salmonella* type III effectors PipB and PipB2 are targeted to detergent-resistant microdomains on internal host cell membranes. Mol Microbiol 49: 685-704

Rappl C, Deiwick J, Hensel M (2003) Acidic pH is required for the functional assembly of the type III secretion systems encoded by *Salmonella* pathogenicity island 2. FEMS Microbiol Letters 226: 363-372

Taylor BN, Harrer T, Pscheidl E, Schweizer A, Röllinghoff M, Schröppel K (2003) Surveillance of nosocomial transmission of *Candida albicans* in an intensive care unit by DNA fingerprinting. J Hosp Infect 55: 283-289

von Loewenich FD, Baumgarten BU, Schröppel K, Geissdorfer W, Röllinghoff M, Bogdan C (2003) High diversity of ankA sequences of *Anaplasma phagocytophilum* among Ixodes ricinus ticks in Germany. J Clin Microbiol 41: 5033-5040

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 **Prof. 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 eines dieser neu gefundenen Signaltransduktionsmoleküle wurde eine neue Knockoutmaus etabliert, für ein zweites Protein 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 Knochenmarksgranulozyten und funktioneller Analyse des inflammatorischen Zytokins IL-1 und TNF. 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-g-Produktion in NK-Zellen. Desweiteren untersucht die Gruppe die makrophagenaktivierende und deaktivierende Wirkung von Typ I Interferon (IFN-a/b) und versucht Subpopulationen von Makrophagen zu charakterisieren, welche nach Kontakt mit Leishmanien oder Stimulation mit IL-12/IL-18, IFN-a/b oder IFN-g freisetzen. Schließlich beschäftigt sich die Gruppe mit der Frage, inwieweit Typ 1 Interferone für die Therapie ein *Leishmania major* – Infektion eingesetzt werden kann.

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 **Prof. 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 and one new knockout mouse has been established. 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 and TNF.
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. The group also studies the macrophage activating and deactivating effects of type I interferon (IFN-a/b), tries to characterize subpopulations of macrophages that release IFN-a/b or IFN-g after contact with *Leishmania* or stimulation with IL-12/IL-18, respectively, and evaluates whether type I interferons have a therapeutic potential in experimental cutaneous leishmaniasis.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Paula S. Hochman, Biogen Inc. Cambridge, USA

Richard Locksley, UCSF, San Francisco, USA

Markus Mohrs, Trudeau Institute, Sranac lake, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. U. Beuscher mit Priv.-Doz. Dr. A. Lorenz, Med. Klinik III
BMBF, IZKF, Teilprojekt B 33, "Untersuchungen zur Chemokin Expression in Granulozyten-Subpopulationen bei entzündlichen Erkrankungen"
Laufzeit: 2002/2003

PM:	2002: 17.150 €	2003: 69.972 €
SM:	3.700 €	11.530 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan
European Community, QLK2-CT-2001-02103, Consortium "Innate immunity and vaccine development: role of soluble mediators"
Laufzeit: 03/2002 - 09/2003

PM:	2002: 38.173 €	2003: 40.300 €
SM:	9.442 €	10.520 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. A. Gessner
DFG, SFB466, Teilprojekt B10
Laufzeit: 2002 / 2003

PM:	2002. 50.400 €	2003: 50.400 €
SM	30.000 €	30.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. A. Gessner
DFG, Ge 671/9-1
Laufzeit: 09/2003 - 2005

PM:	2003: 23.324 €
SM:	6.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. A. Gessner
GK 592: Differenzierung, Aktivierung und Deviation
Laufzeit: 2003

PM:	2003: 10.936 €
SM:	3.200 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lohoff M, Mittrücker HW, Prechtl S; Bischof S, Sommer F, Kock S, Ferrick DA, Duncan GS, Gessner A, Mak TW (2002) Dysregulated T helper cell differentiation in the absence of interferon regulatory factor 4. Proc Natl Acad Sci USA 99: 11808-11812

Lutz MB, Schnare M, Rößner S, Röllinghoff M, Schuler G, Gessner A (2002) IL-4 and IL-13 mediate STAT-6-dependent generation of mature murine dendritic cells via the type II IL-4 receptor complex. J Immunol 169: 3574-3580

Menges M, Rössner S, Voigtländer C, Schindler H, Kukutsch N, Bogdan C, Erb K, Schuler G, Lutz MB (2002) Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. J Exp Med 195: 15-21

Roedel F, Kley H, Beuscher HU, Hildebrandt G, Keilholz L, Kern P, Herrmann M, Sauer R (2002) The antiinflammatory effect of low dose g-irradiation involves a TGFb1-induced down regulation of leukocyte endothelial cell adhesion. Int J Radiat Biol 78: 711-719

Hackstein H, Taner T, Zahorchak AF, Morelli AE, Logar AJ, Gessner A, Thomson AW (2003) Rapamycin inhibits IL-4-induced dendritic cell maturation in vitro and dendritic cell mobilization and function in vivo. Blood 101: 4457-4463

Karaghiosoff M, Steinborn R, Kovarik P, Kriegshäuser G, Baccarini M, Donabauer B, Reichart U, Kolbe T, Bogdan C, Leanderson T, Levy D, Decker T, Müller M (2003) Central role for type I interferons and Tyk2 in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock. Nat Immunol 4: 471-477

5. Kliniknahe Forschung auf dem Gebiet der bakteriologischen Diagnostik

In den mikrobiologisch-diagnostischen Laboratorien des Instituts (Leitung: **Dr. 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 (**Prof. 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 dar. 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 etabliert und weiterentwickelt, 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 sterilem Untersuchungsgut und die Keimidentifizierung durch Sequenzanalyse. Dies ist insbesondere dann von Vorteil, wenn nach Antibiotika-Therapie ein kultureller Erregernachweis nicht mehr gelingt. Weiterhin ermöglicht diese Methode die Identifizierung bislang selten diagnostizierter Erreger bei gleichzeitiger Bestätigung ihrer pathogenen Bedeutung (**Dr. W. Geißdörfer, Dr. F. Albert, Dr. C. Schoerner, Prof. Dr. M. Röllinghoff**).
Auf dem Gebiet der Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungsleistungen werden Maßnahmen und Verfahren zur ständigen Qualitätsverbesserung entwickelt, umgesetzt und evaluiert, sowie in nationale Gremien und Fachgesellschaften eingebracht (**Dr. W. Geißdörfer, Dr. F. Albert, Dr. B. Kunz, 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 der Markt eingeführt.
Im Bereich der krankenhaushygienischen Laboratorien (Leitung: **Dr. B. Kunz**) werden Präventionsstrategien zur Verhinderung von nosokomialen Infektionen, z.B. durch wasserassoziierte Erreger wie Legionellen, erarbeitet und evaluiert. Die Etablierung und Adaptierung spezifischer EDV-gestützter Systeme erlauben die systematische Erfassung und Dokumentation von hospitalhygienischen Untersuchungsleistungen mit anschließender statistischer Auswertung. Weiterhin können durch klinikumsweit etablierte EDV-Systeme nosokomiale Infektionen erfasst, überwacht und beurteilt werden.

Research activities in clinical microbiology and infectious diseases

The microbiology laboratories of the institute (**Dr. 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 (**Prof. 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 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 and developed further, e.g. *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella spp.* (causative agents of atypical pneumonia), *Tropheryma whipplei* (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. Furthermore this method allows the identification of rarely diagnosed microorganisms confirming their pathogenic relevance (**Dr. W. Geißdörfer, Dr. F. Albert, Dr. C. Schoerner, Prof. Dr. M. Röllinghoff**).

In the field of quality management of laboratory diagnostic services measures and procedures for permanent improvement of quality are developed, installed, evaluated and introduced into national committees and societies (**Dr. W. Geißdörfer, Dr. F. Albert, Dr. B. Kunz, 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 and documentation of laboratory investigations and subsequent statistical analysis. Surveillance and assessment of nosocomial infections can also be done by computer-based systems.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Geißdörfer W, Böhmer C, Schoerner C, Frobenius W, Bogdan C (2002) A tuboovarian abcsess caused by Atopobium vaginae in a patient following transvaginal oocyte recovery. J Clin Microbiol 41: 2788-2790

Berger T, Schell H, Simon Jr M, Schuler G, Röllinghoff M, Schoerner C, Gessner A (2003) Unusual cases of chronic seronegative lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol 22: 392-395

von Loewenich F, Stumpf G, Baumgarten BU, Röllinghoff M, Dumler JS, Bogdan C (2003) A case of equine granulocytic ehrlichiosis provides molecular evidence for the presence of *Anaplasma phagocytophila* (HGE agent) in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22: 303-305

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 1.076.244 €2003: 1.083.521 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Christian Bogdan
C4-Professur für Medizinische Mikrobiogie, Medizinische Hochschule Hannover (abgelehnt in 2002)
C4-Professur für Medizinische Mikrobiologie an der Universität Freiburg (angenommen in 2002)

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. André Gessner
C3-Professur für Klinische Mikrobiologie an der Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hensel
Full-Professur am Lehrstuhl 'Molecular Microbiology' der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Leiden, Niederlande (abgelehnt Juli 2002)

Dissertationen / Doctorate theses

Hansen-Wester Imke, Dipl.-Biol.: Evolution bakterieller Pathogenität: *Salmonella* Pathogenitätsinsel 2 als Paradigma für horizontalen Gentransfer (2002)

Mattner Jochen, cand.med.: Regulation der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase durch Typ 1 Interferon (2002)

Scheuber Jutta, cand. med.: Induktion von Th1-Lymphozyten im Dünndarm von Mäusen nach oraler Infektion mit Yersinia enterocolitica O:8 (2002)

Stößel Elmar, cand.med.: Die lokale Immunantwort bei einer Infektion der Lunge mit Mycobacterium tuberculosis (2002)

Beck Stephan, cand.med.: Interleukin-17 im murinen Leishmanieninfektionsmodell" (2003)

Bütter Maike, cand.med.: Dendritische Zellen und Makrophagen als Effektorzellen bei der Tuberkulose (2003)

Döring Reinhard, cand. med.: Ein in vitro-Modell der chronischen Phase der murinen kutanen Leishmaniose (2003)

Engele Matthias, Dipl.-Biol.: Abwehrmechanismen von humanen Alveolarmakrophagen bei der Tuberkulose (2003)

Fritzsche Carlos, cand. med.: Die konstitutiven Stickstoffmonoxidsynthasen im Immunsystem und ihre Rolle bei der murinen Leishmaniose (2003)

Gietl Carola, cand.med.: Interaktion von humanen denritischen Zellen mit Helicobacter pylori (2003)

Gumminger Paul, cand.med.: Funktionelle Charakterisierung von zwei Interleukin-4-Mutanten in vitro und am Infektionsmodell der murinen Leishmaniose (2003)

Kuiper Lars, cand. med.: Untersuchung der Interleukin-12-Sekretion durch murine dendritische Zellen nach Infektion mit Salmonella enterica Serovar Typhimurium (2003)

Kryk Michael, cand.med.: Die Auswirkungen einer C. albicans-Infektion auf die Funktion von aktivierten murinen Exsudat-Makrophagen (2003)

Schweizer Anja, Dipl.-Biol.: Die Rolle des TEA/ATTS-Transkriptionsfaktors CaTEC 1p bei der Hyphenbildung und Virulenz von Candida albicans (2003)

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

Prof. Dr. H. U. Beuscher
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Verein für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie
American Association of Immunologists

Prof. Dr. C. Bogdan
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Deutsche Gesellschaft für Parasitologie
Gesellschaft für NO-Forschung (Vorsitzender 5/2001-4/2003)
Nitric Oxide Society
European Macrophage and Dendritic Cell Society (President 9/2001-8/2005)
Advisory Editor: The Journal of Experimental Medicine
Editorial Board: Infection and Immunity
Mitglied des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Prof. Dr. Dr. A. Gessner
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Deutsche Gesellschaft für Parasitologie
Mitglied der Bayer. Tierschutzkommission
1. Vorsitzender der Fachgruppe Infektionsimmunologie der DGHM
2. Vorsitzender der Fachgruppe Infektionsimmunologie der DGfI

Prof. Dr. M. Hensel
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2. Vorsitzender der Fachgruppe "Mikrobielle Pathogenität"
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie
Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie
American Society of Microbiology

Prof. Dr. M. Röllinghoff
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, president elect
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Deutsche Gesellschaft für Parasitologie
British Society for Immunology
European Society of Clinical Microbiology
American Society for Microbiology
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 Impfkommission Robert Koch-Institut, Berlin
Councilor of the International Union of Immunological Societies
Hochschulrat der Universität Mainz
Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen
Editorial Board: European Journal of Immunology
Editorial Board: Immunobiology
Editorial Board: International Archives of Allergy and Immunology
Editorial Board: International Journal of Medical Microbiology

Dr. C. Schoerner
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
Paul-Ehrlich-Gesellschaft
Vertreter der DGHM in der gLP-Kommission („gute Laboratoriumspraxis") der Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Laborfachgesellschaften (AML) und im Sektorkomitee V Medizinische Laboratorien der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLB), Bonn
Mitglied des Fachbeirates Mikrobiologie bei der Bundesärztekammer
Mitglied des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Dr. M. Schnare
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
Gesellschaft für Molekularbiologie und Biochemie e.V. (GBM)

Priv.-Doz. Dr. K. Schröppel
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
American Society of Microbiology
Mitglied des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
Glaxo-Smith-Kline-Preis für Klinische Forschung, 2002
Thiersch-Preis des Universitätsbundes, 2002

Dr. Dipshikha Chakravortty
Humoldt-Stipendium, 2002

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

SFB 263: Immunity to Microbial Pathogens: Receptors, Recognition, Response, Erlangen-Atzelsberg, April 4-6, 2002

SFB 263: International Symposium on Tolerance and Autoimmunity, Erlangen-Atzelsberg, October 18-20, 2002

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

20.01.2002: Infektionen der Haut

20.03.2002: Katheter- und Implantatinfektionen

05.06.2002: Freizeitassoziierte Infektionen

24.07.2002: Infektionen des Auges

25.09.2002: Infektionen der Leber

27.11.2002: Infektionen in der Neonatalperiode

29.01.2003: Ambulant erworbene Pneumonien: Erreger und Therapiestrategien

02.04.2003: Postoperative Wundinfektionen und Sepsis

28.05.2003: Aktuelle epidemiologische Entwicklungen: Malaria, HIV und Dengue

23.07.2003: Knochen- und Gelenkinfektionen

24.09.2003: Fieber unklarer Ursache

26.11.2003: Infektionen im HNO-Bereich

Institut für Klinische und Molekulare Virologie
Lehrstuhl für Klinische Virologie

Institute of Clinical and Molecular Virology
Chair of Clinical Virology

Schloßgarten 4, 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

Ansprechpartner / Contact:
Dr. rer. nat. Monika Gröne
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-25790
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22101
E-Mail: monika.groene@viro.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Fleckenstein, Bernhard *Vorstand des Institutes / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de	-23563
Doerfler, Walter	Prof. Dr. med.	walter.doerfler@viro.med.uni-erlangen.de	-26002
Fickenscher, Helmut	Prof. Dr. med.	bis 01/02	
Grassmann, Ralph	Prof. Dr. rer. nat.	ralph.grassmann@viro.med.uni-erlangen.de	-26784
Hauber, Joachim	Prof. Dr. rer. nat.	bis 03/02	
Mach, Michael	Prof. Dr. rer. nat.	michael.mach@viro.med.uni-erlangen.de	-22487
Schubert, Ulrich	Prof. Dr. rer. nat.	ulrich.schubert@viro.med.uni-erlangen.de	-26478
Stamminger, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.stamminger@viro.med.uni-erlangen.de	-26783
Biesinger-Zwosta, Brigitte	Priv.-Doz. Dr. med.	brigitte.biesinger@viro.med.uni-erlangen.de	-22104
Bogner, Elke	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	elke.bogner@viro.med.uni-erlangen.de	-22104
Ensser, Armin	Priv.-Doz. Dr. med.	armin.ensser@viro.med.uni-erlangen.de	-22104
Marschall, Manfred	Priv.-Doz. Dr.rer. nat.	manfred.marschall@viro.med.uni-erlangen.de	-26089
Neipel, Frank	Priv.-Doz. Dr. med.	frank.neipel@viro.med.uni-erlangen.de	-23786

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, Adenoviren)
- Entwicklung von Vektoren für die somatische Gentherapie

Research Focus

- Molecular biology and diagnostics of human pathogenic retroviruses (HIV/HTLV)
- Molecular analysis of viral replication and immunobiology of human cytomegalovirus (HCMV)
- Molecular biology of tumor-inducing DNA-Viruses (HHV-8, Herpesvirus saimiri, Adenoviruses)
- Development of vectors for somatic gene therapy

1. Nationales Referenzzentrum für Retroviren

Seit 1996 besteht am Institut für Klinische und Molekulare Virologie das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Retroviren, eine Einrichtung des Robert-Koch Instituts und des Bundesgesundheitsministeriums. Leiter ist **Prof. Dr. B. Fleckenstein**. Koordiniert wurden die Aktivitäten des Referenzzentrums 2002/2003 von Dr. Barbara Schmidt und Dr. Hauke Walter. Das NRZ setzt sich aus verschiedenen Projektgruppen zusammen. Forschungsschwerpunkte sind Pathogenese, Therapie und Klinik der viralen Immundefizienz sowie die molekularen und zellbiologischen Grundlagen von Infektionen durch Immundefizienzviren (HIV) und Humane T-Zell-Leukämieviren (HTLV). Die Arbeit des Referenzzentrums ist eng verzahnt mit dem Sonderforschungsbereich (SFB 466) Lymphoproliferation und virale Immundefizienz. Die Projektgruppe von **Prof. Dr. U. Schubert** etablierte sich 2003 neu am Institut und untersucht die Virusknospung von Retroviren und ihre Abhängigkeit von der Wirkung von Proteasomen einschließlich der Evaluation von Proteasomen-Inhibitoren als neuartige antivirale Therapieoption. Ein weiterer Themenschwerpunkt dieser Gruppe ist die Struktur und Funktionsanalyse des Virion-assoziierten HIV-Regulatorproteins vpr. In der Projektgruppe von **Prof. Dr. J. 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. Herr Hauber folgte einem Ruf auf ein Ordinariat am Heinrich-Pette-Institut in Hamburg, und er zog mit seiner Arbeitgruppe im Laufe des Jahres 2002 dorthin. Die Projektgruppe zu Humanen T-Zell-leukämieviren (HTLV) unter der Leitung von **Prof. Dr. R. Grassmann** untersucht die molekularen Mechanismen der viralen Lymphozytentransformation und Onkogenese. Ein Schwerpunkte dabei ist die Analyse der Apoptose- und Zellzyklus-Deregulation durch das HTLV-I-Onkoprotein Tax. Die Arbeitsgruppe von **Dr. K. Metzner** untersucht die zellulären Reservoirs, in denen in Patienten mit hoch-aktiver antiretroviraler Therapie (HAART) Viren persistieren und sich Resistenzen entwickeln. Dabei benutzt sie eine neuartige Modifikation der real time-PCR, welche die quantitative Erfassung aufkommender Therapie-resistenter Virus-Mutanten erlaubt. Die molekularen Vorgänge beim Eintritt (entry) von Retroviren in die Zielzelle einschließlich der Untersuchung von entry-Hemmern stehen im Zentrum des Interesses der SFB-Nachwuchsgruppe von **Dr. S. Pöhlmann**. Insbesondere untersucht sie die Rolle von bestimmten Lektinen (DC-SIGN) auf der Oberfläche Dendritischer Zellen als Kofaktoren der HIV-Pathogenese. **Dr. B. Schmidt** beschäftigt sich mit Plasmazytoiden Dendritischen Zellen und deren Rolle bei der natürlichen Immunabwehr gegen HIV. Außerdem arbeiten **Dr. B. Schmidt** und **Dr. H. Walter** gemeinsam mit **Dr. K. Korn** an der Entwicklung neuer Methoden für die Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle unter besonderer Berücksichtigung der Resistenzentwicklung bei der antiretroviralen Therapie.

National Reference Center for Retroviruses

The National Reference Center for Retroviruses (NRC), an institution of the federal ministry of health and the Robert-Koch Institute, has been established at the Institute of Clinical and Molecular Virology in 1996. Head of the NRC is **Prof. Dr. B. Fleckenstein**. During the last two years NRC activities were coordinated by Dr. Barbara Schmidt and Dr. Hauke Walter. The NRC consists of several research groups. Research activities focus on pathogenesis, therapy and clinic of viral immunodeficiency as well as on molecular and cell biological basic research of infection by immunodeficiency viruses (HIV) and human T-cell leukemia viruses (HTLV). The NRC activities are closely interconnected with the DFG collaborative research center (SFB466) Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency. The project group of **Prof. Dr. U. Schubert** has been established 2003 in the institute. The group investigates retroviral budding and its dependency on proteasomes, including the evaluation of proteasomal inhibitors as novel potential antivirals. A second focus is the structure-function analysis of the virion-associated HIV regulatory protein vpr. The project group of **Prof. Dr. J. Hauber** investigates the control of retroviral gene expression. The main interest lies in the functional analysis of the essential regulator Rev of HIV, its cofactors and the regulation of the nuclear export of viral RNA. Prof. Dr. Hauber obtained an appointment to the Heinrich-Pette Institute in Hamburg and moved his group during 2002. The project group on viral T-cell leukemia lead by **Prof. Dr. R. Grassmann** investigates the molecular mechanisms of lymphocyte immortalisation and oncogenesis by the human T-cell leukemia viruses (HTLV). A focus of this work is the analysis of apoptosis and cell-cycle dysregulation by the HTLV-1 oncoprotein Tax. The group of **Dr. K. Metzner** investigates viral persistence and drug resistance development in different cellular reservoirs of patients under highly active antiretroviral therapy (HAART). For the quantitative detection of minorities of therapy resistant virus variants a modification of real time PCR was applied. The molecular processes involved in retroviral entry into the target cell and its inhibition are a main focus of the independent junior research group in the collaborative research centre of the SFB466 lead by **Dr. S. Pöhlmann**. In particular, the role of a group of lectins (e.g. DC-SIGN) which are expressed on the surface of dendritic cells as cofactors for virus entry, are investigated. **Dr. B. Schmidt** investigates the role of plasmacytoid dendritic cells (PDC) in the innate immune defense against Human Immunodeficiency Virus (HIV). Furthermore, **Dr. B. Schmidt, Dr. H. Walter** and **Dr. K. Korn** develop innovative methods for antiviral therapy monitoring especially considering resistance against antiviral therapeutics.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Paul D. Bieniasz, Aaron Diamond AIDS Research Center, NY., USA

Dr. Irene Caminschi, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australien

Ruth I. Connor, Ph.D., Aaron Diamond AIDS Research Center, The Rockefeller University, New York, NY, USA

Prof. Warner C. Greene, Gladstone Institute of Virology and Immunology, San Francisco, CA, USA

Priv.-Doz. Dr. med. Huldrych Günthard, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Zurich, Schweiz

Prof. Dr. Kuan-The Jeang, Molecular Virology, NIAID, Bethesda, MD, USA

Dr. David Ott, SAIC Frederick, NCI-FCRDC, NIH, Frederick, MD, USA

Dr. Richard Ulevitch, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA

Prof. Dr. A. Vandamme, Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Fleckenstein
Robert Koch-Institut, Berlin, Grundfinanzierung des NRZ ZV2-1369-225
PM: 2002: 55.700 € 2003: 56.500 €
SM: 16.300 € 26.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Fleckenstein
Molekularbiologische Gutachten im Rahmen des Nationalen Rechenzentrums für Retroviren
PM: 2002: 2003:
SM: 156.410 € 152.514 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Schubert
DFG, SFB466, Lymphoproliferation und Immundefizienz, Teilprojekt A11
PM: 2003: 87.300 €
SM: 36.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Schubert
BMBF „Nationales Genomforschungsnetz-Genomnetz Infektion und Entzündung", Teilprojekt 01GS0162
PM: 2003: 18.579 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Schubert
BMG „Entwicklung und Testung von Breitbandvirostatika zur Vorbeugung und Behandlung hochpathogener Virusinfektionen und zur Abwehr von Bioterror"
PM: 2002: 116.667 € 2003: 116.667 €
SM: 50.000 € 50.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Schubert
Industriekooperation Proteologics „Indentification of cellular factors involved in virus assembly"
PM: 2002: 2003:
SM: 30.000 € 30.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Schubert
US Grand Baylor College of Medicine Houston, FKZ: 1 RO DK59537-01, "Molecular basis of HIV lipodystrophy"
PM/SM: 2003: 93.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Schubert
DFG, FKZ: Schu 1125/2-2, „Molekulare Funktion des HIV-1 spezifischen Virusproteins U (Vpu)"
PM: 2003: 64.878 €
SM: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Hauber
DFG, SFB 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz, Teilprojekt A1
PM: 2002: 59.052 €
SM: 34.670 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Hauber
Biomedizinische Forschungsgesellschaft mbH
PM: 2002: 45.470 € 2003: 12.757 €
SM: 13.306 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Hauber
Axxima Pharmaceuticals AG
PM: 2002: 25.670 € 2003:
SM: 36.360 € 4.970 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Hauber
Bavaria California Technology Center (BaCaTec)
PM: 2002:
SM: 10.226 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Grassmann
DFG, SFB 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz,l Teilprojekt C3
PM: 2002: 55.274 € 2003: 72.375 €
SM: 17.915 € 28.399 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Dr. K. Metzner
DFG, FKZ:ME 1694/3-1, „Mechanismen der Peristenz humander Immundefizienz-Viren (HIV) in verschiedenen humanen Zellpopulationen peripherer mononukleärer Zellen"
PM: 2002: 7.161 € 2003: 44.001 €
SM: 21.108 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Dr. K. Metzner
DFG, SFB 466, Lymphoproliferation und Immundefizienz, Teilprojekt A8
PM: 2003: 18.747 €
SM: 20.270 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Dr. K. Metzner
Wilhelm Sander Stiftung, FKZ: 2002.079.1, „Inhibition der Replikation von HIV durch short interfering RNA"
PM: 2003: 7.695 €
SM: 8.894 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. S. Pöhlmann
DFG, SFB 466: Lymphoproliferation und Immundefizienz, Teilprojekt A10
PM: 2003: 144.170 €
SM: 45.670 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. S. Pöhlmann
Habilitationsstipendium der Kalkhof-Rose-Stiftung
PM: 2003:
SM: 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. S. Pöhlmann
Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. B. Schmidt, Dr. K. Korn
Bavarian Ministry for Education, Science and Art: Predictors of disease progression and therapy control in patients with HIV infection
PM: 2002: 119.000 € 2003: 119.00 €
SM: 21.000 €

Projektleiter/ Principal Investigators: Dr. H. Walter, Dr. B. Schmidt, Dr. K. Korn
EU SPREAD, FKZ: QL2-CT-2001-01344, "Strategy to Control SPREAD of HIV Drug Resistance"
PM: 2003: 4.678 €
SM: 45.311 €

Projektleiter/ Principal Investigators: Dr. H. Walter, Dr. B. Schmidt, Dr. K. Korn
EU VIRULENCE, FKZ: QLK2-CT-2002-01211, "HIV-1 reverse transcriptase inhibitor and its consequences for viral virulence"
PM: 2003: 33.867 €
SM: 11.915 €

Projektleiter/ Principal Investigators: Dr. H. Walter, Dr. B. Schmidt, Dr. K. Korn
BMBF, FKZ: 01 KI 0211, "Cooperation "Networks of Competence in Medicine - HIV AIDS"
PM: 2002: 25.168 € 2003: 57.729 €
SM: 5.494 € 3.889 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Dr. B. Schmidt
Fellowship to B. Schmidt from the Max Kade Foundation: "The Role of Plasmacytoid Dendritic Cells (PDC) in the Innate Immune Defense against HIV"
PM: 2002: 10.000 € 2003: 20.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Baribaud F, Pöhlmann S, Leslie G, Mortari F, Doms R W (2002) Quantitative expression and virus transmission analysis of DC-SIGN on monocyte-derived dendritic cells. Journal of Virology, 76: 9135-9142

Baribaud F, Doms RW, Pöhlmann S (2002) The role of DC-SIGN and DC-SIGNR in HIV and Ebola virus infection: can potential therapeutics block virus transmission and dissemination? Expert Opin Ther Targets 6: 423-431

Beerenwinkel N, Schmidt B, Walter H, Kaiser R, Lengauer T, Hoffmann D, Korn K, Selbig J (2002) Diversity and complexity of HIV-1 drug resistance: a bioinformatics approach to predicting phenotype from genotype. Proc Natl Acad Sci USA 99: 8271-8276

Dorr A, Kiermer V, Pedal A, Rackwitz HR, Henklein P, Schubert U, Zhou MMVE, Ott M (2002) Transcriptional synergy between Tat and PCAF is dependent on the binding of acetylated Tat to the PCAF bromodomain. EMBO J 21: 2715-2723

Haller K, Wu Y, Derow E, Schmitt I, Jeang K-T, Grassmann R (2002) Physical interaction of HTLV-1 Tax with cyclin dependent kinase 4 stimulates the phosphorylation of Rb protein. Mol Cell Biol 22: 3327-3338

Jameson B, Baribaud F, Pöhlmann S, Ghavimi D, Mortari F, Doms R W, Iwasaki A (2002) Expression of DC-SIGN by dendritic cells of intestinal and genital mucosae in humans and rhesus macaques. Journal of Virology 76: 1866-1875

Lechmann M, Berchtold S, Hauber J, Steinkasserer A (2002) CD83 on dendritic cells: more than just a marker for maturation. Trends Immunol 23: 273-275

Ma C, Marassi FM, Jones DH, Straus SK, Bour S, Strebel K, Schubert U, Oblatt-Montal M, Montal M, Opella SJ (2002) Expression, purification, and activities of full-length and truncated versions of the integral membrane protein Vpu from HIV-1. Protein Sci 11: 546-557

Müller SM, Lang SM (2002) The first HxRxG motif in simian immunodefiency virus mac239vpr is crucial for G(2)/M cell cycle arrest. Journal of Virology 76: 11704-11709

Ott DE, Coren LV, Sowder IIRC, Adams J, Nagashima K, Schubert U (2002) Equine Infectious Anemia Virus and the Ubiquitin-Proteasome System. Journal of Virology 76: 3038-3044

Pöhlmann S, Doms RW (2002) Evaluation of current approaches to inhibit HIV entry. Curr Drug Targets Infect Disord 2: 9-16

Puffer BA, Pöhlmann S, Edinger AL, Carlin D, Sanchez MD, Reitter J, Watry DD, Fox HS, Desrosiers RC, Doms RW (2002) CD4 independence of simian immunodeficiency virus Envs is associated with macrophage tropism, neutralization sensitivity, and attenuated pathogenicity. Journal of Virology 76: 2595-2605

Quian SB, Ott DE, Schubert U, Bennink JR, Yewdell JW (2002) Fusion proteins with COOH-terminal ubiquitin are stable and maintain dual functionality in vivo. J Biol Chem 277: 38818-38826

Reeves JD, Gallo SA, Ahmad N, Miamidian JL, Harvey PE, Sharron M, Pöhlmann S, Sfakianos JN, Derdeyn CA, Blumenthal R, Hunter E, Doms RW (2002) Sensitivity of HIV-1 to entry inhibitors correlates with envelope/coreceptor affinity, receptor density, and fusion kinetics. Proc Natl Acad Sci USA 99: 16249-16254

Schmidt B, Walter H, Zeitler N, Korn K (2002) Genotypic drug resistance interpretation systems-the cutting edge of antiretroviral therapy. AIDS Rev 3: 148-156

Schmidt B, Korn K, Walter H (2002) Technologies for measuring HIV-1 drug resistance. HIV Clin Trials: 227-236

Sherman MP, Schubert U, Williams SA, de Noronha CM, Kreisberg JF, Henklein P, Greene WC (2002) HIV-1 Vpr displays natural protein-transducing properties: implications for viral pathogenesis. Virology 302: 95-105

Stelz G, Rücker E, Rosorius O, Meyer G, Stauber RH, Spatz M, Eibl MM, Hauber J (2002) Identification of two nuclear import signals in the a-gene product ICP22 of Herpes Simplex Virus 1. Virology 295: 360-370

Turville SG, Cameron PU, Handley A, Lin G, Pöhlmann S, Doms RW, Cunningham AL (2002) Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets. Nat Immunol 3: 975-983

Van Vaerenbergh K, Harrer T, Schmit JC, Carbonez A, Fontaine E, Kurowski M, Grunke M, Low P, Rascu A, Schmidt B, Schmitt M, Thoelen I, Walter H, Van Laethem K, Van Ranst M, Desmyter J, De Clercq E, Vandamme AM (2002) Initiation of HAART in drug-naive HIV type 1 patients prevents viral breakthrough for a median period of 35.5 months in 60% of the patients. AIDS Res Hum Retroviruses 18: 419-426

Walter H, Schmidt B, Werwein M, Schwingel E, Korn K (2002) Prediction of abacavir resistance from genotypic data: impact of zidovudine and lamivudine resistance in vitro and in vivo. Antimicrob Agents Chemother 46: 89-94

Walter H, Low P, Harrer T, Schmitt M, Schwingel E, Tschochner M, Helm M, Korn K, Uberla K, Schmidt B (2002) No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-infected individual. J Acquir Immune Defic Syndr 31: 137-146

Beerenwinkel N, Daumer M, Oette M, Korn K, Hoffmann D, Kaiser R, Lengauer T, Selbig J, Walter H (2003) Geno2pheno: Estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. Nucleic Acids Res 31: 3850-3855

Bruns K, Fossen T, Wray V, Henklein P, Tessmer U, Schubert U (2003) Characterization of the HIV-1 Vpr N Terminus: EVIDENCE OF cis/trans-PROLINE ISOMERISM. J Biol Chem 278: 43188-43201

Chakrabarti LA, Metzner KJ, Ivanovic T, Cheng H, Louis-Virelizier J, Connor RI, Cheng-Mayer C (2003) A Truncated Form of Nef Selected during Pathogenic Reversion of Simian Immunodeficiency Virus SIVmac239{Delta}nef Increases Viral Replication. Journal of Virology 77: 1245-1256

Feuerstein-Kadgien B, Korn K (2003) Images in clinical medicine. Cowpox infection. N Engl J Med 348: 415

Korn K, Reil H, Walter H, Schmidt B (2003) Quality control trial for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance testing using clinical samples reveals problems with detecting minority species and interpretation of test results. J Clin Microbiol 41: 3559-3565

Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, Karanicolas R, Allers K, Joos B, Weber R, Hirschel B, Kostrikis G, Gunthard HF (2003) Emergence of minor populations of human immunodeficiency virus type 1 carrying the M184V and L90M mutations in subjects undergoing structured treatment interruptions. J Infect Dis 188: 1433-1443

Ott DE, Coren LV, Sowder II RC, Adams J, Schubert U (2003) Retroviruses have differing requirements for proteasome function in the budding process. Journal of Virology 77: 3384-3393

Otto C, Puffer BA, Pöhlmann S, Doms RW, Kirchhoff F (2003) Mutations in the C3 region of human and simian immunodeficiency virus envelope have differential effects on viral infectivity, replication, and CD4-dependency. Virology 315: 292-302

Pöhlmann S, Zhang J, Baribaud F, Chen Z, Leslie GJ, Lin G, Granelli-Piperno A, Doms RW, Rice CM, McKeating JA (2003) Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. Journal of Virology 77: 4070-4080

Schnell T, Schmidt B, Moschick G, Thein C, Paatz C, Korn K, Walter H (2003) Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 17: 1258-1261

Simmons G, Reeves J D, Grogan CC, Vandenberghe LH, Baribaud F, Whitbeck JC, Burke E, Buchmeier MJ, Soilleux EJ, Riley JL, Doms RW, Bates P, Pöhlmann S (2003) DC-SIGN and DC-SIGNR bind ebola glycoproteins and enhance infection of macrophages and endothelial cells. Virology 305: 115-123

Wolf K, Walter H, Beerenwinkel N, Keulen W, Kaiser R, Hoffmann D, Lengauer T, Selbig J, Vandamme AM, Korn K, Schmidt B (2003) Tenofovir resistance and resensitization. Antimicrob Agents Chemother 47: 3478-3484

Zander K, Sherman MP, Tessmer U, Bruns K, Wray V, Prechtel A T, Schubert E, Henklein P, Luban J, Neidleman J, Greene W C, Schubert U (2003) Cyclophilin A interacts with HIV-1 Vpr and is required for its functional expression. J Biol Chem 278: 43202-43213

2. Expertenlabor für Betaherpesviren

Forschungsschwerpunkte des Expertenlabors für Beta-Herpesviren sind die Immunabwehr, die molekularen Mechanismen der Replikationskontrolle sowie die antivirale Therapie der klinisch relevanten Beta-Herpesviren mit Fokussierung auf das humane Cytomegalovirus (HCMV). Die Projektgruppe von **Prof. Dr. M. Mach** beschäftigt sich mit der Definition der Schlüsselfaktoren, die die protektive humorale Immunität nach einer HCMV-Infektion vermitteln. Dies beinhaltet die Identifizierung und Charakterisierung viraler Glykoprotein-Komplexe sowie die Untersuchung des Induktionsmechanismus einer effektiven humoralen Immunantwort gegen HCMV. So konnte vor kurzem unter Verwendung von T- und B-Zell defizienten RAG1-/-Mäusen gezeigt werden, dass die Aktivierung von Virus-spezifischen Gedächtnis B-Zellen unabhängig von einer T-Zellhilfe erfolgen kann. Ein weiteres Hauptinteresse der Forschung ist die Definition regulatorischer Proteine, die eine essentielle Funktion für die effiziente Virusreplikation ausüben und somit attraktive neue Zielmoleküle für antivirale Therapieansätze darstellen (**Prof. Dr. T. Stamminger, Priv.-Doz. Dr. M. Marschall**). Dazu zählen die viralen immediate early-(IE)-Proteine IE1-p72 und IE2-p86, die Tegumentproteine pp71, ppUL69 und pUL26 sowie die virale Proteinkinase pUL97. Die Analyse der hier zugrundeliegenden regulatorischen Mechanismen dient nicht nur einem besseren Verständnis der viralen Replikation, sondern soll auch zur Aufklärung neuer zellulärer Regulationsmechanismen sowie von viralen Pathomechanismen beitragen. So konnte beispielsweise innerhalb des ppUL69-Proteins ein neuartiges, nukleäres Exportsignal identifiziert werden, das unabhängig vom Exportrezeptor Crm1 funktioniert und somit einen alternativen nukleären Exportweg benutzt. Für das IE-Protein IE2-p86 konnte gezeigt werden, dass es neben seiner essentiellen Schaltfunktion für die virale Genexpression

auch wesentlich zur pro-inflammatorischen Wirkung der HCMV-Infektion beiträgt und insbesondere die Induktion des zellulären Adhäsionsmoleküls ICAM-1 vermittelt. Für die Proteinkinase pUL97 gelang es in Zusammenarbeit mit Axxima Pharmaceuticals (München), neuartige Inhibitoren (Indolocarbazole, Quinazoline) zu identifizieren, die spezifisch die Replikation des HCMV supprimierten und sich damit für die antivirale Therapie eignen. Forschungsschwerpunkt im Labor von **Priv.-Doz. Dr. E. Bogner** ist die Charakterisierung von HCMV-Proteinen, die essentiell für die virale DNA Verpackung sind. Dies umfasst die beiden Terminase-Untereinheiten pUL56 und pUL89, für die in vitro eine Nukleasefunktion nachgewiesen werden konnte, so dass vermutlich beide Proteine dazu beitragen, dass konkatemere virale DNA geschnitten wird. Darüber hinaus gelang es vor kurzem, das Portalprotein des HCMV zu identifizieren, das die Inkorporation der viralen DNA in die Kapsidstruktur vermittelt. Die detaillierte Aufklärung des Mechanismus der DNA-Verpackung sowie der Struktur der beteiligten Proteine soll ebenfalls zur Entwicklung neuer Ansatzpunkte für die antivirale Therapie führen.

Expert Laboratory for Beta-Herpesviruses

The research activities of the expert laboratories for Beta-Herpesviruses focus on the immune defense, on the molecular mechanisms of replication control and on novel approaches for antiviral therapy against the clinically relevant human beta-herpesviruses, in particular against human cytomegalovirus (HCMV). The research group of **Prof. Dr. M. Mach** defines the key factors providing protective humoral immunity following HCMV infection. This includes the identification and characterization of viral glycoprotein complexes as well as the mechanism of induction of an effective antibody response against human cytomegalovirus. For instance, using T- and B-cell deficient RAG-/-mice, it could be demonstrated that activation of virus-specific memory B cells to secrete IgG is independent of cognate or bystander T cell help. Another main research interest is the definition of regulatory proteins that exert an essential function for efficient viral replication and are thus attractive novel target molecules for antiviral therapy (**Prof. Dr. T. Stamminger, Priv.-Doz. Dr. M. Marschall**). This includes the viral immediate early (IE) proteins IE1-p72 and IE2-p86, the tegument proteins pp71, ppUL69 and pUL26 as well as the viral protein kinase pUL97. The analysis of the relevant regulatory mechanisms should not only allow for a better understanding of viral replication but should also help to unravel novel regulatory pathways of the cell and of virus-host interactions. For instance, a novel nuclear export signal could be identified within the ppUL69-protein, which mediates nucleocytoplasmic shuttling in a CRM-1 independent manner, suggesting that this protein targets a novel cellular nuclear export pathway. Furthermore, it could be demonstrated that the IE2-p86 protein is not only essential for the switch from viral immediate-early to early gene expression but is also involved in the pro-inflammory effects of HCMV infection, mediating the induction of cellular adhesion molecule ICAM-1 on the surface of infected cells. Finally, in collaboration with Axxima Pharmaceuticals (Munich) novel inhibitors (indolocarbazoles, quinazolines) of the protein kinase pUL97 could be identified, that are also able to block viral replication and are thus suitable for antiviral therapy. The major topic of the **Priv.-Doz. Dr. E. Bogner** laboratory is the functional characterization of HCMV cleavage/packaging proteins. In particular, the terminase subunits pUL56 and pUL89 are investigated which both function as nucleases and are therefore necessary for cleavage of concatemeric DNA to unit-length viral genomes. Furthermore, the HCMV portal protein, which mediates the translocation of viral genomes into preformed procapsids, could be identified recently. The detailed characterization of the mechanisms of DNA packaging and the structure of the involved proteins should also help to finally develop novel antiviral therapeutic approaches.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Jean Bedard, BioChem Pharma, Laval, Kanada

Prof. William J. Britt, University of Alabama at Birmingham, USA

Dr. Cornelis Vink, Prof. Dr. C.A. Bruggeman Cardiovascular Research Institute Maastricht, University of Maastricht, Niederlande

Prof. Dr. Carlos Catalano, University of Colorado HSC, School of Pharmacy, Denver, USA

Prof. Dr. John C. Drach, Department of Biologic and Material Sciences, University of Ann Arbor, Michigan, USA

Prof. Dr. Andreas Holzenburg, Microscopy and Imaging Center, Texas A&M University, College Station, USA

Dr. John Sinclair, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Großbritannien

Prof. Dr. Leroy B. Townsend, College of Pharmacy, University of Ann Arbor, Michigan, USA

Prof. Mats Ohlin, Prof. C.A.K. Borrebaeck, Lund, University, Schweden

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. T. Stamminger, Priv.-Doz. Dr. M. Marschall
DFG, SFB 473: Schaltvorgänge der Transkription, Teilprojekt B2

PM:	2002: 50.397 €	2003: 52.800 €
SM:	26.178 €	26.178 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. T. Stamminger, Priv.-Doz. Dr. M. Marschall
IZKF Erlangen, Entzündungsprozesse Genese, Diagnostik und Therapie, Teilprojekt B1

PM:	2002: 36. 386 €	2003: 23.541 €
SM:	13.907 €	9.475 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. T. Stamminger, Priv.-Doz. Dr. M. Marschall
BMBF, BioChance-Programm, in Zusammenarbeit mit der AXXIMA Pharmaceuticals AG, Martinsried

PM:	2002: 145.488 €	2003: 70.516 €
SM:	44.509 €	35.753 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. T. Stamminger, Priv.-Doz. Dr. M. Marschall
DFG, GRK 805: `Protein/Protein- Interaktionen in der Signaltransduktion.

PM:	2002: 3.072 €	2003: 12.288 €
SM:	955 €	3.818 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Mach
IZKF Erlangen, Teilprojekt B1

PM:	2002: 36.386 €	2003: 23.541 €
SM:	13.907 €	9.475 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Mach
DFG, FKZ: MA 929/4-2; MA929/6-1, „Adoptiver Transfer von Cytomegalovirus-spezifischen Gedächnis B-Zellen: Immunologische Mechanismen der sekundären Antikörperantwort"
PM: 2002: 25.147 € 2003: 8.086 €
SM: 12.537 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Mach
DFG, FKZ: MA 929/4-2; MA929/9-1, „Adoptiver Transfer von Cytomegalovirus-spezifischen Gedächnis B-Zellen: Immunologische Mechanismen der sekundären Antikörperantwort"
PM: 2002: 9.886 € 2003: 57.707 €
SM: 8.631 € 28.352 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Mach
DFG, FKZ: MA 929/8-1; MA929/9-1, „Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von nicht-konservierten strukturellen Glykoproteinen des humanen Cytomegalovirus"
PM: 2003: 9.290 €
SM: 3.212 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Mach
DFG, FKZ: MA 929/4-2; MA 929/4-3, „Die Immunantwort gegen die Glykoproteine B und H des humanen Cytomegalovirus. Molekulare Analyse und Beteiligung an der Induktion von Autoimmunprozessen"
PM: 2002: 20.810 €
SM: 3.564 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Priv.-Doz Dr. E. Bogner
DFG, FKZ: Bo 1214/4-1, Habilitationsstipendium
PM: 2002: 21.650 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Priv.-Doz Dr. E. Bogner
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung
PM: 2003: 18.000 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Priv.-Doz Dr. E. Bogner
DFG, FKZ: Bo 1214/51, „ Aufklärung der Struktur und Funktion der Terminaseuntereinheiten pUL56 und pUL89 des humanpathogenen Cytomegalovirus
PM: 2002: 14.583 € 2003: 33.846 €
SM: 20.600 € 4.955 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bogner E (2002) Human cytomegalovirus terminase as a target for antiviral chemotherapy. Rev Med Virol 12: 115-127

Efferth T, Marschall M, Wang X, Huong SM, Hauber I, Olbrich A, Kronschnabl M, Stamminger T, Huang ES (2002) Antiviral activity of artesunate towards wild-type, recombinant, and ganciclovir-resistant human cytomegaloviruses. J Mol Med 80: 233-242

Falk CS, Mach M, Schendel DJ, Weiss EH, Hilgert I, Hahn G (2002) NK cell activity during human cytomegalovirus infection is dominated by US2-11-mediated HLA class I down-regulation. J Immunol 169: 3257-3266

Hofmann H, Sindre H, Stamminger T (2002) Functional interaction between the pp71 protein of human cytomegalovirus and the PML-interacting protein human Daxx. Journal of Virology 76: 5769-5783

Hwang JS, Bogner E (2002) ATPase activity of the terminase subunit pUL56 of human cytomegalovirus. J Biol Chem 277: 6943-6948

Kronschnabl M, Marschall M, Stamminger T (2002) Efficient and tightly regulated expression systems for the human cytomegalovirus major transactivator protein IE2p86 in permissive cells. Virus Res 83: 89-102

Maisch T, Kropff B, Sinzger C, Mach M (2002) Upregulation of CD40 expression on endothelial cells infected with human cytomegalovirus. Journal of Virology 76: 12803-12812

Marschall M, Stein-Gerlach M, Freitag M, Kupfer R, van den BM, Stamminger T (2002) Direct targeting of human cytomegalovirus protein kinase pUL97 by kinase inhibitors is a novel principle for antiviral therapy. J Gen Virol 83: 1013-1023

Rehberg S, Lischka P, Glaser G, Stamminger T, Wegner M, Rosorius O (2002) Sox10 is an active nucleocytoplasmic shuttle protein, and shuttling is crucial for Sox10-mediated transactivation. Mol Cell Biol 22: 5826-5834

Scheffczik H, Savva CG, Holzenburg A, Kolesnikova L, Bogner E (2002) The terminase subunits pUL56 and pUL89 of human cytomegalovirus are DNA-metabolizing proteins with toroidal structure. Nucleic Acids Res 30: 1695-1703

Spaderna S, Blessing H, Bogner E, Britt W, Mach M (2002) Identification of glycoprotein gpTRL10 as a structural component of human cytomegalovirus. Journal of Virology 76: 1450-1460

Stamminger T, Gstaiger M, Weinzierl K, Lorz K, Winkler M, Schaffner W (2002) Open reading frame UL26 of human cytomegalovirus encodes a novel tegument protein that contains a strong transcriptional activation domain. Journal of Virology 76: 4836-4847

Hashemolhosseini S, Kilian K, Kardash E, Lischka P, Stamminger T, Wegner M (2003) Structural requirements for nuclear localization of GCMa/Gcm-1. FEBS Lett 553: 315-320

Kaur A, Kassis N, Hale CL, Simon M, Elliott M, Gomez-Yafal A, Lifson JD, Desrosiers RC, Wang F, Barry P, Mach M, Johnson RP (2003) Direct relationship between suppression of virus-specific immunity and emergence of cytomegalovirus disease in simian AIDS. Journal of Virology 77: 5749-5758

Kronschnabl M, Stamminger T (2003) Synergistic induction of intercellular adhesion molecule-1 by the human cytomegalovirus transactivators IE2p86 and pp71 is mediated via an Sp1- binding site. J Gen Virol 84: 61-73

Lischka P, Sorg G, Kann M, Winkler M, Stamminger T (2003) A nonconventional nuclear localization signal within the UL84 protein of human cytomegalovirus mediates nuclear import via the importin alpha/beta pathway. Journal of Virology 77: 3734-3748

Marschall M, Freitag M, Suchy P, Romaker D, Kupfer R, Hanke M, Stamminger T (2003) The protein kinase pUL97 of human cytomegalovirus interacts with and phosphorylates the replication processivity factor pUL44. Virology 311: 60-71

Pignatelli S, Dal Monte P, Rossini G, Chou S, Gojobori T, Hanada K, Guo JJ, Rawlinson W, Britt W, Mach M, Landini M P (2003) Human cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selection pressure. J Gen Virol 84: 647-655

Scholz B, Rechter S, Drach JC, Townsend LB, Bogner E (2003) Identification of the ATP-binding site in the terminase subunit pUL56 of human Cytomegalovirus. Nucleic Acids Res 31: 1426-1433

3. Forschungs-Netzwerk DNA-Tumorviren

Schwerpunkt dieses von **Prof. Dr. B. Fleckenstein** koordinierten Netzwerkes sind die Mechanismen der zellulären Wachstumstransformation durch DNA-Tumorviren, insbesondere durch Herpes- und Adenoviren. Die Rhadinoviren sind eine lymphotrope Subgruppe der Herpesviren; sie stellen schon seit Jahren einen Forschungsschwerpunkt am Institut für Klinische und Molekulare Virologie dar. Das Kaposi Sarkom-assoziierte humane Herpesvirus Type 8 (HHV-8) ist das erste beim Menschen identifizierte Rhadinovirus. 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, wobei wesentliche Funktionen konventioneller T-Zellen wie Antigen-Spezifität und Zytotoxizität erhalten bleiben. 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 von Proliferation und Apoptose in den transformierten humanen T-Zellen, die Interaktion der potentiellen viralen Onkoproteine mit ihren zellulären Partnern der T-Zell-Signalübertragungskette sowie mögliche therapeutische Anwendbarkeit der T-Zell Expansion (**Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger, Priv.-Doz. Dr. A. Ensser, Prof. Dr. H. Fickenscher**). 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. A. Ensser, Prof. Dr. H. Fickenscher**). Adenoviren (**Prof. Dr. W. Doerfler**) sind zwar beim Menschen bisher nicht mit Tumoren assoziiert, stellen aber ein wichtiges experimentelles Modell zur Tumorgenese

durch DNA-Viren dar. Der Schwerpunkt des Projektes liegt hier in der Regulation adenoviraler Gene, insbesondere nach deren Integration in das Genom einer Wirtszelle.

Research Network on DNA Tumorviruses

This network, coordinated by **Prof. Dr. B. Fleckenstein**, is interested in obtaining further insight into the mechanism of growth transformation by DNA-Tumorviruses. The Rhadinoviruses are a subgroup of lymphotropic tumorigenic herpesviruses that are a long standing research focus of the Department. 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. One major topic is how the H. saimiri system can be applied to study T cell structure and physiology, namely the regulation of cell death after transformation, the effects of the putative viral oncoproteins on their cellular partners within the T-cell signal transduction cascade, and how it may be applied for the expansion of T-cells with therapeutic potential (**Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger, Priv.-Doz. Dr. A. Ensser, Prof. Dr. H. Fickenscher**). Further research centres 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**). Adenoviruses (**Prof. Dr. W. Doerfler**) are not tumorigenic in man per se but represent a convenient model for tumor induction by DNA-viruses in animals. The focus of the project lies in the regulation of adenoviral genes, specifically after their integration into the host cell genome.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Frédéric Altare, Prof. Jean-Luc Casanova INSERM U429 Hôpital Necker, Paris, Frankreich

Prof. Steffen Gay, Prof. Renate Gay, Department of Rheumatology, WHO Center for Molecular Biology and Novel Therapeutic Strategies for Rheumatic Diseases, Zürich, Schweiz

Prof. Jonathan Heeney, Prof. Brigitte Rosenwirth, Biomedical Primate Research Center, Rijswijk, Niederlande

Prof. Nic Jones, Imperial Cancer Research Fund, London, Großbritannien

Prof. Jae U. Jung, New England Primate Research Center, Harvard Medical School, Southborough, MA, USA

Prof. Indrikis Muiznieks, Department of Microbiology Latvias Universitate, Riga, Lettland

Prof. Ulf Pettersson, Dr. Hongxing Zhao, Rydbeck Laboratoriet; Prof. Catharina Svenson, Biomedicum, Uppsala Universitet, Uppsala, Schweden

Prof. Jean-Christophe Renauld, Ludwig Institute of Cancer Research, Bruxelles, Belgien

Prof. Tom Shenk, Dept. of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, NJ, USA

Prof. Jürg Tschopp, Dr. Margot Thome, Institut de Biochemie, Université de Lausanne, Schweiz

Dr. Rene de Waal Malefyt, Dr. Kevin Moore, DNAX Research Institute, Palo Alto, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Ensser, Prof. Dr. B. Fleckenstein
DFG, SFB466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz, Teilprojekt C8
PM: 2002: 51.710 € 2003: 73.123 €
SM: 33.125 € 46.210 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Ensser, Prof. Dr. B. Fleckenstein
IZKF Erlangen, Teilprojekt C4, FKZ: 01 KS 9601
PM: 2002: 90.319 € 2003: 97.607 €
SM: 21.086 € 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Ensser, Prof. Dr. B. Fleckenstein
Wilhem Sander Stiftung FKZ: 2002.033.1," Expandierung und Charakterisierung EBV-spezifischer CTLs zur Behandlung lymphoproliferativer Erkrankungen"
PM: 2003: 9.420 €
SM: 5.000 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger
German-Israeli Foundation (GIF), Research project 674
PM: 2002: 10.054 € 2003: 34.180 €
SM: 1.487 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Fleckenstein
Fonds der Chemischen Industrie
SM: 2002/2003: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Fickenscher
Bayerische Forschungsstiftung, Forschungsverbund Grundlagen Gentechnischer Verfahren (FORGEN), Teilprojekt VV7
PM: 2002: 15.838 €
SM: 11.096 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Fickenscher
DFG, SFB 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz, Teilprojekt B7
PM: 2002: 86.131 €
SM: 34.518 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Fickenscher
DFG, SFB 353: `Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung, Teilprojekt A12
PM: 2002: 24.600 € 2003: 25.200 €
SM: 12.782 € 12.782 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Fickenscher
Hexal Gentech Forschungs GmbH, Holzkirchen
Varicella Zoster virus Research Foundation, New York, fellowship competition grant award
PM: 2002: 2003:
SM: 12.500 € 50.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Fickenscher
Wilhelm Sander-Stiftung, Neustadt/Donau: „Neue Strategien in der Tumortherapie: Rhadinovirale und lentivirale Telomerase-Expression in tumorreaktiven T-Zellen"
PM: 2002: 57.600 € 2003: 57.600 €
SM: 30.000 € 30.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Doerfler
DFG, FKZ: Do 165/15-2; Do 165/17-2; „Adenovirus Gen-Expressionsmuster in infizierten, transformierten und Ad12-induzierten Tumorzellen"
PM: 2002: 57.600 €
SM: 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Doerfler
Bayerisches Staatsministerium für Landschaftsentwicklung und Umweltfragen, München, FKZ: 71a8793200/1, „Verbleib von Fremd-DNA im Säureorganimus"
PM: 2002: 70.800 € 2003: 26.400 €
SM: 15.339 € 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Doerfler
BMBF-Qiagen 03-12235-6: „Immunstimmulation durch spezielle Oligonucleotide"amaxa GmbH, Köln
PM: 2002: 100.224 € 2003:
SM: 15.339 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Doerfler
Marga und Walter Boll Stiftung, Köln:" Mol. Response-Prädiktion der Therapie Ösophaguscarcinom"
PM: 2002: 57.600 €
SM: 102.260 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Doerfler
Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf

ZMMK 01 KS 9502: „DANN Methylisierungsmuster in menschlichem Genom und deren funktionale Bedeutung"

PM:	2002: 72.378 €	2003: 61.980 €
SM:	20.452 €	20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Doerfler
Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf
MSWF NRW TSE: „Schicksal vom fremden Proteinen"

PM:	2002: 55.000 €
SM:	12.782 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fickenscher H, Hör S, Küpers H, Knappe A, Wittmann S, Sticht H (2002) The Interleukin-10 cytokine family. Trends Immunol 23: 89-96

Fickenscher H, Fleckenstein B (2002) Growth transformation of human T cells. Meth Microbiol 32: 657-692

Kirchhoff S, Sebens T, Baumann S, Krueger A, Zawatzky R, Li-Weber M, Meinl E, Neipel F, Fleckenstein B, Krammer PH (2002) Viral IFN-regulatory factors inhibit activation-induced cell death via two positive regulatory IFN-regulatory factor 1-dependent domains in the CD95 ligand promoter. J Immunol 168: 1226-1234

Wronka G, Fechteler K, Schmitz B, Doerfler W (2002) Integrative recombination between adenovirus type 12 DNA and mammalian DNA in a cell-free system: joining by short sequence homologies. Virus Res 90: 225-242

Dumoutier L, Lejeune D, Hör S, Fickenscher H, Renauld JC (2003) Cloning of a new type II cytokine receptor activating signal transducer and activator of transcription (STAT) 1, STAT2 and STAT3. Biochem J 370: 391-396

Ensser A, Thurau M, Wittmann S, Fickenscher H (2003) The primary structure of the herpesvirus saimiri strain C488 genome. Virology 314: 471-487

Hohlweg U, Hösel M, Dorn A, Webb D, Hilger-Eversheim K, Remus R, Schmitz B, Mende Y, Buettner R, Schramme A, Corzilius L, Niemann A, Doerfler W (2003) Intraperitoneal dissemination of Ad12-induced undifferentiated neuroectodermal hamster tumors: de novo methylation and transcription patterns of integrated viral and of cellular genes. Virus Res 98: 45-56

Hohlweg U, Hösel M, Dorn A, Webb D, Remus R, Buettner R, Doerfler,W (2003) Tumorigenesis by adenovirus type 12: Intraperitoneal spreading of Ad12-induced primitive neuroectodermal tumors. Current Topics Microbiol Immunol 273: 215-244

Hösel M, Webb D, Schröer J, Doerfler W (2003) The abortive infection of Syrian hamster cells with human adenovirus type 12. Current Topics Microbiol Immunol 272: 415-440

Palka-Santini M, Schwarz-Herzke B, Hösel M, Brondke H, Renz D, Schmitz B, Auerochs S, Doerfler W (2003) The gastrointestinal tract as the portal of entry for foreign macromolecules: fate of DNA and protein. Mol Genet Genomics 270: 201-215

Schäfer A, Lengenfelder D, Grillhösl C, Wieser C, Fleckenstein B, Ensser A (2003) The latency-associated nuclear antigen homolog of herpesvirus saimiri inhibits lytic virus replication. Journal of Virology 77: 5911-5925

Schmidt M, Kress M, Heinemann S, Fickenscher H (2003) Varicella-Zoster virus isolates, but not the vaccine strain OKA, induce sensitivity to alpha-1 and beta-1 adrenergic stimulation of sensory neurones in culture. J Med Virol 70S: 82-89

Schumacher A, Arnhold S, Addicks K, Doerfler W (2003) Staurosporine is a potent activator of neuronal, glial, and "CNS stem cell"-like neurosphere differentiation in murine embryonic stem cells. Mol Cell Neurosci 23: 669-680

4. Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, 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. F. Neipel** mit den Transformations-assoziierten und immunmodulatorischen Proteinen des Kaposi-Sarkom-assoziierten humanen Herpesvirus 8 (KSHV = HHV8). Hierzu zählt das virale Zytokin IL-6, virale Interferon-Response-Faktoren sowie das immunmodulatorische Protein vOx-2. Über die Identifikation dominanter Membran-Glykoproteine und zugehöriger Zellrezeptoren konnte mittels rekombinanter Proteine eine verbesserte Seroepidemiologie entwickelt werden. Ein weiteres Thema der Arbeitsgruppe ist die Identifikation zellulärer Interaktionspartner viraler Hüllproteine von Herpes- und Coronaviren. Die Arbeitsgruppe von **Dr. rer. nat. Dr. med. H. Reil** befasst sich derzeit mit der Interaktion der neuen Flaviviren der GB-Subgruppe (GBV-C/Hepatitis G-Virus) mit Immundefizienzviren. HIV-Patienten, koinfiziert mit GBV-C, zeigen im Vergleich zu GBV-negativen Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil und langsameren Progress zu AIDS. Der HIV-inhibitorische Effekt ist deutlich im Zellkultursystem darstellbar. Es konnte gezeigt werden, dass GBV-C die Herunterregulation des CCR5-Rezeptors bewirkt, ein Korezeptor für HIV. Die weitere Aufklärung des zugrunde liegenden Mechanismus sowie die Identifizierung der dafür verantwortlichen GBVC Proteine ist Schwerpunkt des Projektes.

Position 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 hematopoetic system. As part of this program the laboratory led by **Priv.-Doz. Dr. F. Neipel** is dealing with transformation-associated and immunomodulatory proteins of the Kaposi-Sarkoma associated human herpesvirus 8 (KSHV = HHV8). These include the viral cytokine IL-6, the viral interferon response factors and the viral immunomodulatory protein vOx-2. Following the identification of dominant membrane glycoproteins and cognate cell surface receptors it was possible to improve the seroepidemiology using recombinant proteins. The group is also searching for cellular interaction partners of viral transmembrane glycoproteins from herpes- and coronaviruses. The research group of **Dr. rer. nat. Dr. med. H. Reil** is studying the interactions of the newly-discovered flaviviruses of the GB subgroup (GBV-C/Hepatitis G-Virus) and the immunodeficiency viruses. GBV-C co-infected HIV patients show a significant survival benefit and prolonged progress to AIDS with regard to GBV-C negative HIV patients. The HIV-inhibitory effect can be demonstrated clearly in cell culture. It could be shown that GBV-C causes the down regulation of the CCR5 receptor, a co-receptor used in HIV-infection. The main focus of this project is to explain possible underlying mechanism and to identify GBV-C proteins involved in this process.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Adriana Albini, Dr. Ulrich Pfeffer, Laboratory of Molecular Biology, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italien

Prof. Gabriella Campadelli-Fiume, Department of Experimental Pathology, University of Bologna, Italien

Dr. Paolo Monini, Laboratory of Virology, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italien

Dr. Yasuko Mori, Department of Medical Microbiology, Osaka University, Osaka, Japan

Dr. Philipp Pellet, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA

Prof. Jack Stapleton M.D., University of Iowa Iowa City, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. F. Neipel
DFG, SFB 466: Lymphoproliferation und Immundefizienz, Teilprojekt C9

PM:	2002: 40.006 €	2003: 39.286 €
SM:	15.293 €	15.633 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. F. Neipel
Johannes und Frieda MarohnStiftung

PM:	2002: 9.282 €
SM:	1.704 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Dr. Dr. H. Reil
Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz

PM:	2002: 51.896 €	2003: 60.500 €
SM:	15.339 €	18.600 €

Projektleiterin / Principal Investigator: Dr. Dr. H. Reil
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

PM:	2003: 34.506 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kirchhoff S, Sebens T, Baumann S, Krueger A, Zawatzky R, Li-Weber M, Meinl E, Neipel F, Fleckenstein B, Krammer PH (2002) Viral IFN-regulatory factors inhibit activation-induced cell death via two positive regulatory IFN-regulatory factor 1-dependent domains in the CD95 ligand promoter. J Immunol 168: 1226-1234

Beck R, Wiendl H, Jahn G, Melms A, Neipel F (2003) Human herpesvirus 6 in serum and spinal fluid of patients with multiple sclerosis?. Arch Neurol 60: 639

Korn K, Reil H, Walter H, Schmidt B (2003) Quality control trial for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance testing using clinical samples reveals problems with detecting minority species and interpretation of test results. J Clin Microbiol 41: 3559-3565

Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, Ablashi DV, Dollard SC, Forghani B, Glynn SA, Goedert J J, Jenkins FJ, Lee TH, Neipel F, Todd DS, Whitby D, Nemo GJ, Busch MP (2003) Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. Transfusion 43: 1260-126

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 2.517.893 €2003: 2.604.681 €

Andere Drittmittel

2002: 586.010 €2003: 486.502 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Helmut Fickenscher, Ruf auf das Extraordinariat für Klinische Virologie der Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg (zum 28.01.2002)

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Angebot der Position des Wissenschaftlichen Vorstandes des Deutschen Krebsforschungszentrums, Heidelberg; abgelehnt im März 2003

Prof. Dr. Joachim Hauber, Berufung auf eine C4-Professur für Virologie an der Universität Hamburg (zum 01.03.2002)

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. Elke Bogner: Verpackung viraler Genomeinheiten mittels der Terminase des humanen Cytomegalievirus. Antrittsvorlesung: 29.11.2002

Dissertationen / Doctorate theses

Hör, Simon, Dipl. Biol.: Biochemische und funktionelle Eigenschaften des neuen, durch Herpesvirus saimiri induzierten Interleukin10Homologs Interleukin 6/AK155 (2002)

Hofmann, Heike, Dipl. Biol.: Interaktion der Regulatorproteine IE2 und pp71 des humanen Cytomegalovirus mit Faktoren der nukleären Domäne ND10 (2002)

Lange, Caroline, Ärztin: Klonierung und Charakterisierung neuer zellulärer Semaphorine mit Homologie zu viralen Semaphorinen (2002)

Lischka, Peter, Dipl. Biol.: Analyse nukleo-zytoplasmatischer Transportvorgänge der Regulatorproteine pUL84 und pUL69 des humanen Cytomegalovirus (2002)

Müller, Sandra, Dipl. Biol.: Molekulare Analyse der viralen Gene vpr der Immundefizienzviren (2002)

Raab, M. S., cand. med.: Das immunogene Glykoprotein des Humanen Herpesvirus-8 (HHV-8) - ein neues serologisches Nachweisverfahren (2002)

Ruckes, Tobias, Dipl. Biol.: Anti-Apoptotische Stimulation von Lymphozyten einer viralen T-Zell-Leukämie (2002)

Knör, Susanne, Apothekerin: Strukturelle Analyse der antigenen Domäne 1 des Glykoproteins B des humanen Cytomegalovirus (2003)

Kronschnabl, Martina, Dipl. Biol.: Einfluss der regulatorisch aktiven Proteine IE2p86 und pp71 des humanen Cytomegalovirus auf den Zellzyklus und die Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen (2003)

Lorz, Kerstin, Dipl. Biol.: Funktionelle Charakterisierung des offenen Leserahmens UL26 von HCMV (2003)

Schäfer, Alexandra, Dipl. Biol.: Mediatoren der episomalen Persistenz von Herpesvirus saimiri in menschlichen T-Zellen (2003)

Stumpf, Dominique, cand. med.: Ein rhadinovirales Vektorsystem für die Therapie entzündlicher Gelenkserkrankungen (2003)

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

Prof. Dr. Walter Doerfler
Mitglied der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer
European Molecular Biology Organization (EMBO)
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Editorial Board: Virus Research
Vorstand der Ventnor Foundation Alumni e.V.

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein
Sprecher des Sonderforschungsbereiches 466
Sprecher des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren
Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz; Vorsitzender der Kommission für theoretisch-medizinische Forschung
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Academia Europaea
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Robert-Koch-Stiftung
Wissenschaftlicher Beirat der Wilhelm-Sander-Stiftung, stellvertretender Vorsitzender
Stiftungsrat der Paul-Ehrlich-Stiftung
Stiftungsvorstand des Georg-Speyer-Hauses
Aufsichtsrat des Deutschen Primatenzentrums, Göttingen
Universitätsrat der Medizinischen Universität Innsbruck
Vorsitzender der Kommission für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs und Beirat der Gesellschaft für Virologie (GfV)
Mitglied der Kommission zur Struktur der klinischen Forschung des Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst
Nationaler AIDS-Beirat des Bundesministerium für Gesundheit und Sozialordnung
Ständige Impfkommission (STIKO) der Bundesregierung am Robert-Koch-Institut
Beirat von GENOFOR, Bonn
Nationale Kommission zur Eradikation der Poliomyelitis
Mitglied des Prüfungsausschusses der Bayerischen Landesärztekammer auf dem Gebiet Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
Kuratorium des Bayerisch-Kalifornischen Hochschulzentrums (BaCaTec)
Kuratorium der German African AIDS Campaign e.V.
Steering Committee des Kompetenznetzes HIV/AIDS e.V.
WHO Advisory Panel on Virus Diseases
Mitglied des Institut des Sciences de la Santé, Paris
Scientific Advisory Board, The Institute of Human Virology, Baltimore
Register of Referees, Grant Review Committee, Italian Ministry for Education, University and Research (MIUR)
Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte (GDNA) e.V.
Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau e.V.
Mitglied des Vorstandes von BioMedTec Franken e.V.
Verein zur Förderung der Virusforschung e.V., Erlangen, Vorsitzender
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

Prof. Dr. Ralph Grassmann
Wissenschaftlicher Sekretär des Sonderforschungsbereichs 466
Organisator des Internationalen Symposiums des SFB 466 und des GK 592 „Viruses and Immune Defense"

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dipl. Biol. Andreas Dorn, Stipendium der European Science Foundation für einen Forschungsaufenthalt an der Universität Uppsala, Schweden (04 - 07/2003)

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Verleihung des Verdienstkreuzes am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland (19.03.2003)

Dr. Stefan Pöhlmann
Postdoktoranden-Preis der Robert-Koch-Stiftung (27.10.2002)
Habilitationsstipendium der Kalkhof-Rose Stiftung (2003)

Dr. Barbara Schmidt, Stipendium der Max Kade Foundation, New York, für einen Forschungsaufenthalt im Labor von Prof. Levy an der University of California at San Francisco (10/2002 - 10/2003)

Dr. Gültekin Tamgüney, Bewilligung eines Forschungsstipendiums der DFG zur Arbeit am Institute of Neurodegenerative Diseases bei Prof. S. Prusiner, University of California at San Francisco (09/2002)

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

Berichtskolloquium des Sonderforschungsbereiches 466 „Lymphoproliferation und virale Immundefizienz", Schloss Thurnau, 03. – 04.05.2002, 27. – 28.06.2003

Internationales Symposium des Sonderforschungsbereiches 466 und des Graduiertenkollegs 592 „Viruses and Immune Defense", Erlangen, 01. – 02.10.2003

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen zu Themen der virologischen Diagnostik

Infektionen der Haut (30.01.2002)

Katheter- und Implantatinfektionen (20.03.2002)

Freizeitassoziierte Infektionen (05.06.2002)

Infektionen des Auges (24.07.2002)

Infektionen der Leber (18.09.2002)

Neugeborenen-Infektionen (27.11.2002)

Ambulant erworbene Pneumonien – Erreger und neue Therapiestrategien (29.01.2003)

Sepsis und postoperative Infektionen (02.04.2003)

Aktuelle epidemiologische Entwicklungen (28.05.2003)

Knochen- und Gelenkinfektionen (23.07.2003)

Fieber unklarer Ursache (17.09.2003)

Infektionen im HNO-Bereich (26.11.2003)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Kapillar–Sequenzierautomat (ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer)

Phosphoimager (Raytest, Fujix BAS 2000)

Konfokales Lasermikroskop

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
Chair of Pharmacology and Toxicology

Fahrstraße 17, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22293
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22774
E-Mail: brune@pharmakologie.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Frau Ursula Niederweis
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22293
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22774
E-Mail: niederweis@pharmakologie.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Brune, Kay	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	brune@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22292
Lehrstuhlinhaber bis 30.09.2003, seit 01.10.2003 Stiftungsprofessor (C4) am Institut / Chairman until 30.09.2003, since 01.10.2003 Doerenkamp-Professur (C4) at the institute			
Zeilhofer, Hanns Ulrich	Prof. Dr. med.	zeilhofer@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26935
Kommissarischer Leiter ab 01.10.2003 / Chairman since 01.10.2003			
Ahmadi, Seifollah	Dr. rer. nat.	ahmadi@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26936
Seit 1.10.2003 / since 01.10.2003			
Criegee-Rieck, Manfred	Dr. hum. biol.	mcr@pharmakologie.uni-erlangen.de	-29299
Seit 01.04.2003 / since 01.04.2003			
Ellrich, Jens	Priv.-Doz. Dr. med.	ellrich@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22003
Bis 01.01.2003 / until 01.01.2003			
Gühring, Hans	Dr. med.	guehring@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26937
Bis 31.03.2002 / until 31.03.2002			
Hess, Andreas	Dr. rer. nat.	hess@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22801
Hinz, Burkhard	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	hinz@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22754
Pahl, Andreas	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	pahl@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22002
Tiegs, Gisa	Prof. Dr. rer. nat.	tiegs@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22883

Forschungsschwerpunkte

- Neuropharmakologie
- Immuntoxikologie und Immunpharmakologie
- Arzneimitteltoxikologie und Arzneimittelepidemiologie
- Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz, ab 01.10.2003

Research Focus

- Neuropharmacology
- Immunotoxicology and Immunopharmacology
- Drug Toxicology and Drug Epidemiology
- Innovations for Animal and Consumer Protection, beginning 01.10.2003

1. Neuropharmakologie

Die Gruppe Neuropharmakologie untersucht die neurobiologischen Grundlagen des Schmerzes mit dem Ziel, das Verständnis der Wirkungen von bereits eingesetzten Analgetika zu verbessern und die Entwicklung neuer Pharmaka zu ermöglichen. Im Berichtszeitraum wurden 3 Projekte im Sonderforschungsbereich „Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (SFB 353, **Priv.-Doz. Dr. J. Ellrich, Dr. H. Gühring, Prof. Dr. K. Brune, Prof. Dr. H. U. Zeilhofer**) gefördert, in deren Zentrum die Erforschung spinaler Mediatoren des Schmerzes stand. Daneben beschäftigten sich die beteiligten Gruppen mit grundsätzlichen Fragen der synaptischen Übertragung und der zentralen neuronalen Informationsverarbeitung. Im Rahmen dieser Forschungsprojekte kommt ein breites Spektrum moderner biologischer Methoden zum Einsatz, wie die molekular-genetische Manipulation einzelner Gene und Rezeptoren (Generation transgener Mäuse mittels bacterial artificial chromosomes) und die Untersuchung ihrer Funktion in heterologen Expressionsystemen, an isolierten Schnittpräparaten und im intakten Organismus. Ergänzt werden diese Untersuchungen durch analytische Methoden (spinale Microdialyse) und durch „functional imaging" (fMRI, Optical imaging, OI) (**Dr. A. Hess, Prof. Dr. K. Brune**). Außer durch den SFB 353 wird die neuropharmakologische Forschung von der DFG im Rahmen eines Schwerpunktprogramms und im Normalverfahren gefördert sowie vom BMBF im Rahmen der Förderschwerpunkte „Kopfschmerz/Migräne" und „Virtual Brain". Zusätzliche Förderung 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 (Optical Imaging) sowie durch das IZKF Erlangen.

Neuropharmacology

Central topic of the neuropharmacology unit is the investigation of the neurobiological basis of pain. The group aims at a better understanding of the mode of action of known analgesics and the identification of targets for new analgesics. During the last two years 3 research projects were funded by the Sonderforschungsbereich "Pathobiology of Pain" (SFB 353, **Priv.-Doz. Dr. J. Ellrich, Dr. H. Gühring, Prof. Dr. K. Brune, Prof. Dr. H. U. Zeilhofer**). Other research interests include the investigation of basic properties of synaptic transmission and of central neuronal information processing. The research of the neuropharmacology unit integrates a wide spectrum of methods of modern biomedical research. They focus on the manipulation of individual genes and receptors and their functional analysis in heterologous expression systems in isolated tissue preparations and in intact organisms. The latter experiments include analytical methods (spinal microdialysis) and functional imaging in animals (fMRI and Optical Imaging, OI, **Dr. A. Hess, Prof. Dr. K. Brune**). Sources of funding in addition to the SFB 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 foundation, the Doerenkamp-Zbinden-Foundation and the IZKF Erlangen.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Girolamo Calò, University of Ferrara, Italien

Prof. Shuh Narumiya, Univeristy of Kyoto, Japan

Prof. Jean-Marc Fritschy, Universität Zürich, Schweiz

Prof. Hanns Möhler, Universität Zürich, Schweiz

Prof. Joachim Seelig, University of Basel, Schweiz

Dr. Rainer Reinscheid, University of California Irvine, Kalifornien

Prof. Junsei Horikawa, Universität Toyohashi, Japan

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. U. Zeilhofer
DFG, SFB 353, Teilprojekt A8, "Modulation der synaptischen Übertragung im Hinterhorn des Rückenmarks durch pro- und antinociceptiv wirkende Neuropeptide"

PM:	2002: 70.000 €	2003: 70.000 €
SM:	14.000 €	14.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. U. Zeilhofer
DFG, FKZ: Ze 377/6-1, "Elektrophysiologische Analyse von Glycinrezeptormutanten der Maus und möglicher Kompensationsmechanismen der pathologischen glycinergen Transmission"

PM:	2002: 25.000 €	
SM:	8.000 €	

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. J. Ellrich
DFG, SFB 353, Teilprojekt B 17, " Die Rolle des Systems der absteigenden Schmerzhemmung für die Pathophysiologie des Migräne-Kopfschmerzes"

PM:	2002: 56.000 €	2003: 56.000 €
SM:	25.000 €	25.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. H. Gühring, Prof. Dr. K. Brune
DFG, SFB 353, Teilprojekt A 1, " Bedeutung von Arachidonsäuremetaboliten für die Verarbeitung nozizeptiver Informationen im Rückenmark: Molekulare Mechanismen und pharmakologische Interventionsmöglichkeiten"

PM:	2002: 70.000 €	2003: 70.000 €
SM:	31.000 €	31.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. A. Hess
BMBF, FKZ: TP2/UP2, "Virtual Brain"

PM:	2002: 58.000 €	2003: 29.000 €
SM:	12.000 €	6.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. J. Ellrich, Prof. Dr. K. Brune, Dr. A. Hess, Prof. Dr. H. U. Zeilhofer
BMBF, "Alterations in central nervous system pain processing due to repetitive noxious stimulation in mice"

PM:	2002: 10.000 €	2003: 40.000 €
SM:	8.000 €	30.000 €
IM:	20.500 €	14.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. Brune, Priv.-Doz. Dr. J. Ellrich, Dr. A. Hess
SET Stiftung, "Magnetresonanztomographie in der Schmerzforschung: Verminderung der Tierzahl und Tierbelastung mit Hilfe einer modernen nichtinvasiven Technik"

PM:	2002:	2003: 50.000 €
IM:	15.000 €	

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Kalender, Prof. Dr. K. Brune, Priv.-Doz. Dr. K. Engelke, Dr. A. Hess
IZKF, Z2 " Core Unit Nichtinvasive Bildgebung"

PM:	2002: 60.000 €	2003: 60.000 €
SM:	20.000 €	20.000 €
IM:	20.000 €	20.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber WL, Zeilhofer HU (2002) PGE_2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. Nat Neurosci 5: 34-40

Becker L, von Wegerer J, Schenkel J, Zeilhofer HU, Swandulla D, Weiher H (2002) Disease-specific human glycine receptor α1 subunit causes hyperekplexia phenotype and impaired glycine- and $GABA_A$-receptor transmission in transgenic mice. J Neurosci 22: 2505-2512

Bronchti G, Heil P, Sadka R, Hess A, Scheich H, Wollberg Z (2002) Auditory activation of 'visual' cortical areas in the blind mole rat (Spalax ehrenbergi). Eur J Neurosci 16: 311-329

Gühring H, Hamza M, Sergejeva M, Ates M, Kotalla CE, Ledent C, Brune K (2002) A role for endocannabinoids in indomethacin-induced spinal antinociception. Eur J Pharmacol 454: 153-163

Schulze H, Hess A, Ohl FW, Scheich H (2002) Superposition of horseshoe-like periodicity and linear tonotopic maps in auditory cortex of the Mongolian gerbil. Eur J Neurosci 15: 1077-1084

Schulze H, Ohl FW, Hess A, Scheich H (2002) Representation of stimulus periodicity and its learning induced plasticity in the auditory cortex: Recent findings and new perspectives. Acta Acustica united with Acustica 88: 399-407

Ahmadi S, Muth-Selbach U, Lauterbach A, Lipfert P, Neuhuber WL, Zeilhofer HU (2003) Facilitation of spinal NMDA receptor currents by spillover of synaptically released glycine. Science 300: 2094-2097

Ates M, Hamza M, Seidel K, Kotalla CE, Ledent C, Gühring H (2003) Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. Eur J Neurosci 17: 597-604

Depner UB, Reinscheid RK, Takeshima H, Brune K, Zeilhofer HU (2003) Normal sensitivity to acute pain, but increased inflammatory hyperalgesia in mice lacking the nociceptin precursor polypeptide or the nociceptin receptor. Eur J Neurosci 17: 2381-2387

Pielot R, Scholz M, Obermayer K, Scheich H, Gundelfinger ED, Hess A (2003) A new point-based warping method for enhanced and simplified analysis of functional brain image data. Neuroimage 19: 1716-1729

Reek S, Geller JC, Mittag A, Grothues F, Hess A, Kaulisch T, Klein HU (2003) Noncontact mapping of ventricular tachycardia in a closed-chest animal model of chronic myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol 26(12): 2253-63

Schuster J, Ates M, Brune K, Gühring H (2002) The cannabinoids R(-)-7-hydroxy-delta-6-tetra-hydrocannabinol-dimethylheptyl (HU-210), 2-O-arachidonoylglycerylether (HU-310) and arachidonyl-2-chloroethylamide (ACEA) increase isoflurane provoked sleep duration by activation of cannabinoids 1 (CB1)-receptors in mice. Neurosci Lett 326: 196-200

Seidel K, Hamza M, Ates M, Gühring H (2003) Flurbiprofen inhibits capsaicin induced calcitonin gene related peptide release from rat spinal cord via an endocannabinoid dependent mechanism. Neurosci Lett 338: 99-102

von Wegerer J, Becker K, Glockenhammer D, Becker CM, Zeilhofer HU, Swandulla D (2003) Spinal inhibitory synaptic transmission in the glycine receptor mouse mutant spastic. Neurosci Lett 345: 45-48

Zeilhofer HU, Calo G (2003). Nociceptin/orphanin FQ and its receptor—potential targets for pain therapy? J Pharmacol Exp Ther 306(2): 423-9

2. Immunpharmakologie und -toxikologie

Entzündungen gehören zu den Hauptursachen schwerer Erkrankungen. Das Ziel der Arbeitsgruppe (**Prof. Dr. G. Tiegs**) ist es, molekulare und zelluläre Mechanismen der Entzündungskaskade und des Organversagens, ausgelöst durch bakterielle Pathogenitätsfaktoren wie LPS und *Pseudomonas* Exotoxin A, zu identifizieren, um gezielt pharmakologisch zu intervenieren. Als Therapeutika werden „klassische" Wirkstoffe (Prostaglandine, Induktoren der Hämoxygenase-1 und Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten), virale Gensonden und niedermolekulare, interferierende RNA (siRNA) untersucht.
Als therapeutische Zielstrukturen in der Entzündungskaskade interessieren uns T-Lymphozyten, insbesondere NK-T-Zellen, die als Effektorzellen, aber auch als Toleranzvermittler am Entzündungsgeschehen teilhaben.
Tumor Nekrose Faktor-α (TNF) und seine beiden Rezeptoren TNFR-1 und TNFR-2 sind als wichtigste Schädigungsvermittler bedeutende Zielstrukturen auf Zytokinebene. Sie spielen sowohl in der Entzündungskaskade als auch bei der Induktion hepatozellulärer Apoptose eine zentrale Rolle. Wir konnten beobachten, dass TNF Toleranz gegenüber sich selbst durch Induktion zytoprotektiver Proteine wie der Hämoxygenase-1 (HO-1) auslöst (Bedeutung für Organprotektion und Tumorentstehung?).
Ein weiteres Projekt (Kooperation mit dem Institut für Anatomie I) gilt der Modulation der Entzündung durch das periphere Nervensystem (peptidhaltige und/oder sympathische Nervenfasern).
Die Arbeitsgruppe wird von zwei DFG-Einzelprojekten und einem von der EU geförderten Projekt, einem Kollaborationsprojekt mit der Anästhesiologie im Rahmen des IZKF sowie einem Kollaborationsprojekt mit dem Institut für Anatomie I im Rahmen eines DFG-Einzelprojektes gefördert.

Immunopharmacology and Immunotoxicology

Systemic and organ specific inflammatory reactions are predominant causes of illness and death in Western nations. The aim of this group (**Prof. Dr. G. Tiegs**) is to define the cascade of events leading from infection and production of bacterial toxins to inflammation and to identify 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. Critical target cells in this scenario are conventional T cells and NKT cells which act as disease mediating effector cells, but also as disease limiting regulatory cells. A critical pro-inflammatory mediator is TNF which induces organ failure, but also tolerance towards itself by induction of cytoprotective proteins. These proteins might be relevant for organ protection, but probably also for carcinogenesis. One of these proteins is heme oxygenase-1, which also exhibits anti-inflammatory properties. Last but not least, immune interactions with the nervous system, in particular with peptidergic primary sensory and sympathetic afferent nerve fibres, are studied in order to define new targets for the development of new immunosuppressive drugs. These investigations involve the use of modern research technology such as real-time PCR, DNA array technology, gene therapy by viral vectors and small interfering RNA (siRNA) technology. The research group was supported by several DFG projects as well as by an EU and an IZKF project.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Ignacio Anegon, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Nantes, Frankreich

George Kollias, Alexander Fleming Biomedical Sciences Research Center, Athen, Griechenland

Nico Van Rooijen, Vrije Universiteit, Amsterdam, Niederlande

Miguel Soares, Instituto Gulbenkia de Ciência, Oeiras, Portugal

Immunobiology Research Center, Department of Surgery, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Tiegs
DFG, FKZ: TI 169/6-2, „Zelluläre Kommunikation beim septischen Leberversagen"
PM: 2002: 52.000 €
SM: 13.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Tiegs
DFG, FKZ:TI 169/6-3, „Zelluläre Kommunikation bei experimenteller Immunhepatitis und septischem Leberversagen: Toleranzinduktion nach T-Zell- und NKT-Zell-Aktivierung"
PM: 2003: 52.000 €
SM: 16.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Neuhuber, Prof. Dr. G. Tiegs
DFG, FKZ: NE 534/1-1,2, „Rolle Peptidhaltiger Primärafferenzen bei experimenteller Hepatits"
PM: 2003: 52.000 € 2003: 52.000 €
SM: 13.500 € 13.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Tiegs
DFG, FKZ: TI 169/7-1,2, „Identifizierung TNF-induzierbarer Gene zytoprotektiver Proteine in der Leber der Maus"
PM: 2003: 90.000 € 2003: 90.000 €
SM: 25.000 € 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Tiegs
EU, QLK3-CT-2001-00422, „Protective potential of HO-1 induction and carbon monoxide in models of immune-mediated or direct hepatotoxicity in mice"
PM: 2003: 63.000 € 2003: 63.000 €
SM: 18.400 € 18.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Tiegs
BMBF, IZKF, „Die Bedeutung von Exotoxin A für die Immunantwort und die Leberfunktion bei *Pseudomonas* Sepsis"
PM: 2002: 30.000 €
SM: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Tiegs
GRK 592, „Rolle von NKT- und NK-Zellen bei der *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A (PEA)-induzierten Leberschädigung der Maus"
PM: 2002: 12.000 € 2003: 12.000 €
SM: 4.000 € 4.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Koerber K, Sass G, Kiemer AK, Vollmar AM, Tiegs G (2002) In vivo regulation of inducible NO-Synthase in immune-mediated liver injury in mice. Hepatology 36: 1061-1069

Sass G, Heinlein S, Agli A, Bang R, Schümann J, Tiegs G (2002) Cytokine expression in three mouse models of experimental hepatitis. Cytokine 19: 115-120

Sass G, Koerber K, Tiegs G (2002) TNF tolerance and cytotoxicity in the liver: the role of interleukin-1β, inducible NO-synthase and heme oxygenase-1 in D-galactosamine-sensitized mice. Inflamm Res 51: 229-235

Tapalaga D, Tiegs G, Angermüller S (2002) NFkB and caspase-3 activity in apoptotic hepatocytes of galactosamine-sensitized mice treated with TNFα. J Histochem Cytochem 50: 1599-1609

Thiele A, Bang R, Gutschow M, Rossol M, Loos S, Eger K, Tiegs G, Hauschildt S (2002) Cytokine modulation and suppression of liver injury by a novel analogue of thalidomide. Eur J Pharmacol 453: 325-334

Bang R, Biburger M, Neuhuber WL, Tiegs G (2003) Neurokinin-1 receptor antagonists protect mice from CD95-and TNFα-mediated apoptotic liver damage. J Pharmacol Exp Ther 308: 1174-1180. Epub 2003 Nov 14

Bang R, Sass G, Kiemer AK, Vollmar AM, Neuhuber WL, Tiegs G (2003) Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96,345 and L-733,060 protect mice from cytokine-mediated liver injury. J Pharmacol Exp Ther 305: 31-39

Kaiser MJT, Tiegs G, Neuhuber WL (2003) Close apposition of dynorphin positive nerve fibres to lymphocytes in the mouse liver suggests opioidergic neuro-immunomodulation. J Histochem Cytochem 120: 213-221

Pullen S, Boecker R, Tiegs G (2003) The flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrabromobisphenol A-bisallylether suppress the induction of interleukin-2 Receptor a Chain (CD25) in murine splenocytes. Toxicology 184: 11-22

Samel D, Muller D, Gerspach J, Assohou-Luty C, Saas G, Tiegs G, Pfizenmaier K, Wajant H (2003) Generation of a FasL based proapoptotic fusion protein devoid of systemic toxicity due to cell surface antigen-restricted activation. J Biol Chem 278: 32077-32082

Sass G, Soares MCP, Yamashita K, Seyfried S, Zimmermann WH, Eschenhagen T, Kaczmarek E, Ritter T, Volk HD, Tiegs G (2003) Heme oxygenase-1 and its reaction product carbon monoxide prevent inflammation related apoptotic liver damage in mice. Hepatology 38: 909-918

Schümann J, Mühlen K, Kiemer AK, Vollmar AM, Tiegs G (2003) Parenchymal, but not leukocyte, TNFR2 mediates T cell-dependent hepatitis in mice. J Immunol 170: 2129-2137

Schümann J, Prockl J, Kiemer AK, Vollmar AM, Bang R, Tiegs G (2003) Silibinin protects mice from T cell-dependent liver injury. J Hepatol 39: 333-340

Zhou J, Fandrey J, Schümann J, Tiegs G, Brüne B (2003) NO and TNFa released from activated macrophages stabilize HIF-1α in resting tubular LLC-PK_1 cells. Am J Physiol Cell Physiol 284: C439-C446

3. Biochemische Pharmakologie

Die Arbeitsgruppe biochemische Pharmakologie beschäftigt sich mit der Regulation der Produktion von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen und Prostaglandinen.
Ein Arbeitskreis (**Prof. Dr. K. Brune, Priv.-Doz. Dr. A. Pahl**) hat sich in den vergangenen Jahren insbesondere auf die molekulare Analyse akuter und chronischer Entzündungen mit den Schwerpunkten Sepsis und Asthma/Allergie konzentriert. Dabei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf dem Studium der Regulation der Signaltransduktion und Genexpression durch immunmodulatorische Substanzen. Es gelang dabei, neue immunmodulatorische Arzneistoffe zu definieren und, in Zusammenarbeit mit der forschenden Arzneimittelindustrie, Prototypen neuer Arzneistoffe für die Asthmatherapie zu entwickeln. Weiterhin wird auch der septische Schock als Modell einer akuten Entzündung untersucht. Ein daraus resultierendes detailliertes Verständnis der Signale, die zur Aufregulierung von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems führen, kann neue Ansatzpunkte für eine verbesserte Diagnostik und ein immunomodulatorische Therapie der Sepsis bieten.
Ein weiterer wesentlicher Schwerpunkt der Arbeitsgruppe sind Untersuchungen zur Regulation der Expression des Enzyms Cyclooxygenase-2 (Arbeitskreis **Prof. Dr. K. Brune, Priv.-Doz. Dr. B. Hinz**). So wurde im Berichtszeitraum ein Projekt in den Sonderforschungsbereich „Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom" (SFB 539) aufgenommen. Dieses Projekt beschäftigt sich mit der Bedeutung der COX-2 bei der Regulation des Augeninnendruckes und bei der Pathogenese des Glaukoms. Basierend auf Befunden, die gezeigt haben, dass die Bildung der COX-2 und Kammerwasserabfluss-fördernden Prostaglandine bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom supprimiert ist, wird untersucht, ob eine Induktion der intraokulären COX-2-Expression ein Mechanismus der Augeninnendruck-senkenden Wirkung verschiedener Antiglaukommittel darstellt. Die Prostaglandin-Forschung des Arbeitskreises wird weiterhin durch ein DFG-Einzelverfahren unterstützt, das sich mit den Mechanismen der antiproliferativen Wirkung von Cannabinoiden und der Rolle der COX-2 in diesem Prozess beschäftigt. Im Mittelpunkt des Projektes stehen Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen und zur funktionellen Konsequenz (Apoptoseinduktion) der Cannabinoid-induzierten COX-2-Expression in humanen Neurogliomazellen.

Biochemical pharmacology

The group of **Prof. Dr. K. Brune and Priv.-Doz. Dr. A. Pahl** is concerned with the molecular analysis of acute and chronic inflammation with the emphasis on sepsis and asthma/allergy. A special emphasis is on the study of the regulation of signal transduction and gene expression by immunmodulatory compounds. It succeeded to define new immunmodulatory compounds and to develop, in co-operation with the pharmaceutical industry, new lead structures for asthma therapy. Apart from asthma as a model of a chronic inflammation also septic shock is examined as a model of an acute inflammation. Findings from these studies shall be used for an improved diagnostics of inflammatory illnesses and may be able to offer new starting points for an immunomodulatory therapy.
The research of another group (**Prof. Dr. K. Brune, Priv.-Doz. Dr. B. Hinz**) focuses on the regulation of the expression of the enzyme COX-2. One project of this group is funded by the Sonderforschungsbereich "Glaucoma including pseudoexfoliation syndrome" (SFB 539). The current project investigates the importance of COX-2 in the regulation of intraocular pressure and in the pathogenesis of glaucoma. Based on results showing that the generation of COX-2 and outflow-facilitating prostaglandins is impaired in patients with open-angle glaucoma, the hypothesis is investigated whether induction of intraocular COX-2 expression represents a mechanism of action of certain antiglaucomatous drugs. The research of this group is further funded by another DFG project that concentrates on the mechanisms of the antiproliferative action of cannabinoids and on the role of COX-2 within this process. The aim of these studies is to investigate the molecular mechanisms and functional consequence (apoptosis) of cannabinoid-induced COX-2 expression in human neuroglioma cells.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

William C. Earnshaw, University of Edinburgh, Großbritannien

Julian Downward, Imperial Cancer Research Fund, London, Großbritannien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Pahl
DFG, GK, „Pharmakologische Beeinflussung der Th2-Zellreifung als neues Therapiekonzept"
PM: 2002: 30.000 € 2003: 30.000 €
SM: 4.000 € 4.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Pahl, Prof. Dr. K. Brune
DFG, SFB 263 Teilprojekt A 7, „Pharmakologische Beeinflussung der Th2-Zellreifung als neues Therapiekonzept"
PM: 2002: 25.000 €
SM: 8.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Pahl
DFG, FKZ: PA 463/1-1, „Pharmakologische Beeinflussung des Th1/Th2-Gleichgewichts"
PM: 2002: 15.000 € 2003: 15.000 €
SM: 4.000 € 4.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Pahl
Bionorica AG, Neumarkt, „Effects of Galphimia glauca extract BNO 1355 and its constituents on viability, proliferation, chemotaxis and mediator release of inflammatory cells"
PM: 2003: 40.000 €
SM: 40.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Pahl, Prof. Dr. K. Brune
BMBF, FKZ: 0312231, „Steuerung des Immunsystems durch spezifische Modulatoren geringer Molekülmasse"
PM: 2002: 30.000 €
SM: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. B. Hinz, Prof. Dr. K. Brune
DFG, FKZ: Hi 813/1-1, „Untersuchungen zur Modulation der COX-2-Expression durch Cannabinoide"
PM: 2002: 28.200 € 2003: 28.200 €
SM: 12.500 € 12.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. B. Hinz
Marohn-Stiftung, Erlangen, „Untersuchungen zur Modulation der Cyclooxygenase-2-Expression in nicht-pigmentierten Ziliarepithelzellen"
PM: 2002: 16.250 €
SM: 7.500 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. B. Hinz, Prof. Dr. K. Brune
DFG, FKZ: Hi 813/2-1, „Untersuchungen zur Rolle der Prostaglandine bei der Regulation des Augeninnendruckes und zur Beeinflussung der Cyclooxygenase-2-Expression/Prostaglandin-Synthese durch Antiglaukommittel"
PM: 2002: 45.600 €
SM: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. B. Hinz, Prof. Dr. K. Brune
DFG, SFB, Teilprojekt BI.6, „Modulation der intraokulären COX-2-Aktivität: Bedeutung für die Glaukomprävention und –therapie"
PM: 2003: 31.200 €
SM: 7.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hinz B, Brune K (2002) Cyclooxygenase-2-10 years later. J Pharmacol Exp Ther 300(2): 367-75

Pahl A, Zhang M, Kuss H, Szelenyi I and Brune K (2002) Regulation of IL-13 synthesis in human lymphocytes: Implications for asthma therapy. Br J Pharmacol 135(8): 1915-1926

Pahl A, Zhang M, Török K, Kuss H, Friedrich U, Magyar Z, Szekely J, Horvath K, Brune K and Szelenyi I (2002) Anti-inflammatory effects of a cyclosporine receptor binding compound, D-43787. J Pharm Exp Ther 301(2): 738-46

Pahl A and Brune K (2002) Gene Expression Changes in Blood after Phlebotomy: Implications for Gene Expression Profiling. Blood 100(3): 1094-1095

Pahl A and Brune K (2002) Stabilization of gene expression profiles in blood after phlebotomy. Clin Chem 48(12): 2251-3

Pahl A, Szelenyi I (2002) Asthma therapy in the new millennium. Inflamm Res 51(6): 273-82

Schmitt C, Humeny A, Becker CM, Brune K and Pahl A (2002) Polymorphisms of TLR4: Rapid genotyping and reduced response to LPS of TLR4 mutant alleles. Clin Chem 48(10): 1661-7

Vogtherr M, Jacobs DM, Parac TN, Maurer M, Pahl A, Saxena K, Rüterjans H, Griesinger C and Fiebig K (2002) NMR solution structure and dynamics of the peptidyl-prolyl cis-trans isomerase domain of the trigger factor from M. genitalium compared to FKBP. J Mol Biol 318(4): 1097-115

Hinz B, Brune K, Pahl A (2003) 15-deoxy-$\Delta^{12,14}$-prostaglandin J_2 inhibits the expression of proinflammatory genes in human blood monocytes via a PPAR-γ-independent mechanism. Biochem Bioph Res Co 302: 415-420

Hinz B, Ramer R, Brune K (2003) Induction of COX-2 expression by the endocannabinoid derivative R(+)-methanandamide. Adv Exp Med Biol 525: 145-152

Ramer R, Weinzierl U, Schwind B, Brune K, Hinz B (2003) Ceramide is involved in R(+)-methanandamide-induced cyclooxygenase-2 expression in human neuroglioma cells. Mol Pharmacol 64: 1189-1198

4. Arzneimittelepidemiologie unerwünschter Arzneimittelwirkungen, UAW

In den vergangenen Jahren wurde die Erfassung und Verhinderung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) als neue Forschungsrichtung etabliert. Dieses Projekt (**Prof. Dr. K. Brune, Dr. M. Criegee-Rieck, Priv.-Doz. Dr. B. Hinz, Dr. U. Werner**) resultiert aus der Beschäftigung mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Schmerz- und Rheumamittel sowie aus der Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. h. c. M. Levy (Hadassah Universität Jerusalem, A. v. Humboldt-, L.-Meitner-Preisträger der Alexander von Humboldt-Stiftung und Ehrendoktor der Medizinischen Fakultät der FAU). Mit ihm wurde das Konzept der computerisierten Arznei- und Therapieüberwachung und –optimierung entwickelt. Es soll behandelnden Ärzten eine computerisierte, individualisierte Therapiehilfe anbieten. Dabei werden individuelle Charakteristika von Patienten und ihrer Arzneimitteltherapie in Beziehung zu in Datenbanken gespeichertem Wissen gebracht.
Unser System zeigt:

- Ca. 10% aller den Erlanger Kliniken zugewiesenen Patienten weisen UAWs auf. Die Hälfte wird bei der Aufnahme nicht entdeckt. Die Hälfte aller (entdeckter und nicht entdeckter) UAWs ist vermeidbar.
- Während des Aufenthaltes in den Kliniken erleiden ca. 20% aller Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Mit Hilfe des Überwachungssystems können die meisten früher entdeckt werden.

Diese Untersuchungen erfolgten in Zusammenarbeit mit der Med. Klinik I (Prof. Dr. E. Hahn) und der Kinderklinik (Prof. Dr. W. Rascher). Sie wurden durch das BMBF und durch die German-Israel Foundation (G.I.F) und das Bayerische Sozialministerium unterstützt.
Die Forschungsgruppe „Arzneimittelanalytik" stand unter der Leitung von Frau Dr. Ulrike Werner.

Drug Epidemiology of adverse drug reactions (ADR), adverse drug effects and adverse drug events (ADE)

Drugs produce therapeutic effects and unwanted or adverse effects. Unwanted drug effects are very common. About 20% of all patients in hospitals are suffering from adverse drug effects. Up to 25% of patients admitted to hospital present adverse drug effects (ADE) on admission. These ADE pose a major problem, particularly since more than half of these ADE are preventable or can be remedied if recognized early. 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, we developed a computerised on-line evaluation system which compares the individual parameters of patients, e.g. laboratory values, their diagnoses and diagnosis-related symptoms with the drugs (and the data about them) administered. This individualized cross-check pinpoints inadequate drug prescriptions, violation of contraindications, risk conditions of drugs in certain disease states and drug interactions. The project (**Prof. Dr. K. Brune, Dr. M. Criegee-Rieck, Priv.-Doz. Dr. B. Hinz, Dr. U. Werner**) is designed to provide the physician with signals that increase the awareness as well as with suggestions about alternative treatment schedules. The system was developed in collaboration with Prof. Dr. Dr. h. c. M. Levy of the Hadassah University, Jerusalem (laureate of the A. v. Humboldt-price, Dr. h.c. of the medical faculty of the FAU). The Chairmen of these departments (Prof. Dr. E. Hahn and Prof. Dr. W. Rascher) together with their co-workers were helpful in organising the clinical concept and implementation of the computerised system on wards. Trained pharmacists, such as Dr. A. Neubert, helped to organise the drug related data and Dr. M. Criegee-Rieck developed the necessary software. This system may serve as support, not only in hospitals, but also in the offices of GPs and other physicians in the future. Such a system may be used by private persons for regular risk assessment during drug therapy.

The drug epidemiology working group is supported by a small, drug analytical division. Dr. U. Werner, Ph.D., has implemented the complex and difficult drug analytical methods and was involved in the development of new methods. This unit provided the data for pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling of drug effects.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Micha Levy, Hebrew University, Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel

Carlos Martinez, General Practice Research Database, London, England

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Brune
BMBF, 01 EC 9803/0, „Therapierelevante Untersuchungen mit Antiphlogistika / Analgetika"
PM: 2002: 239.353 €
SM: 50.530 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Brune
GRK 22/3
PM: 2002: 24.000 €
SM: 6.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. U. Werner, Prof. Dr. K. Brune
MSD, „Methodenentwicklung Rofecoxib, Interaktionsstudie Celecoxib / Rofecoxib - Metoprolol"
SM: 2002: 17.224 € 2003: 17.224 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. U. Werner, Prof. Dr. K. Brune
GSK, United Kingdom, „Paracetamol / Coffein (Interaktionen)"
SM: 2002: 20.000 € 2003: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Criegee-Rieck, Prof. Dr. K. Brune
Bay. Sozialministerium
PM: 2002: 60.000 € 2003: 120.000 €
SM: 3.000 € 46.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Rau T, Heide R, Bergmann K, Wuttke H, Werner U, Eschenhagen T (2002) Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism during long-term treatment. Pharmacogenetics 12: 465-72

Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes GB, Gertz BJ, Gottesdiener KM, Laurenzi M, Redfern KJ, Brune K (2002) Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. Clin Pharmacol Ther 72(1): 50-61

Simon LS, Smolen JS, Abramson SB, Appel G, Bombardier C, Brater DC, Breedveld FC, Brune K, Burmester GR, Crofford LJ, Dougados M, DuBois RN, Fitzgerald GA, Frishman W, Garcia Rodriguez LA, Hochberg MC, Kalden JR, Laine L, Langman MJ, Prescott SM, van de Putte LB, Whelton A, White WB, Willaims GH (2002) Controversies in COX-2 selective inhibition. J Rheumatol 29(7): 1501-10

Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W (2002) Survey of Drug Reactions on a Pediatric Ward: A Strategy for Early and Detailed Detection. Pediatrics 110: 254-257

Werner U, Werner D, Pahl A, Mundkowski R, Gillich M, Brune K (2002) Investigating the pharmacokinetic of celecoxib using a new liquid chromatography-mass spectrometry method. Biomed Chromatogr 16: 56-60

Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, Schneider T, Levy M, Hahn E, Brune K (2003) Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. Drug Saf 26(5): 353-62

Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Neubert A, Criegee-Rieck M, Gassmann KG, Brune K (2003) Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. Drug Aging 20(10): 769-76

Ferrandina G, Ranelletti FO, Legge F, Lauriola L, Salutari V, Gessi M, Testa AC, Werner U, Navarra P, Tringali G, Battaglia A, Scambia G (2003) Celecoxib modulates the expression of cyclooxygenase2, ki67, apoptosis related marker, and microvessel density in human cervical cancer: a pilot study. Clin Cancer Res 9: 4324-31

Hinz B, Auge D, Rau T, Rietbrock S, Brune K, Werner U (2003) Simultaneous determination of aceclofenac and three of its metabolites in human plasma by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr 17: 268-275

Hinz B, Rau T, Auge D, Werner U, Ramer R, Rietbrock S, Brune K (2003) Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. Clin Pharmacol Ther 74: 222-235

Werner U, Werner D, Rau T, Fromm M, Hinz B, Brune K (2003) Celecoxib inhibits the metabolism of the CYP2D6 substrate metoprolol in humans. Clin Pharmacol Ther 74: 130-137

Schmidt A, Schwind B, Gillich M, Brune K, Hinz B (2003) Simultaneous determination of leflunomide and its major metabolite, A77 1726, in human plasma by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr 17: 276-281

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 1.465.460 €2003: 1.102.246 €

Andere Drittmittel

2002: 170.000 €2003: 148.450 €

Berufungen / Appointments

Univ. Prof. Dr. med. J. Ellrich, Experimentelle Neurochirurgie (C3), Universitätsklinikum Aachen

Habilitationen

Andreas Pahl, Peptidyl-prolyl cis/trans Isomerasen als Zielstrukturen für die therapeutische Intervention, 7.11.2002

Dissertationen / Doctorate theses

Bayer Katharina (Dr. rer. nat.), Modulation der schnellen synaptischen Übertragung im Hinterhorn des Rückenmarks von Mäusen durch Gabapentin, 2003

Breuer Annette (Dr. med.), Die Rolle der Chemokine bei Asthma bronchiale, 2003

Criegee-Rieck Manfred (Dr. rer. biol. hum.), Computerbasiertes Erkennen, Erfassen und Dokumentieren von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, 2003

Neubert Antje (Dr. rer. nat.), Ein wissensbasiertes System zur Optimierung der Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie, 2003

Zeh Simone (Dr. rer. nat.), Untersuchungen zur antiparasitären Wirkung von Cyclosporin A am Beipiel der Leishmaniose, 2003

Zhang Meixia (Dr. rer. nat.), Pharmacological Modulation of the Th1/Th2 Balance: a New Concept for Anti-asthmatic Therapy, 2003

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), 1999 - 2002
Mitglied, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2001 – 2004
Mitglied, Wissenschaftlicher Ausschuss des Gesundheitsforschungsrates, BMBF, 1997 – 2003
Associate Editor: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999 – 2003
Associate Editor: Pain, 1998 – 2002

Prof. Dr. H U. Zeilhofer
Assistant Editor: XPharm

Prof. Dr. G. Tiegs
Schatzmeisterin, Deutsche Gesellschaft zum Studium der Leber (GASL), 2000 - 2003

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. Seifallah Ahmadi und Prof. Dr. Hanns Ulrich Zeilhofer, Förderpreis für Schmerzforschung 2002 (1. Preis der Kategorie Grundlagenforschung)

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune, Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungssonderpreis 2002

Dr. Jens Schümann, Fritz-Külz-Preis der DGPT, 2002

Priv.-Doz. Dr. Burkhard Hinz, Förderpreis für Schmerzforschung 2003 (2. Preis der Kategorie Grundlagenforschung)

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

IASP-Symposium der International Association for the Study of Pain (IASP), Leitung: Prof. Dr. K. Brune und Prof. Dr. H.O. Handwerker, 2003

Doerenkamp-Lehrstuhl für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz

(Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune, 01.10.2003 - 30.09.2008)

Im Jahre 2003 gelang es Prof. Dr. K. Brune, 1,5 Mio € als einmalige Stiftung für die Schaffung einer zusätzlichen Professur (C4) am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der FAU einzuwerben. Außer der Teilnahme an den Dienstaufgaben des Institutes ist es die Aufgabe dieser Professur, die Entwicklung von Verfahren und Methoden, die dem konstruktiven Tierschutz dienen (3R-Konzept), voranzutreiben. Es sollen Technologien, die zu einer Reduktion der verbrauchten Tiere, zum Ersatz von Tieren durch Zellkulturmethoden (Replacement) und der Verminderung der Belastung von Tieren durch die Anwendung neuer, schonender Technologien (Refinement), z.B. in Form von nicht-invasiven, bildgebenden Verfahren, entwickelt werden. Aufgabe der Professur ist es weiterhin, Erkenntnisse der Grundlagenforschung für den Verbraucher-(Patienten-)schutz nutzbar zu machen.

Die Aufgaben dieser Professur werden vom 1. Oktober 2003 bis zum 30. September 2008 von K. Brune wahrgenommen. Sein Ziel ist es, die Vorarbeiten des Institutes auf dem Gebiet der Entwicklung von Co-Zellkulturverfahren (AG Biochemische Pharmakologie), nicht-invasiver Bildgebung (AG Neuropharmakologie) und frühzeitiger Entdeckung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AG Arzneimittelepidemiologie) zu verstärken und zu bündeln. Dieses geschieht in Kollaborationen mit den beiden Lehrstühlen für Pharmakologie und Toxikologie (vertreten durch Prof. Dr. H. U. Zeilhofer) und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (früher Prof. Dr. T. Eschenhagen, Ruf an Prof. Dr. M. Fromm).

Doerenkamp-Professorship for Innovations in Animal and Consumer Protection (Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune, 01.10.2003 - 30.09.2008)

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Brune was appointed Doerenkamp-Professor for Innovations in Animal and Consumer Protection. This position is a full professorship for 5 years at the Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology. It is devoted to activities transferring methods and approaches which are suitable to fulfil the 3R criterion (Replacement, Reduction and Refinement in animal experimentation) into everyday practice. His activities will be geared towards non-invasive imaging techniques allowing for e.g. pain research in living animals under anaesthesia as well as to new tissue culture approaches and epidemiological techniques allowing for the early detection of unwanted drug effects in man without animal experimentation. His activities will be done in collaboration with the existing groups at the institute, in particular the department of clinical pharmacology, the working groups on neuropharmacology and drug epidemiology.

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Chair of Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology

Fahrstraße 17, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22198
Fax: ++49-(0)9131 / 85-22773
http://www.pharmakologie.uni-erlangen.de/
E-Mail: fromm@pharmakologie.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Frau Edith Gregor
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22198
E-Mail: gregor@pharmakologie.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Eschenhagen, Thomas	Prof. Dr. med.	t.eschenhagen@uke.uni-hamburg.de	040/42803-2180
Lehrstuhlinhaber bis 30.9.02 / Chairman until 30.9.02			
Fromm, Martin	Prof. Dr. med.	fromm@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22198, -22772
Lehrstuhlvertretung seit 1.11.02 / acting Chairman since 1.11.02			
Böcker, Ronald	Prof. Dr. rer. nat	boecker@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22258
Kobal, Gerd	Prof. Dr. med.		
beurlaubt seit 1.4.03 / leave of absence since 1.4.03			
Renner, Bertold	Dr. med.	renner@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22071
Zolk, Oliver	Dr. med.	zolk@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22783

Forschungsschwerpunkte

- Kardiales Tissue Engineering
- G Protein-vermittelte Signaltransduktion im Herzen
- Molekulare Mechanismen der Herzinsuffizienz und der Herzhypertrophie
- Bedeutung von Metabolismus und Transport für Pharmakokinetik und Wirkung von Arzneimitteln
- Physiologische Pharmakologie

Research Focus

- Cardiac Tissue Engineering
- G protein mediated signal transduction in the heart
- Molecular mechanisms of heart failure and cardiac hypertrophy
- Importance of metabolism and transport for pharmacokinetics and effects of drugs
- Physiological pharmacology

Der Berichtszeitraum war am Lehrstuhl von personellen Veränderungen geprägt (**Prof. Dr. T. Eschenhagen**: Berufung auf eine C4-Professur für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universität Hamburg; **Prof. Dr. G. Kobal**: Director Sensory Research, Worldwide Scientific Affairs, Philip Morris, USA). Seit dem 1.11.2002 ist der Lehrstuhl vertretungsweise besetzt (**Prof. Dr. M. F. Fromm**). Inhaltlich wurden trotz dieser personellen Veränderungen die Forschungsbereiche 3 bis 5 (siehe unten) weitergeführt und neue Schwerpunkte wurden im Bereich der Pharmakogenomik und der Transporterproteine gesetzt.

During 2002 and 2003 major changes occurred at the Chair of Clinical Pharmacology and Clinical Toxicology (**Prof. Dr. T. Eschenhagen**: Chair of the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, University of Hamburg; **Prof. Dr. G. Kobal**: Director Sensory Research, Worldwide Scientific Affairs, Philip Morris, USA). An acting Chairman (**Prof. Dr. M. F. Fromm**) took over 1.11.02. In spite of these changes, research was continued in the areas 3 to 5 (see below). A focus was pharmacogenomics and transporter proteins.

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], **M. Didier** (Medizinstudent), **I. 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], **I. Melnychenko** [BMBF], **M. Didier** (medical student), **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 indicative the principal feasibility of EHTs for cardiac tissue engineering. Current experiments investigate whether implantation of EHTs onto hearts with myocardial infarction due to coronary 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, angiogenetic factors, mechanical stress) and cell composition of cardiac myocytes, endothelial and smooth muscle cells and fibroblasts.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Eschenhagen
BMBF, FKZ 01 GN 0124 "Kardialer Gewebeersatz mit in vitro rekonstituiertem 3D-Herzgewebe"
PM/SM: 2002: 99.237 € 2003: 54.805 €

DFG, GRK 750: Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik", Teilprojekte A1-A3

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. W. H. Zimmermann, Prof. Dr. T. Eschenhagen
Teilprojekt A1, „Zur Rolle mikrovaskulärer Endothelzellen für Funktion, Wachstum und Genexpression von Herzmuskelzellen"

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Zolk
Teilprojekt A2: „Krankheitsmechanismen bei der hypertrophen Kardiomyopathie"

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Rau
Teilprojekt A3 „Bedeutung des Neuregulin/erbB-Systems im Herzen"
PM/SM: 2002: 82.331 € 2003: 42.470 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Eschenhagen T, Didié M, Münzel F, Schubert P, Schneiderbanger K, Zimmermann WH (2002) 3D engineered heart tissue for replacement therapy. Bas Res Cardiol 97 Suppl 1: I146-152

Eschenhagen T, Didié M, Heubach J, Ravens U, Zimmermann WH (2002) Cardiac tissue engineering. Transpl Immunol 9: 315-321

Zimmermann WH, Schneiderbanger K, Schubert P, Didié M, Münzel F, Heubach JF, Kostin S, Neuhuber WL, Eschenhagen T (2002) Tissue engineering of a differentiated cardiac muscle construct. Circ Res 90: 223-230

Zimmermann WH, Didié M, Wasmeier GH, Nixdorff U, Hess A, Melnychenko I, Boy O, Neuhuber WL, Weyand M, Eschenhagen T (2002) Cardiac grafting of engineered heart tissue in syngenic rats. Circulation 106 (12 Suppl 1): I151-157

Zimmermann WH, Eschenhagen T (2003) Tissue engineering of aortic heart valves. Cardiovasc Res 60: 460-462

2. G Protein-vermittelte Signaltransduktion im Herzen

Die heterotrimeren „großen" G Proteine vermitteln die Signaltransduktion zwischen zellmembranständigen Rezeptoren, wie β-Adrenozeptoren, und intrazellulären Effektormolekülen, wie der Adenylylcyclase. In früheren Studien unserer Arbeitsgruppe wurde nachgewiesen, dass terminal insuffiziente menschliche Herzen eine Zunahme von Gαi-2 aufwiesen. Die physiologische Signifikanz dieses Befundes blieb lange Zeit unklar, zumal transgene Experimente mit Mäusen, die Gαi 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 Pertussistoxin-vermittelte Inaktivierung von Gi Proteinen in isolierten Herzmuskelzellen aus insuffizienten Herzen zu einer Normalisierung des Effekts von Isoprenalin. Eine Arbeitsgruppe (**Dr. T. Rau, Prof. Dr. T. Eschenhagen**) hat Adenoviren konstruiert (Ad5), die Gαi-2 unter der Kontrolle eines CMV-Promotors mit und ohne das Markerprotein GFP kodieren. Mit den Ad5 Konstrukten kann Gαi-2 virusdosis- und zeitabhängig in Herzmuskelzellen neugeborener Ratten unterschiedlich stark überexprimiert werden. Es zeigt sich als Hauptbefund, dass selbst eine mäßige Überexpression von Gαi-2 (+100%, vergleichbar dem Befund bei der menschlichen Herzinsuffizienz) zu einer signifikanten Hemmung der β-adrenergen Adenylylcyclase-Stimulation führt und dass starke Überexpression (+500%) zu einer fast vollständigen Suppression der Adenylycyclase führt. Dies geht mit einer ebenfalls fast vollständigen Aufhebung des kraftsteigernden Effekts von β-adrenergen Agonisten an isolierten adulten Kardiomyozyten (Kooperation mit Dr. S. 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 Ad5Gαi-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 Gαi-2 im Herzen und ist ein starker Beleg dafür, dass die Zunahme von Gαi-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-Protonenaustauschers sowie der Myosin Leichte Ketten Kinase für akute inotrope Effekte einer α-adrenergen Stimulation untersucht. Die Untersuchungen werden durch Messungen von Aequorin-Calciumtransienten (Kooperation Priv.-Doz. 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 β-adrenoceptors, and intracellular effectors such as adenylyl cyclase. We have shown in early work that the expression of Gαi-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 Gαi-2 under control of a CMV promotor with or without the marker protein GFP. With these virus Gαi-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 Gαi-2 (+100%, same magnitude as in human heart failure) led to a significant suppression of the β-adrenergic stimulation of adenylyl cyclase and that marked overexpression (+500%) almost completely suppressed adenylyl cyclase stimulation. In accordance, overexpression of Gαi-2 markedly reduced the inotropic response of β-adrenergic agonists in isolated adult cardiac myocytes (cooperation with Dr. S. 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 Gαi-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, first evidence for a potential use of gene transfer for treatment of cardiac arrhythmias. Taken together, the data demonstrate a surprisingly marked effect of Gαi-2 overexpression in the heart and provide strong evidence that the increase in Gαi-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 (Kooperation mit 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 α-adrenergic

stimulation. Contraction experiments are supplemented with measurements of Aequorin calcium transients (cooperation Priv.-Doz. 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, England

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, England

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Eschenhagen
DFG, FKZ: Es 88/8-2 und 8-3, „Kontraktionskraftmessung an embryonalen Kardiomyozyten in einer Kollagengelmatrix"
PM/SM: 2002: 60.691 € 2003: 4.788 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. T. Eschenhagen, Prof. Dr. K. Brune
BMBF, FKZ: 01EC9803, „Therapierelevante Untersuchungen mit Antiphlogistika/Analgetika und ß-Rezeptorenblockern"
PM/SM: 2002: 289.883 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gong H, Sun H, Koch WJ, Rau T, Eschenhagen T, Ravens U, Heubach JF, Adamson DL, Harding SE (2002) Specific beta(2)AR blocker ICI 118,551 actively decreases contraction through a G(i)-coupled form of the beta(2)AR in myocytes from failing human heart. Circulation 105: 2497-2503

Heubach JF, Rau T, Eschenhagen T, Ravens U, Kaumann AJ (2002) Physiological antagonism between ventricular β1-adrenoceptors and α1-adrenoceptors but no evidence for β2- and β3-adrenoceptor function in murine heart. Br J Pharmacol 136: 217-229

Janssen PM, Schillinger W, Donahue JK, Zeitz O, Emami S, Lehnart SE, Weil J, Eschenhagen T, Hasenfuss G, Prestle J (2002) Intracellular beta-blockade: overexpression of Gα(t2) depresses the beta-adrenergic response in intact myocardium. Cardiovasc Res 55: 300-308

Mittmann C, Chung CH, Höppner G, Michalek C, Nose M, Schüler C, Schuh A, Eschenhagen T, Weil J, Pieske B, Hirt S, Wieland T (2002) Expression of ten RGS proteins in human myocardium: functional characterization of an upregulation of RGS4 in heart failure. Cardiovasc Res 55: 778-786

El-Armouche A, Rau T, Zolk O, Ditz D, Pamminger T, Zimmermann WH, Jäckel E, Harding SE, Boknik P, Neumann J, Eschenhagen T (2003) Evidence for protein phosphatase inhibitor-1 playing an amplifier role in β-adrenergic signaling in cardiac myocytes. FASEB J 17: 437-439

Mittmann C, Pinkepank G, Stamatelopoulou S, Wieland T, Nurnberg B, Hirt S, Eschenhagen T (2003) Differential coupling of m-cholinoceptors to Gi/Go-proteins in failing human myocardium. J Mol Cell Cardiol 35: 1241-1249

Rau T, Nose M, Remmers U, Weil J, Weissmuller A, Davia K, Harding S, Peppel K, Koch WJ, Eschenhagen T (2003) Overexpression of wild-type Galpha(i)-2 suppresses beta-adrenergic signaling in cardiac myocytes. FASEB J 17: 523-525

Wiechert S, El-Armouche A, Rau T, Zimmermann WH, Eschenhagen T (2003) 24-h Langendorff-perfused neonatal rat heart used to study the impact of adenoviral gene transfer. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285: H907-914

3. 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 verfolgt drei Hauptziele: (i) 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 (CT-1, ET-1, u.a.) auf die Morphologie und Funktion von Herzmuskelzellen. Für die funktionelle Analyse eignet sich dabei in besonderer Weise ein dreidimensionales Zellkulturmodell aus Herzzellen neonataler Ratten (*Engineered Heart Tissue* - EHT). EHTs erlauben die Analyse der Kontraktionskraft und molekularer sowie morphologischer Parameter in demselben Präparat. (ii) Identifikation von Veränderungen der Genexpression in Herzmuskelgewebeproben von terminal insuffizienten und nicht insuffizienten Spenderherzen. (iii) Der funktionellen Bedeutung dieser Veränderungen wird vor allem in Zellkultursystemen (2D Kultur adulter und neonataler Ratten bzw. EHT) nachgegangen. 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), Endothelin-1 und Cardiotrophin-1. Die Genexpression wird mit Northern Blots und Real-Time RT-PCR sowie Western Blots untersucht. Diese gezielten Techniken werden durch differentielle Genexpressionstechniken wie *Representational difference analysis*, Affimetrix-Chips sowie Proteomanalysen ergänzt. Versuchsergebnisse, die in diesen Modellen erhoben wurden, werden gezielt im Tierversuch überprüft.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe 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 focuses on three main subjects: (i) 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 (cardiotrophin-1, endothelin-1 and others) on morphology and function of cardiac myocytes. The latter is mainly studied in a 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. (ii) 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). 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 *the cardiac ankyrin repeat protein* (CARP), endothelin-1, and cardiotrophin-1. 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.

Another focus of our group 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.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Katrin Lindenberg, Institute for Neuredenerative Disease, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. L. Carrier, INSERM U-523, Institut de Myologie, Paris, Frankreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. A. El-Armouche
Marohn-Stiftung, FKZ: Arm / 00 „TAT-vermittelte Protein-Transduktion"
PM/SM: 2002: 8.035 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. T. Rau, Prof. Dr. T. Eschenhagen
Marohn-Stiftung, FKZ: Rau/2001, „erbB /Neureguline und Myokard"
PM/SM: 2002: 12.046 € 2003: 12.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Zolk
DFG, FKZ: Zo 123/1-1 und 1-2, „Rolle des Cytokins Cardiotrophin-1 in der Entwicklung der Myokardhypertrophie"
PM/SM: 2002: 64.586 € 2003: 37.157 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Zolk
Fritz Thyssen Stiftung, „Krankheitsmechanismen der hypertrophischen Kardiomyopathie infolge Mutationen im Myosin-binding protein C",
PM/SM: 2002: 15.339 € 2003: 15.339 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Seeland U, Kouchi I, Zolk O, Itter G, Linz W, Böhm M (2002) Effect of ramipril and furosemide treatment on interstitial remodeling in post-infarction heart failure rat hearts. J Mol Cell Cardiol 34: 151-163

Zolk O, Ng LL, O'Brien RJ, Weyand M, Eschenhagen T (2002) Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human hearts is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor protein abundance. Circulation 106: 1442-1446

Zolk O, Frohme M, Maurer A, Kluxen FW, Hentsch B, Zubakov D, Hoheisel JD, Zucker IH, Pepe S, Eschenhagen T (2002) Cardiac ankyrin repeat protein, a negative regulator of cardiac gene expression, is augmented in human heart failure. Biochem Biophys Res Commun 293: 1377-1382

Zolk O, Quattek J, Seeland U, El-Armouche A, Eschenhagen T, Böhm M (2002) Activation of the cardiac endothelin system in left ventricular hypertrophy before onset of heart failure in TG(mREN2)27 rats. Cardiovasc Res 53: 363-371

Seeland U, Kouchi I, Zolk O, Jockenhövel F, Itter G, Linz W, Böhm M (2003) Effects of diuretic treatment on cardiac and circulating RAS in chronic heart failure post-myocardial infarction in rats. Eur J Heart Fail 5: 241-246

Zolk O, Marx M, Jäckel E, El-Armouche A, Eschenhagen T (2003) Beta-adrenergic stimulation induces cardiac ankyrin repeat protein expression: Involvment of PKA and CaM kinase. Cardiovasc Res 59: 563-572

4. Bedeutung von Metabolismus und –transport für Pharmakokinetik und Wirkung von Arzneimitteln

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 (4,3-4,6-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.

In einem weiteren Projekt wird der Einfluß von Variationen in Genen, die für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der immunsuppressiven Therapie von Relevanz sind, auf den Erfolg der Nierentransplantation untersucht werden. Die Ursachen für die interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie sind bislang nur unzureichend verstanden. Zum einen könnte dazu eine variable Expression und Funktion von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen (CYP3A4, CYP3A5) und Transporterproteinen (P-Glykoprotein) beitragen, die an der Elimination der eingesetzten Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus, Glukocortikoide) beteiligt sind (pharmakokinetische Aspekte). Zum anderen ist auf pharmakodynamischer Ebene denkbar, daß z.B. genetische Mutationen in Zielproteinen (z.B. Immunophiline) der eingesetzten Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus) für einen variablen Therapieerfolg verantwortlich sein können. Beide Aspekte sind bei Patienten nach Nierentransplantation bisher kaum erforscht. In Zusammenarbeit von **Priv.-Doz. Dr. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr. Pahl** und **Prof. Dr. M. Fromm** (ELAN-Projekt) wird daher daher der Einfluß von Variationen in Genen, die für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der immunsuppressiven Therapie von Relevanz sind, auf den Erfolg der Nierentransplantation untersucht.

Die Arbeitsgruppe Experimentelle Toxikologie / Metabolismus von Xenobiotika (**Dr. V. Kraus, G. Schüller, Dr. I. Brehm, Prof. Dr. R. Böcker**) untersuchte schließlich im Berichtszeitraum die Auswirkungen von häufig eingesetzten polybromierten Flammschutzmitteln auf Leberzellen.

Importance of metabolism and transport for pharmacokinetics and effects of drugs

Pharmacogenetics is a relatively new field that may have important impact on drug therapy. One of the best characterized examples for genetic influences on drug therapy is the Cytochrom P450 2D6 gene polymorphism that is associated with the sparteine- or debrisoquine-p*oor 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 e*xtensive 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.

The mechanisms underlying variable outcome during immunosuppressive therapy are poorly understood. One explanation could be a variable expression and function of drug metabolizing enzymes (CYP3A4, CYP3A5) and transporter proteins (P-glycoprotein), which are involved in elimination of immunosuppressants (cyclosporin, tacrolimus, glucocorticoids). Secondly, mutations in target proteins (e.g. immunophilins) of immunosuppressants could determine a variable treatment outcome. Both aspects are so far poorly studied in patients after kidney transplantation. In collaboration of **Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr. A. Pahl** and **Prof. Dr. M. Fromm** (ELAN project), this study will clarfy, whether genetic polymorphisms in these genes will modify treatment success after kidney transplantation.

Finally, the group Experimental Toxikology / Metabolism of Xenobiotics (**Dr. V. Kraus, G. Schüller, Dr. I. Brehm, Prof. Dr. R. Böcker**) invesigated the influence of various brominated flame retardants on specific cellular reactions of liver cells.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. R. B. Kim, Prof. F.P. Guengerich, Vanderbilt University, Nashville, USA

Prof. A. W. Wolkoff, Albert Einstein College, New York, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Böcker
Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, BayFORREST F137
PM/SM: 2002: 28.632 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Fromm
DFG, FKZ: Fr1298/2-1 und 2-2, „Die Bedeutung der ABC Transporter P-Glykoprotein und MRP3 für die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beim Menschen: Untersuchungen zur Expression, Funktion und Regulation"
PM/SM: 2002: 64.107 € 2003: 42.723 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. M. Fromm, Dr. M. Niemi
Alexander von Humboldt-Stiftung, FKZ: FIN 1086989 STP, „Influence of genetic polymorphisms of drug transporter proteins on the pharmacokinetics of pravastatin"
PM/SM: 2003: 51.300 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. M. Eichelbaum, Priv.-Doz. Dr. M. Schwab, Prof. Dr. K. Kivistö, Prof. Dr. M. Fromm
Sachmittelbeihilfe der H.W. und J. Hector Stiftung (Weinheim), „Pharmakogenetische Aspekte der antiretroviralen Therapie"
SM: 2003: 85.330 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr. A. Pahl, Prof. Dr. M. Fromm
ELAN-Fonds, FKZ: 03.03.15.1, „Pharmakogenetische Untersuchungen zur immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation"
PM/SM: 2003: 10.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Burk O, Tegude H, Koch I, Hustert E, Wolbold R, Glaeser H, Klein K, Fromm MF, Nuessler AK, Neuhaus P, Zanger UM, Eichelbaum M, Wojnowski L (2002) Molecular mechanisms of polymorphic CYP3A7 expression in adult human liver and intestine. J Biol Chem 277: 24280-24288

Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, Eichelbaum M, Fromm MF (2002) MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. Br J Clin Pharmacol 53: 526-534

Fromm MF (2002) The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. Adv Drug Del Rev 54: 1295-1310

Glaeser H, Drescher S, van der Kuip H, Behrens C, Geick A, Burk O, Dent J, Somogyi A, von Richter O, Griese E-U, Eichelbaum M, Fromm MF (2002) Shed human enterocytes as a tool to study expression and function of intestinal drug metabolizing enzymes and transporters. Clin Pharmacol Ther 71: 131-140

Rau T, Heide R, Bergmann K, Wuttke H, Werner U, Feifel, Eschenhagen T (2002) Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. Pharmacogenetics 12: 465-472

Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Böhm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T (2002) Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. Clin Pharmacol Ther 72: 429-437

Drescher S, Glaeser H, Mürdter T, Hitzl M, Eichelbaum M, Fromm MF (2003) P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans. Clin Pharmacol Ther 73: 223-231

Hitzl M, Klein K, Zanger UM, Fritz P, Nüssler AK, Neuhaus P, Fromm MF (2003) Influence of omeprazol on MRP3 expression in human liver. J Pharmacol Exp Ther 304: 524-530

Läpple F, von Richter O, Fromm MF, Richter T, Thon KP, Wisser H, Griese E-U, Eichelbaum M, Kivistö KT (2003) Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver. Pharmacogenetics 13: 565-575

Pullen S, Boecker R, Tiegs G (2003) The flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrabromobiphenol A-bisallylether suppress the induction of interleukin-2 receptor a-chain (CD 25) in murine splenocytes. Toxicology 184: 11-22

Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Metzler J, Stange E, Herfarth H, Schoelmerich J, Kaskas B, Gregor M, Walker S, Cascorbi I, Roots I, Brinkmann U, Zanger UM, Eichelbaum M (2003) Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. Gastroenterology 124: 26-33

Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF (2003) Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 43: 285-307

5. Physiologische Pharmakologie

(Arbeitsgruppe des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie)
Die Arbeitsgruppe Physiologische Pharmakologie (**Prof. Dr. G. Kobal, Dr. B. Renner**) befasste sich während der Berichtsperiode mit vier Forschungsschwerpunkten:

Pharmakodynamik der Analgetika

Die Wirkungen von Analgetika wurden im Hinblick auf ihre Effekte auf unterschiedliche Areale des zentralen Nervensystems untersucht. Dabei kamen elektrophysiologische Methoden und moderne bildgebende Verfahren wie functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) sowie Magnetic Source Imaging (MSI) zum Einsatz. Andere Projekte befassten sich mit klinisch pharmakologischen Fragen: Welchen Einfluss hat die Kombination von Analgetika 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 von Paracetamol in der Tat verstärkt und dessen Wirkdauer verlängern kann.

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. Eine aktuelle Studie befasst sich derzeit mit dem Zeitverlauf der Wirksamkeit einer neuen Generation von Analgetika, den Coxiben.

Physiologie der chemischen Sinne

Neben der Routineuntersuchung von Patienten mit Riech- und Schmeckstörungen wurden neue Methoden zur klinischen Erfassung von Riech- und Schmeckstörungen entwickelt. Hier wurde in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik der FAU und dem Klinikum Nürnberg (Prof. Dr. med. W. Rascher / Prof. Dr. med. U. Gröbe) ein kindgerechter Screening-Test für Patienten mit Riechstörungen entwickelt. Eine Neuerung brachte auch die seitengetrennte Untersuchung von Schmeckstörungen mittels stabförmiger Teststreifen. Im zentraleuropäischen Bereich setzten die Erlanger Riech- und Schmecktests den neuen Standard.

Umweltmedizin-Luftqualität

Patienten mit MCS (Multiple Chemical Sensitivity) wurden in einem Projekt (Umweltbundesamt UBA) geleitet durch das Robert Koch-Institut, Berlin, untersucht. Im Vordergrund stand die Prüfung der Hypothese einer neurogenen Entzündung anhand der Bestimmung von Entzündungsmediatoren aus Nasenlavageproben.

Physiological Pharmacology

The research group Physiological Pharmacology (**Prof. Dr. G. Kobal, Dr. B. Renner**) worked for the following four main fields of research in the reported period:

Pharmacodynamic of analgesics

Investigation of effects of analgesics at different sites of the CNS. Clinical Pharmacology: Is it pharmacologically meaningful to combine analgesic drugs with caffeine? It could be demonstrated that indeed caffeine enhanced and prolonged the analgesic activity of paracetamol.

Analgesimetry

Techniques which allow the measurement of effect of analgesics and antiinflammatory drugs were further developed and the UEPM (University of Erlangen Pain Model) was established as a preclincial tool to investigate the analgesic activity of known and new drugs. An actual study is investigating the time course of the analgesic effects of coxibes.

Physiology of Chemical Senses

Apart from the routine examinations of patients with smell and taste disorders we further developed techniques for the diagnosis and application of these techniques to study clinical and pathophysiological aspects of underlying diseases. In a collaboration with the local pediatric clinics (Prof. Dr. med. W. Rascher / Prof. Dr. med. Gröbe) we developed a new screening test appropriated for children with smell disorders. Another new clinical test of the gustatory sensitivity was introduced to test each side of the tongue separately. Smell and taste test coming from our laboratory seem to be the new standard in Central Europe.

Environmental Medicine

Patients suffering from MCS (Multiple Chemical Sensitivity) were investigated in a project funded by the Umweltbundesamt, Berlin, under the guidance of the Robert Koch-Institute, Berlin. The hypotheses of a neurogenic inflammation was tested analyzing inflammatory mediators in nasal lavage samples.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. S. Kjærgaard, Department of Environmental and Occupational Medicine, University Aarhus, Dänemark

Prof. Claire Murphy, Department of Psychology, San Diego State University, San Diego, USA

Dr. R. Bowtell, Department of Physics, University Nottingham, England

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Kobal
Umweltbundesamt , FKZ: RKI ZV2-1368-342, „Untersuchung von Reaktionen der Nasenschleimhaut und des sensorischen Apparates nach niedrigdosierter chemischer Stimulation bei Patienten mit MCS" im Rahmen der multizentrischen Studie „Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen des MCS-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages von Umweltchemikalien".
PM/SM: 2002: 8.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Thurauf N, Gunther M, Pauli E, Kobal G (2002) Sensitivity of the negative mucosal potential to the trigeminal target stimulus CO(2). Brain Res 942: 79-86

Tilz C, Hummel C, Kettenmann B, Stefan H (2002) Ictal onset localization of epileptic seizures by magnetoencephalography. Acta Neurol Scand 106: 190-195

Welge-Lussen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T (2002) Basics, methods and indications for objective olfactometry. Laryngorhinootologie 81: 661-667

Hummel T, Barz S, Holscher T, Neuhuber L (2003) Differences in responses to nociceptive stimulation of the oral and aboral oesophagus. J Clin Neurosci 10: 223-225

Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lotsch J (2003) Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. Int J Psychophysiol 47: 147-158

Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, Kobal G (2003) Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". Rhinology 41: 2-6

Nordin S, Lotsch J, Murphy C, Hummel T, Kobal G (2003) Circadian rhythm and desensitization in chemosensory event-related potentials in response to odorous and painful stimuli. Psychophysiol 40: 612-619

Welge-Lussen A, Wille C, Renner B, Kobal G (2003) Test-retest reliability of chemosensory evoked potentials. J Clin Neurophysiol 20: 135-142

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 732.887 €2003: 294.612 €

Andere Drittmittel

2002: 48.612 € 2003: 89.500 €

Facharztausbildungen

Dr. S. Drescher, Arzt für Klinische Pharmakologie, 3.6.2003

Dissertationen / Doctorate theses

Großer K.H. (Dr. med.) „Trigeminale und olfaktorische evozierte Potentiale in Migräne-Patienten" (2002)

Renner B. (Dr. med.) „Extrazelluläre Ableitungen primärer Afferenzen des Nervus trigeminus aus dem Ganglion Gasseri nach chemischer Stimulation der Nasenschleimhaut" (2002)

Stockmann A. (Dr. med.) „Untersuchung der analgetischen Wirkung von Morphin-6-Glucuronid" (2002)

Vieregge S.M. (Dr. med.) „Vielfache Chemikalienunverträglichkeit" (2002)

Ahne G. (Dr. med.) „Untersuchungen zur Modifikation von Opioidwirkungen am Menschen anhand eines experimentellen Schmerzmodells" (2003)

Genow, A. (Dr. med.) „Ableitung gustatorisch evozierter Potentiale bei gesunden Versuchspersonen sowie bei Patienten mit Schmeckstörungen" (2003)

Günther M. (Dr. med.) „Die Sensitivität des Negativen Mucosapotentials für die Erfassung nasaler, trigeminaler Aktivierung nach chemischer Reizung mit Kohlendioxid" (2003)

Hölscher T. (Dr. med.) „Untersuchungen zur viszeralen Nozizeption am Ösophagus der Ratte" (2003)

Marx M. (Dr. med.) „ Expression und Regulation des cardiac ankyrin repeat protein (CARP) in der adrenerg-induzierten Myokardhypertrophie in vivo und in vitro" (2003)

Münzel F. (Dr. rer. nat.) „Chronische Effekte und Signaltransduktiionsmechanismen von Endothelin-1 in rekonstituiertem Herzgewebe unter physiologischen und pathologischen Bedingungen" (2003)

Schiessl C. (Dr. med.) „Veränderungen des nozizeptiven Systems bei Patienten mit rheumatoider Arthritis" (2003)

Wuttke H. (Dr. med.) „Bedeutung des CYP2D6-Genpolymorphismus für die Therapiesicherheit des Betablockers Metoprolol" (2003)

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 Vorsitz der Kommission für Experimentelle Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Mitglied des Vorstands der DGK, Fellow of the American Heart Association (F.A.H.A)
Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Stiftung für Herzforschung
Mitglied des Leitungsgremiums der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, Sektion Klinische Pharmakologie

Prof. Dr. M. Fromm
Stellvertretendes Mitglied im Sachverständigen-Ausschuß für Verschreibungspflicht des Bundesministeriums für Gesundheit

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

P. Haas, M. Grimm, M. Weyand, T. Eschenhagen. The a_1-adrenergic positive inotropic effect depends on myosin light chain-2 phosphorylation in human atrial, but not ventricular myocardium. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie, März 2003

W. H. Zimmermann, T. Eschenhagen. Kardiale Regeneration mittels Stamm-/Progenitorzellen. Innovationspreis der Novartis-Stiftung

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

ECRO Kongress 2002 (European Chemoreception Research Organization) (July 23-27 2002 in Erlangen), Präsident G. Kobal

Institut für Humangenetik
Lehrstuhl für Humangenetik

Institute of Human Genetics
Chair of Human Genetics

Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22318
Fax: ++49 (0)9131 / 209297
http:/www.humgenet.uni-erlangen.de
E-mail: sekretariat@humgenet.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. André Reis
Tel.: ++49 (0)9131/85-22318
Fax: ++49 (0)9131/209297
E-Mail: sekretariat@humgenet.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Reis, André *Vorstand des Institutes / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	reis@humgenet.uni-erlangen.de	-22318
Gebhart, Erich *bis 31.8.03 / until 31.8.03*	Prof. Dr. rer. nat.	egebhart@humgenet.uni-erlangen.de	-22351
Rott, Hans-Dieter	Prof. Dr. med.	hdrott@humgenet.uni-erlangen.de	-24257
Rauch, Anita *seit 15.12.03 / since 15.12.03*	Priv.-Doz. Dr. med.	arauch@humgenet.uni-erlangen.de	-26477
Rautenstrauß, Bernd	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	berndwr@humgenet.uni-erlangen.de	-22352
Winterpacht, Andreas	Prof. Dr. rer. nat.	winterp@humgenet.uni-erlangen.de	-22019

Forschungsschwerpunkte

- Genetik komplexer Erkrankungen
- Molekulare Aufklärung monogener Merkmale
- Klinische und molekulare Syndromologie
- Entwicklungsgenetik
- Tumorzytogenetik und experimentelle Zytogenetik

Research Focus

- Genetics of complex diseases
- Gene discovery in mendelian traits
- Clinical und molecular syndromology
- Developmental Genetics
- Molecular Tumor Cytogenetics and experimental Cytogenetics

1. Genetik komplexer Erkrankungen

Komplexe Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekannten Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Die Aufklärung dieser genetischen Faktoren ist eine der großen Herausforderungen der humangenetischen Forschung. Ausgehend von früheren Ergebnissen aus systematischen, genomweiten Kopplungsanalysen verfolgt derzeit die Gruppe von **Prof. Dr. A. Reis** einzelne Suszeptibilitätsloci an deutlich erweiterten Patientenkollektiven mittels Analysen des Kopplungsungleichgewichts (linkage disequilibrium, LD). Dabei identifiziert sie systematisch Sequenzvarianten (SNPs) und Haplotypen in den kritischen Regionen bzw. bei funktionellen Kandidaten und setzt sie in Assoziationsstudien ein. Bei der Psoriasis vulgaris untersucht sie in erster Linie den Locus PSORS 7 auf Chromosom 19 aber auch auf andere bekannte Psoriasis Suszeptibilitätsloci. In einem Projekt zur Psoriasis-Arthritis, welches im Rahmen des IZKFs in Zusammenarbeit mit der Inneren Klinik III (Rheumatologie) durchgeführt wird, konnte die Gruppe einen zuvor in einer Schwedischen Kohorte identifizierten Locus (PSORS5) mittels systematischer LD-Analyse bestätigen und weiter präzisieren. Funktionelle Untersuchungen zur Rolle des Gens SLC12A8 an diesem Locus mittels *knockdown* durch siRNA sowie *expression profiling* mittels Microarrays sind im Gange.
Für die Periodische Katatonie, einer klinischen Unterform der Schizophrenie, konnte an einer zweiten, unabhängigen Patientengruppe in einer erneuten genomweiten Kopplungsanalyse der Locus auf Chromosom 15 bestätigt werden, der schon im initialen Scan identifiziert wurde. An dem so replizierten Locus werden nun ebenfalls systematische LD Analysen mit Mikrosatelliten und SNPs durchgeführt. Eine Finanzierung durch die DFG steht ab 2004 zur Verfügung.
Die Strategien der systematischen LD-Analyse kommen ebenfalls in den beiden Projekten, die seit Mitte 2003 im Rahmen des SFBs 539 „Glaukome einschließlich Pseudoexfoliationssyndrom (PEX)" gefördert werden, zur Anwendung. Im Teilprojekt C2 „Genetik des primären Offenwinkel-Glaukoms" (Projektleiter **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** und **Prof. Dr. A. Reis**) werden funktionelle Kandidaten in bekannten Kopplungsregionen systematisch auf Sequenzvarianten untersucht und die LD-Struktur bestimmt. Es ist geplant, anschließend Assoziationstudien mit htSNPs im Fall-Kontroll-Design in den vorhandenen und neu zu rekrutierenden Patientenkollektiven durchzuführen. Im Teilprojekt C3 „Genetik des PEX" (Projektleiter **Prof. Dr. A. Reis**) wird derzeit retrospektiv das Patientenkollektiv in Zusammenarbeit mit der Augenklinik rekrutiert. Hierzu war der Aufbau einer Studienzentrale erforderlich, die über das Projekt hinaus eine professionelle Rekrutierungsstrategie ermöglichen soll, wie sie für solch umfangreiche Studien unverzichtbar ist. Sobald diese Kollektive aufgebaut sind, sollen funktionellen Kandidaten mittels LD getestest werden, die sich aus anderen Teilprojekten zum PEX innerhalb des SFBs ergeben.
In den letzten zwei Jahren hat sich die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** der Aufklärung der Genetik des Complexen Regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) verschrieben. Das CRPS mit seinen typischen Symptomen Schmerz, Schwellung, Rötung und Überwärmung hat im Initialstadium Ähnlichkeiten mit einer neurogenen Entzündung, also der Freisetzung von Neuropeptiden aus primären Afferenzen. Assoziationsstudien im Fall/Kontroll-Design in funktionellen Kandidaten an den rekrutierten Patienten-Kollektiven (n= 180) konnten den Bericht einer Assoziation in einer japanischen Population am Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Locus nicht bestätigen, während Varianten im Neprilysin-Gen (NEP) hingegen siginifikante Assoziation zeigten. Eine Auswirkung auf die Expression dieser Protease wird gegenwärtig geprüft.

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. Based on results of previous systematic genome-wide linkage scans the group **Prof. Dr. A. Reis** is currently further pursuing some of these loci in greatly expanded patients cohorts using linkage disequilibrium strategies. To this end the group systematically identifies the single nucleotide varition (SNPs) and haplotype structure in candidate genes and regions and applies them in genetic association studies. In the psoriasis vulgaris study work focusses on PSORS7 on chromosome 19 but also on other susceptibility loci. A novel project on psoriatic arthritis in collaboration with the department of internal medicine (rheumatology) is performed in the realm of the interdisciplinary centre for clinical research (IZKF). The group could not only confirm the association previously reported for a Swedish cohort to the locus PSORS5 on chromosome 3 but also narrow down the critical intervall through detailed haplotype analyses. Functional studies of SLC12A8 located at this locus with siRNA knockdown and expression profiling with microarrays are under way.
In a second genome scan using an independent cohort with periodic catatonia, a clinical subentity of the schizophrenia group, the group could confirm the locus initially identified on chromosome 15. This locus with confirmed linkage is now being further evaluated for linkage disequilibrium with microsatellites and SNPs. Funding could be secured through the DFG which is to start in 2004. The strategies of systematic LD-analysis are also applied in the two projects admitted in 2003 to the Sonderforschungbereich 539 "Glaucoma and Pseudoexfoliation syndrome (PEX)". Project C2 "genetics of open-angle-glaucoma" (Principal Investigators: **Prof. Dr. A. Reis, Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß**) aims at LD studies of functionally relevant genes within known linkage regions. After determining the haplotype structure of each locus this information will be used for association studies in the large patient cohorts acquired in previous years. In project C3 "genetics of PEX" (**Prof. Dr. A. Reis**) retrospective recruitment

of patient cohorts in collaboration with the opthalmology departement is ongoing. For this purpose a study office had to be set up to ensure a professional recruitment of the large patient groups required for genetic studies in complex traits. When the cohorts have been recruited similar LD studies in genes, that have been identified as functional candidates within other projects of the SFB, will be performed
During the last years the group of **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** has devoted to the investigation of the genetics of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). CRPS is characterised by pain, edema, increased skin temperature and blood flow and has initial similarities to a neurogenic inflammation characterised by chronic release of neuropeptides from primary afferences. Case-control association studies in functional candidates in the cohorts recruited (n= 180) could not confirm earlier reports of association in a japanese population, while DNA variants in the Neprilysin-gene (NEP) showed siginificant association with CRPS. The consequences for expression of this protease are currently under investigation.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Jorge Azofeifa, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), San José, Costa Rica

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Reis
DFG, FKZ: Re 679/10-4 und 10-5, „Genetik der Psoriasis vulgaris"
PM/SM: 2002: 64.422 € 2003: 122.534 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. A. Reis, Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß
SFB 539, Teilprojekt C 2, „Genetik der primären Offenwinkel-Glaukome"
PM/SM: 2003: 54.300 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Reis
SFB 539, Teilprojekt C3, „Genetik des Pseudoexfoliationssyndroms"
PM/SM: 2003: 54.300 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Reis
IZKF, Teilprojekt B32, „Genetik der Psoriasis-Arthritis"
PM/SM: 2002: 4.500 € 2003: 72.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, „Molekulargenetische und mikrodialytische Untersuchungen zur Prädisposition für das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS)"
PM/SM: 2003: 8.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Broeckel U, Hengstenberg C, Mayer B, Holmer S, Martin LJ, Comuzzie AG, Blangero J, Nurnberg P, Reis A, Riegger GA, Jacob HJ, Schunkert H (2002) A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. Nat Genet 30: 210-4

Reis A (2002) Dissecting the genetic component of complex diseases in humans. Ernst Schering Res Found Workshop: 1-15

Stober G, Seelow D, Ruschendorf F, Ekici A, Beckmann H, Reis A (2002) Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity. Hum Genet 111: 323-30

Gong M, Zhang H, Schulz H, Lee YA, Sun K, Bahring S, Luft FC, Nurnberg P, Reis A , Rohde K, Ganten D, Hui R, Hubner N (2003) Genome-wide linkage reveals a locus for human essential (primary) hypertension on chromosome 12p. Hum Mol Genet 12: 1273-1277

Hensen P, Asadullah K, Windemuth C, Ruschendorf F, Huffmeier U, Stander M, Schmitt-Egenolf M, Wienker TF, Reis A, Traupe H (2003) Interleukin-10 promoter polymorphism IL10.G and familial early onset psoriasis. Br J Dermatol 149(2): 381-385

Hensen P, Windemuth C, Huffmeier U, Ruschendorf F, Stadelmann A, Hoppe V, Fenneker D, Stander M, Schmitt-Egenolf M, Wienker TF, Traupe H, Reis A (2003) Association scan of the novel psoriasis susceptibility region on chromosome 19: evidence for both susceptible and protective loci. Exp Dermatol 12(4): 490-6

2. Molekulare Aufklärung monogener Merkmale

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen steht weiterhin im Mittelpunkt der Forschung am Institut. Bei monogenen Merkmalen erlaubt die Positionsklonierung einen hypothesenfreien Ansatz zur Identifikation des zugrundeliegenden Defektes. Nach dem Aufbau der erforderlichen Infrastruktur am Institut mit weitreichender Automatisierung der Abläufe im Naßlabor bis hin zur Etablierung entsprechender Sequenzierungskapazität und Auswertesoftware konnte diese Methodik sehr erfolgreich auf eine eine Reihe von Phänotypen übertragen werden. So konnten mehrere Loci für monogene Merkmale neu kartiert werden. Die noch unpublizierten Loci werden derzeit intensiv in Positionsklonierungsansätzen weiterverfolgt, wie z.B. der Locus für das Johanson-Blizzard-Syndrom für den **Dr. M. Zenker** inzwischen eine DFG Förderung erhielt (ab 1.1.04) oder zwei Loci für Skelettdysplasien, die in der Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. A. Rauch** weiterverfolgt werden. Hier besteht seit Herbst 2003 auch eine Förderung im Rahmen des BMBF-Projektes „Netzwerk für seltene Erkrankungen: Skelettdysplasien (SKELNET)". Die Arbeitsgruppe von **Dr. C. Kraus** beschäftigt sich mit der Klonierung des Gendefektes bei der Osteopathia striata mit cranialen Sklerosen, eines komplexen Fehlbildungssyndroms (OMIM*166500). Inzwischen konnte gezeigt werden, dass es sich um eine Heterozygotenmanifestation für ein X-chromosomales Gen bei Frauen handelt, das bei Männern zu schwersten, teils letalen Fehlbildungen führt. Entsprechend konnte Frau Dr. Kraus inzwischen den Locus mittels Koppelungsanalysen auf dem langen Arm des X-Chromosoms kartieren. Die Identifizierung des verantwortlichen Gens ist Gegenstand aktueller Arbeiten. Darüber hinaus arbeitet sie and er Klonierung von „muscle deficient" (mdf), einer spontan entstandene autosomal rezessiven Mausmutante, die durch eine früh einsetzende, progrediente Muskelschwäche bis hin zur Paralyse charakterisiert ist. Die positionelle Klonierung des mdf-Locus ist Gegenstand aktueller, von der DFG (seit 1.1.04) geförderten Arbeiten.
Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** beschäftigt sich seit längerem mit der Aufklärung der hereditären sensorischen und motorischen Neuropathien (HMSN). Im Berichtszeitraum konnte für eine autosomal-rezessiv vererbte axonale Form (ARCMT2B) ein neuer chromosomaler Locus (19q13.3) identifiziert werden, ein Kandidatengen wird gegenwärtig charakterisiert. Ferner beteiligte sie sich an der Identifzierung des ursächlichen Genes der CMT4C Neuropathie. Für ein weiteres bei HMSN mutiertes Gen, das Myelin Protein Zero (MPZ), konnten Fusionsproteine mit GFP (green fluorescent protein) konstruiert, die intrazelluläre Lokalisation in vivo gezeigt sowie ein Adhäsionstest mittels HighV-Zellen etabliert werden. Antisense-Strategien zur Kompensa-

tion von Mutationen werden gegenwärtig etabliert. **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** leitet auch die europäischen und deutschen Ringversuche zur Qualitätssicherung der molekulargenetischen CMT Diagnostik. Außerdem wurde am Institut ein neues diagnostisches Verfahren für den Nachweis der häufigsten Mutation, eine 1.4 Mb große Tandem-Duplikation bzw. der reziproken Deletion in Chromosom 17p11.2, entwickelt und ausführlich validiert. Diese Methode stellt inzwischen den Goldstandard in der Diagnostik der HMSN dar und erlaubt eine schnelle und sichere Diagnostik.
Ebenfalls in der Gruppe von **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** wurden beim primären Offenwinkelglaukom Mutationen im Myocilin Gen (MYOC) identifiziert und Phänotyp-Genotyp Beziehungen untersucht. Dabei erfolgt die funktionelle Charakterisierung dieser Mutationen durch Expressionsstudien auf RNA- und Proteinebene sowie durch *in vitro* Untersuchungen mittels eines S2-Insektenzellsystems. Auch für das kongenitale Glaukom konnten weitere Mutationen im CYP1B1 Gen gefunden werden. Ferner werden in mehreren großen Costa Ricanischen Familie mit Offenwinkerlglaukom genomweite Kopplunganalysen durchgeführt.

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. Before this strategy could be successfully applied to a number of phenotypes, the necessary high throughput infrastructure with extensive liquid handling automation, large sequencing capacity and implementation of software solutions for data analysis had to be set up. Subsequently various loci for mendelian traits could successfully be mapped. The loci are still unpublished, though, as they are subject of vigorous positional cloning efforts. These include among other that for Johanson-Blizzard-Syndrome, for which **Dr. M. Zenkers** has in the meanwhile been able to secure funding from the DFG (to start Jan 04) and that for two different skeletal dysplasias being pursued in the group of **Priv.-Doz. Dr. A. Rauch**. These projects are funded within the newly acquired BMBF project "network on rare diseases: Skeletal dysplasias (SKELNET)". The group of **Dr. C. Kraus** works on the cloning of the gene causing osteopathia striata with cranial sclerosis, a complex malformation syndrom (OMIM*166500). In the meantime, it has been shown that this disorder represents the heterozygote mannifestation of an X-linked gene in women, while in men it leads to severe even lethal malformations. Accordingly, Dr. Kraus could map the locus to the long arm of X-chromosome with linkage analyses. The identification of the genetic defect is currently under way. In addition, her group pursues the identification of the gene underlying "muscle deficient" (mdf), a spontaneous autosomal recessive mouse mutant, characterised by early onset , progressive muscle weakness leading to paralysis. This project has also recently been awarded funding by the DFG (to start Jan 04).
The group of **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** has a long-standing interest in the etiology of hereditary neural and sensory neuropathies (HMSN). In the time frame of this report a novel disease locus for an autosomal recessively inherited axonal form could be identified on chromosome 19q13.3 (ARCMT2B). Positional cloning led to the identification of a candidate gene that is currently under investigation. The group also participated in the identification of the gene causing the CMT4C neuropathy. Functional studies of myelin protein zero, also mutated in some HMSN patients, using a fusion protein with green fluorescent protein allowed the determination of intracellular localization and membrane insertion in vivo as well as the development of an adhesion test for selected mutations. Antisense strategies are under investigation to compensate for the mutation effects. **Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß** is also the coordinator of German and European external quality assessment schemes for CMT diagonostics. Finally, a novel method for detection of the most frequent HMSN mutation, a 1.4 Mb tandem duplication or reciprocal deletion in chromosome 17p11.2, was developed and extensively evaluated at the institute. This method has become the gold-standard for diagnostics of HMSN and allows for a secure and fast analysis.
This group also screened the myocilin gene (MYOC) for mutations in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and performed genotype-phenotype correlations. Functional characterization of MYOC mutations are carried out in different expression systems at RNA- and protein levels. Also for congenital glaucoma further CYP1B1 mutations could be identified. Finally, gene mapping studies in several large glaucoma families from Costa Rica have been started.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica

European CMT consortium, chair: Prof. C. Van Broeckhoven, Neurogenetics Laboratory, Born Bunge Foundation, Antwerpen, Belgien

Prof. J. R. Lupski, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Prof. U. Suter, Institute of Cellbiology, ETH Zürich, Schweiz

Dr. R. Bittner, Inst. für Anatomie, Universität Wien, Österreich

Finanzierung / Funding

DFG: FKZ: Ra 683/11-1 und 11-2
PM/SM: 2002: 26.450 € 2003: 52.790 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Rauch
BMBF, FKZ: 01GM0316, „Verbundprojekt: Netzwerk für seltene Erkrankungen: Skelettdysplasien (SKELNET)"
PM/SM: 2002: 800 € 2003: 25.370 €

Johannes und Frieda Marohn Stiftung
PM/SM: 2003: 11.000 €

DAAD, Ph. D. fellowship for M. Sc. Alejandro Leal 2002 and 2003

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)
PM/SM: 2003: 5.300 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß
European Molecular Genetic Network (EMQN), "Consumables for external quality assessment Charcot-Marie-Tooth disease"
PM/SM: 2002: 2.000 € 2003: 2.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Appel S, Filter M, Reis A, Hennies HC, Bergheim A, Ogilvie E, Arndt S, Simmons A, Lovett M, Hide W, Ramsay M, Reichwald K, Zimmermann W, Rosenthal A (2002) Physical and transcriptional map of the critical region for keratolytic winter erythema (KWE) on chromosome 8p22-p23 between D8S550 and D8S1759. Eur J Hum Genet 10: 17-25

Burger J, Horn D, Tonnies H, Neitzel H, Reis A (2002) Familial interstitial 570 kbp deletion of the UBE3A gene region causing Angelman syndrome but not Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 111: 233-7

Hoffmann K, Dreger CK, Olins AL, Olins DE, Shultz LD, Lucke B, Karl H, Kaps R, Muller D, Vaya A, Aznar J, Ware RE, Cruz NS, Lindner TH, Herrmann H, Reis A, Sperling K (2002) Mutations in the gene encoding the lamin B receptor produce an altered nuclear morphology in granulocytes (Pelger Huet anomaly). Nat Genet 31: 410-4

Chavarria Soley G, Bosse KA, Flikier D, Flikier P, Azofeifa J, Mardin CY, Reis A, Michels-Rautenstrauss KG, Rautenstrauss BW (2003) Primary Congenital Glaucoma (PCG): a novel single nucleotide deletion and varying phenotypic expression for the 1546-1555dup mutation in the GLC3A (CYP1B1) gene in two families with different ethnic origin. Journal of Glaucoma 12: 27-30

Koch A, Buheitel G, Hofbeck M, Rauch A, Kraus C, Tassabehji M, Singer H. (2003) Spectrum of arterial obstructions caused by one elastin gene point mutation. Eur J Pediatr 162: 53-4

Leal A, Berghoff C, Berghoff M, Del Valle G, Contreras C, Montoya O, Hernández E, Barrantes R, Schlötzer-Schrehardt U, Neundörfer B, Reis A, Rautenstrauss B, Heuss D. (2003) Charcot-Marie-Tooth disease: A novel Tyr145Ser mutation in the Myelin Protein Zero (*MPZ*, *P0*) gene causes different phenotypes in homozygous and heterozygous carriers within one family. Neurogenetics 4: 191-7

Leal A, Endele S, Stengel C, Huehne K, Lötterle J, Barrantes C, Winterpacht A, Rautenstrauss B (2003) A novel myosin heavy chain gene in human chromosome 19q13.3. Gene 312: 165-71

Rott HD, Krieg P, Rütschle H, Kraus C (2003) Multiple Malformations in a Male and Maternal Osteopathia Strata with Cranial Sclerosis (OSCS). Genetic Counseling 14: 281-288

Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N, De Jonghe P, Timmerman V, Chrast R, H G Verheijen M, Lemke G, Battaloglu E, Parman Y, Erdem S, Tan E, Topaloglu H, Hahn A, Muller-Felber W, Rizzuto N, Fabrizi GM, Stuhrmann M, Rudnik-Schoneborn S, Zuchner S, Michael Schroder J, Buchheim E, Straub V, Klepper J, Huehne K, Rautenstrauss B, Buttner R, Nelis E, Zerres K (2003) Mutations in a Gene Encoding a Novel SH3/TPR Domain Protein Cause Autosomal Recessive Charcot-Marie-Tooth Type 4C Neuropathy. Am J Hum Genet 73: 1106-19

Thiel CT, Kraus C, Rauch A, Ekici A, Rautenstrauss B, Reis A (2003) A new quantitative PCR Multiplex Assay for rapid analysis of Chromosome 17p11.2-12 duplications and deletions leading to HMSN/HNPP. Eur J Hum Genet 11: 170-8

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, um dann in einem zweiten Schritt nach molekularen Ursachen und Modifikationsfaktoren der Expression zu suchen. Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. A. Rauch** bearbeitet schwerpunktmäßig in diesem Zusammenhang die Analyse genetischer Faktoren, die zur Manifestation eines angeborenen Herzfehlers beim DiGeorge-/Velocardiofacialen-Syndrom (Deletion 22q11.2) beitragen. Hierbei konnten seltene Sequenzvarianten im Transkriptionsfaktor *TBX1* identifiziert werden, deren vermutete funktionelle Bedeutung derzeit durch *in vitro* Analysen überprüft wird. Eine Genotyp-Phänotyp Studie an 64 Patienten mit Noonan-Syndrom konnte zeigen, dass der hierfür charakteristische Herzfehler, Kleinwuchs und Thoraxdeformitäten signifikant mit dem Vorliegen einer *PTPN11*-Mutation korreliert sind. In der Gruppe der mutationsnegativen Patienten ließ sich eine Untergruppe mit einem anscheinend durch einen anderen Mechanismus bedingten Subphänotyp definieren. Ferner werden im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes in enger Kooperation mit den kinderkardiologischen Abteilungen der Universitäten Erlangen und Tübingen genetische Ursachen und Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit Fallot-Tetralogie untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Gruppe lag in der Analyse der klinischen Präsentation und des Mutations-Spektrums des Mowat-Wilson-Syndroms. Ferner wurde in einer Pilotstudie ein Array basiertes Verfahren für ein genomweites Screening bezüglich kryptischer Chromosomenaberrationen bei Patienten mit bekannten Aberrationen evaluiert.

Clinical und molecular syndromology

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 the group of **Priv.-Doz. Dr. A. Rauch** in recent years was the analysis of determinants of the manifestation of congenital heart defects in patients with DiGeorge-/Velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). Hereby, rare variants in the transcription factor *TBX1* could be identified and their assumed functional relevance is currently under investigation. By studying 64 patients with Noonan syndrome, we could show that presence of pulmonic stenosis, short stature, and thorax deformities was significantly associated with a *PTPN11* mutation. Within mutation negative patients a subgroup was defined, which is likely caused by a different mechanism. A further main topic of this group was the evaluation of the clinical and mutational spectrum in patients with the Mowat-Wilson syndrome. Finally, in a pilot study an array based method for genome wide search for constitutional cryptic chromosomal aberrations was evaluated.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Koen Devriendt, MD, Medical Genetics Center, Leuven, Belgien

Prof. Bernice Morrow, PhD, Albert Einstein College of Medicine, New York, USA

Prof. Peter Scambler, PhD, Institute of Child Health, London, Großbritannien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Rauch
DFG, FKZ: RA 833/5-1, "Genotyp-Phänotyp-Korretation bei Fallot-Tetralogie"
PM/SM: 2002: 11.600 € 2003: 47.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Koch A, Hofbeck M, Buheitel G, Dörr H-G, Rauch A, Rauch R, Singer H (2002) Hypoparathyroidism in conotruncal heart defects. Eur J Pediatr 161: 208-211

Rauch R, Rauch A, Koch A, Kumpf M, Dufke A, Singer H, Hofbeck M (2002) Cervical Origin of the Subclavian Artery as a Specific Marker for Monosomy 22q11. Am J Cardiol 89: 481-484

Zenker M, Rittinger O, Grosse KP, Speicher MR, Kraus J, Rauch A, Trautmann U (2002): Monosomy 1p36 – a recently delineated, clinically recognizable syndrome. Clin Dysmorphol 11: 43-48

Zweier C, Albrecht B, Mitulla B, Behrens R, Beese M, Gillessen-Kaesbach G, Rott HD, Rauch A (2002) "Mowat-Wilson" Syndrome with and without Hirschsprung Disease is a distinct, recognizable Multiple Congenital Anomalies-Mental Retardation Syndrome caused by Mutations in the Zinc finger homeobox 1 B gene (ZFHX1B) Am J Med Genet 108: 177-181

Garavelli L, Donadio A, Zanacca C, Banchini G, Della Giustina E, Bertani G, Albertini G, Del Rossi C, Rauch A, Zweier C, Zollino M, Neri G (2003) Hirschsprung disease, mental retardation, characteristic facial features and mutation in the gene ZFHX1B (SIP1): Confirmation of the new syndrome described by Mowat. Am J Med Genet 116A: 385-388

Kohlhase J, Schubert L, Liebers M, Rauch A, Becker K, Newbury-Ecob R, Reardon W (2003) Mutations at the SALL4 locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okihiro syndrome, Holt-Oram syndrome, Acro-Reno-Ocular syndrome and patients previously reported to represent Thalidomide Embryopathy. J Med Genet 40: 473-478

Rauch A, Beese M, Mayatepek E, Dörr HG, Wenzel D, Reis A , Trautmann U (2003) A novel 5q35.3 subtelomeric deletion syndrome. Am J Med Genet 121: 1-8

Shoichet SA, Hoffmann K, Menzel C, Trautmann U, Moser B, Hoeltzenbein M, Echenne B, Partington M, Van Bokhoven H, Moraine C, Fryns JP, Chelly J, Rott HD, Ropers HH, M Kalscheuer V (2003) Mutations in the ZNF41 Gene Are Associated with Cognitive Deficits: Identification of a New Candidate for X-Linked Mental Retardation. Am J Hum Genet 73(6): 1341-54

Zweier C, Temple IK, Beemer F, Zackai E, Sagie T, Weschke B, Rauch A(2003) Characterization of deletions of the ZFHX1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat-Wilson syndrome. J Med Genet 40: 601-605

4. Entwicklungsgenetik

Mit dem Wechsel von Herrn **Prof. Dr. A. Winterpacht** an das Institut im Januar 2002 erfolgte die Etablierung der Arbeitsgruppe für Molekulare Entwicklungsgenetik. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den molekularen Ursachen genetisch bedingter Entwicklungsstörungen. Hierbei werden nicht nur umschriebene Organspezifische Entwicklungsdefekte untersucht, sondern auch an komplexen, angeborenen Fehlbildungssyndromen sowie an modifizierenden Faktoren (Modifier) von Entwicklungsvorgängen gearbeitet. Für einen wesentlichen Teil der Untersuchungen wird die Maus als Modellorganismus verwendet. Die Arbeiten konzentrieren sich zur Zeit auf: 1. die Aufklärung von Genen und Gennetzwerken, die an Bildung, Wachstum und Homöostase des Skeletts beteiligt sind und bei genetischen Veränderungen zu Erkrankungen des Skelettsystems führen (**Dr. A. Schweizer**); 2. die Identifizierung modifizierender genetischer Determinanten der Niereninsuffizienz am Beispiel einer seltenen genetischen Erkrankung (Nagel-Patella-Syndrom) (**Dr. S. Endele**); und 3. die molekulare Aufklärung eines komplexen Fehlbildungs-Retardierungssyndroms (Wolf-Hirschhron-Syndrom), wobei sich die Untersuchungen hier auf die neuromuskulären Merkmale der Erkrankung und Defekte in der Gehirnentwicklung konzentrieren. Es wird erwartet, dass die Aufklärung von Genen, Genfunktionen, Genexpressionsmustern und Gennetzwerken sowie möglicher Varianten hiervon neue Einblicke in das pathophysiologische Geschehen von genetisch-bedingten Entwicklungs- und Differenzierungsstörungen (auch Tumorentstehung) geben wird und darüber hinaus neue Ansatzpunkte für eine verbesserte Diagnostik und therapeutische Intervention liefert.

Developmental Genetics

With the move of **Prof. Dr. A. Winterpacht** to Erlangen in 2002, the group of Molecular Developmental Genetics was established. The group works on the molecular basis of developmental defects. The main focus is on defined organ-specific defects as well as on complex inborn malformation syndromes and modifying factors (genetic modifiers) of developmental processes. Most of the work is done by using the mouse as a model organism. The key aspects of research are: 1. the investigation of genes and gene networks involved in formation, growth and homeostasis of the skeleton and associated defects resulting in skeletal disorders (**Dr. A. Schweizer**); 2. the identification of modifying genetic determinants responsible for variable renal insufficiency considering as an example a rare genetic disorder (Nail-Patella syndrome) (**Dr. S. Endele**); and 3. the molecular investigation of a complex malformation-retardation syndrome (Wolf-Hirschhorn syndrome), with specific emphasis on the neuromuscular phenotype and defects in CNS development. In general, it is expected that the elucidation of genes, gene functions, gene expression patterns and gene networks as well as their possible variations, will improve our understanding of the pathophysiological processes underlying genetic disorders of growth and differentiation (including tumor development) and will provide novel starting points for enhanced diagnostics and therapeutic intervention.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. B. Lee, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Dr. Luca Scorrano, Venetian Institute of Molecular Medicine, Padova, Italien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Winterpacht
SFB 423, Teilprojekt A13,"Genetische Determinanten der Niereninsuffizienz bei Nagel-Patella-Syndrom"
PM/SM: 2003: 79.600 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Winterpacht
BMBF, FKZ: 01KW9985, DHGP-Projekt "Molecular identification of genes and pathways involved in skeletogenesis by EST generation, full length cDNA isolation and expression profiling"
PM/SM: 2002: 57.068 € 2003: 54.245 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. A. Winterpacht
BMBF, FKZ: 01GM0316, „Verbundprojekt: Netzwerk für seltene Erkrankungen: Skelettdysplasien (SKELNET)"
PM/SM: 2003: 10.101 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Leal A, Endele S, Stengel C, Huehne K, Loetterle J, Barrantes R, Winterpacht A, Rautenstrauss B (2003) A novel myosin heavy chain gene in human chromosome 19q13.3. Gene 312: 165-171

Stelzer C, Winterpacht A, Spranger J, Zabel B (2003) Grebe dysplasia and the spectrum of CDMP1 mutations. Pediatr Pathol Mol Med 22: 77-85

5. Tumorzytogenetik und experimentelle Zytogenetik

Ziel der molekularen Tumorzytogenetik bleibt die Fortentwicklung nicht-radioaktiver DNA-in-situ-Hybridisierungs-Techniken zur genetischen Neoplasieklassifizierung für eine Optimierung der Diagnostik und Prognostik. Im Berichtszeitraum standen die Beziehungen zwischen genomischen Imbalancen, detektiert mittels komparativer Genomhybridisierung (CGH), und Therpieresistenz im Mittelpunkt der Untersuchungen, wobei T-ALL- und Glioblastom-Zelllinien als Untersuchungsmodelle dienten. In zwei Kooperationsprojekten mit auswärtigen Kollegen konnten mit der Therapieresistenz assoziierte Kandidatengene bzw. –regionen aufgedeckt werden. Ergänzend konnten auch Daten aus früheren CGH-Studien an Kopf-Hals-Tumoren in dieses Untersuchungskonzept einbezogen werden.
Der Schwerpunkt im Bereich der experimentellen Zytogenetik und Mutagenese sind experimentelle und molekulazytogenetische Untersuchungen über die Rolle von Telomer-DNA-Repeats bei der Entstehung Mutagen-induzierter Chromosomenaberrationen. Dabei werden verschiedene Typen von Zielzellen in Zellkulturen unter Berücksichtigung der Telomeraseaktivität untersucht, wobei auch die Bedeutung der Mutageneinwirkung auf die Telomerverkürzung geprüft wird. Ergänzt werden die Studien durch entsprechende experimentelle Analysen zur Telomerdarstellung nach Mutageneinwirkung in Kombination mit der Einzelzell-Gelelektrophorese in Kooperation mit Prof. Dr. R. Arutyunyan, Yerevan, und Dr. A. Rapp, Jena.

Molecular Tumor Cytogenetics and experimental Cytogenetics

The work is focussed on improving molecular cytognetic assays for classification of human neoplasias with the aim of optimizing diagnosis and prognosis of solid tumors and leukemias. Of particular interest were the relations between genomic imbalances and therapy resistance. In cooperation with external colleagues patterns of genomic imbalances detected by CGH in T-ALL and glioblastoma cell lines could readily be associated with specific resistances to antineoplastic therapies. In addition, previous data from CGH examinations of head and neck carcinomas could be integrated into this concept.
The main project, supported by a DFG grant, addresses the role of telomeric DNA repeats in the process of formation of chromosomal rearrangements in the examined cells of different type and origin. A specific PNA-FISH-technique for the detection of telomeric DNA repeats is applied. Beside new insights into the role of telomeric repeats in the process of aberration induction, additional information is expected on action of mutagen exposure on telomere shortening and thus on shortening of biological life time or malignant transformation of affected cells. These studies are extended by experimental analyses using telomere probes in single cell electrophoresis technique which are performed in cooperation with Prof. Dr. R. Arutyunyan, Yerevan, and Dr. A. Rapp, Jena.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. L. A. Herrera, T. Ramirez, Instituto Nacional de Cancerologia und Instituto de Investigaciones Biomedicas, UNAM, Mexico D.C.

Prof. Dr. R. Arutyunyan, Dept. Genetics, State Univeristy of Yerevan, Armenien

Finanzierung / Funding

DFG, FKZ: Ge 295/13-1
PM/SM: 2002: 86.111 € 2003: 111.000 €

DFG, FKZ: Gz 444MEX-113/16/0-2; Conacyt-Wissenschaftleraustausch-Programm für T. Ramirez und Dr. L.A. Herrera, beide Instituto Nacional de Cancerologia und Instituto de Investigaciones Biomedicas, UNAM, Mexico D.C.

DAAD-Stipendium Prof. Dr. R. Arutyunyan, Yerevan Armenien, FKZ: A/03/19354
PM/SM: 2003: 5.670 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Efferth T, Miyachi H, Drexler HG, Gebhart E (2002) Methylthioadenosine phosphorylase as target for chemoselective treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. Blood Cells Mol Dis 28: 47-56

Efferth T, Verdorfer I, Miyachi H, Sauerbrey A, Drexler HG, Chitambar CR, Haber M, Gebhart E (2002) Genomic imbalances in drug resistant T-cell acute lymphoblastic CEM lekemia cell lines. Blood Cells Mol Dis 29: 1-13

Gebhart E, Thoma K, Verdorfer I, Drexler HG, Efferth T (2002) Genomic imbalances in T-cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. Int J Oncol 21(4): 887-894

Weise A, Liehr T, Efferth T, Kuechler A, Gebhart E (2002) Comparative M-FISH and CGH analyses in sensitive and drug-resistant human T-cell acute leukemia cell lines. Cytogenet Genome Res 98: 118-125

Efferth T, Gebhart E, Ross DD, Sauerbrey A (2003) Identification of gene expression profiles predicting tumor cell response to l-alanosine. Biochem Pharmacol 66: 613-621

Efferth T, Sauerbrey A, Olbrich A, Gebhart E, Rauch P, Weber HO, Halatsch ME, Volm M, Tew KD, Ross DD (2003) Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines. Mol Pharmacol 64: 382-394

Efferth T, Sauerbrey A, Halatsch ME, Ross DD, Gebhart E (2003) Molecular modes of action of cephalotoxine and homoharringtonine from the coniferous tree Cephalotaxus hainanensis in human tumor cell lines. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 367: 56-67

Gebhart E, Liehr T, Wolff E, Wiltfang J, Koscielny S, Ries J (2003) Loss of 9p21 is embedded in a complex but consistent pattern of genomic imbalances in oral squamous cell carcinomas. Cytogenet Genome Res 101: 106-112

Heller A, Brecevic L, Glaser M, Loncarevic IF, Gebhart E, Clausen U, Liehr T (2003) Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in myelocytic malignancies: a comprehensive molecular cytogenetic analysis reveals no cryptic aberrations. Cancer Genet Cytogenet 146: 81-83

Ramirez T, Thoma K, Taja-Chayeb L, Efferth T, Herrera LA, Halatsch ME, Gebhart E (2003) Specific patterns of DNA copy number gains and losses in eight new glioblastoma multiforme cell lines. Int J Oncol 23: 453-460

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 249.900 €2003: 694.800 €

Andere Drittmittel

2002: 22.900 € 2003: 20.000 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. Anita Rauch, „Genetische Determinanten der Manifestation angeborener Herzfehler bei chromosomaler Monosomie 22q11.2" (17.12.2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Bayerlein, Kristina: I-FISH-Kontrolle zweier mittels CGH detektierter DNA-Amplifikationen in oralen Plattenepithelkarzinomen (2002)

Rith, Torsten: Überprüfung CGH entdeckter spezifischer DNA-Zugewinne bei Mundhöhlen-Carcinomen auf den Chromosomen 3 und 8 mit Hilfe der Interphase-Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (2002)

Leal Esquivel, Alejandro: Positional cloning and mutation analysis of candidate genes in families with hereditary motor and sensory neuropathy (2003)

Mohrmann, Gerrit: Systematische Analyse von Transkripten aus fetaler Wachstumsfuge – Klonierung und Charakterisierung von Kandidatengenen der Zelldifferenzierung. (Fachbereich Biologie der Universität Hamburg, 2003)

Özbey, Sevinc: Untersuchungen zu Struktur und Funktion des menschlichen MYOC Gens sowie ausgewählter Mutationen in Insektenzellen (2003)

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

Rautenstrauß B, Priv.-Doz. Dr.
Mitglied der Kommission zur Qualitätssicherung der genetischen Diagnostik des Berufsverbandes Humangenetik
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) (seit 1999)
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) (1998-2002)
Mitglied des Wissenschaftlichen Koordinierungs-Kommittees (Scientific Coordinating Committee, SCC) des Deutschen Humangenom Projekts (DHGP) (seit 2001)
Mitglied des Wissenschaftlichen Programm-Kommittees (SPC) der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) (seit 2002)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Automatisches DNA-Sequenzierungssystem, 2003: 214.000 €

Laborinformations-Managementsystem, 2003: 145.000 €

Institut für Rechtsmedizin
Lehrstuhl für Rechtsmedizin

Institute of Forensic Medicine
Chair of Forensic Medicine

Universitätsstraße 22, 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. Roland 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	Telefon
Betz, Peter *Vorstand des Instituts / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	peter.betz@recht.imed.uni-erlangen.de	-22272
Lötterle, Joachim	Prof. Dr. med.	joachim.loetterle@recht.imed.uni-erlangen.de	-22273
Schellmann, Burghard	Prof. Dr. med.	burghard.schellmann@recht.imed.uni-erlangen.de	-26015
Seidl, Stephan	Priv.-Doz. Dr. med.	stephan.seidl@recht.imed.uni-erlangen.de	-22253
Hausmann, Roland	Priv.-Doz. Dr. med.	roland.hausmann@recht.imed.uni-erlangen.de	-22884

Forschungsschwerpunkte

- Neurotraumatologie - Forensische Wundaltersbestimmung
- Morphometrische Analyse von Lungengewebe
- Phosphatidylethanol und Leptinspiegel als Alkoholmarker
- Evaluation des Alkoholmarkers Ethyglucuronid
- Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die forensische DNA-Analyse
- Differenzierte Analyse von Mischspuren durch Laser-Mikrodissektion und Katapult-Technologie (LMPC)
- Nachweis von Psychopharmaka mittels SERS-Spektroskopie - Kopplung von HPLC und SERS
- Validierung von Speicheltests

Research Focus

- Neurotraumatology - Forensic wound age determination
- Morphometrical analysis of lung tissue
- The use of phosphatidylethanol and leptin levels as alcohol markers
- Evaluation of the ethanol marker ethyl glucuronide
- Development and validation of PCR-multiplex systems for forensic DNA analysis
- Differentiated analysis of mixed specimen by laser microdissection and pressure catapulting (LMPC)
- Identification of psychoactive drug molecules utilizing SERS spectroscopy - coupling of HPLC with SERS
- Validation of saliva testing devices

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. 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. Aktuelle Untersuchungen konzentrieren sich auf den zeitlichen Ablauf des „programmierten Zelltodes" (Apoptose) nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) des Menschen. Bei der quantitativen morphometrischen Analyse von autoptisch gewonnenen Gewebeproben aus traumatisiertem Hirngewebe (Paraffinmaterial) konnten mit Hilfe der sog. in situ nick translation Technik (ISNT) apoptotische Neuronen frühestens in einer Hirnläsion mit einem Wundalter von 45 min nachgewiesen werden. Bis zu einer Überlebenszeit von 2 Wochen wies die Mehrzahl der Fälle zahlreiche ISNT-positive Zellen im Randbereich der kortikalen Läsionen auf. Nach den vorliegenden Ergebnissen erreicht die Apoptose ihre maximale Ausprägung am ersten posttraumatischen Tag und ist bis zu einer Überlebenszeit von 22 Wochen morphologisch nachweisbar. Aufgrund des chronologischen Verlaufs der ISNT-Reaktion nach SHT erscheint diese Methode für die Begutachtung von Hirnläsionen v.a. mit kurzer Überlebenszeit geeignet. Sie stellt daher eine wertvolle Ergänzung zu den immunhistochemischen Parametern für die Wundaltersbestimmung dar.

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, which were investigated at the Institute of Legal Medicine immunohistochemically. 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. Recent studies focussed the course of the "programmed cell death" (apoptosis) following human brain injury. Neuronal apoptosis has been investigated in paraffin-embedded brain tissue obtained at autopsy by use of the in situ nick translation technique (ISNT). In order to provide reliable data for a forensic wound age estimation, a quantitative morphometric analysis was performed. Apoptotic neuronal cells could be detected in a cortical contusion with a wound age of 45 min at the earliest and in the majority of cases numerous ISNT-positive cells were found adjacent to the traumatically injured area up to 2 weeks after the injury. Furthermore, the data indicated that neuronal apoptosis peaks at about 1 day and persists for at least 22 weeks after the blunt head injury. With regard to the time-dependent ISNT reactivity, the detection of apoptotic neuronal cells can contribute to a forensic timing of cortical contusions and complements other immunohistochemical parameters, especially in the early postinfliction interval.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hausmann R, Betz P (2002) The course of MIB-1 expression by cerebral macrophages following human brain injury. Legal Med 4: 79-83

Hausmann R, Biermann T, Wiest I, Tübel J, Betz P (2003) Neuronal apoptosis following human brain injury. DOI 10.1007/s00414-003-0413-4

2. Morphometrische Analyse von Lungengewebe

Der Entfaltungsgrad der Lungenalveolen stellt ein wichtiges diagnostisches Kriterium in der forensischen Begutachtung dar, insbesondere bei der Abklärung einer möglichen Kindstötung oder beim Tod durch Ertrinken und Ersticken. Bei der Interpretation der histomorphologischen Befunde müssen grundsätzlich postmortale Artefakte berücksichtigt werden. So kann z.B. durch die artefizielle Lungenretraktion bei der Eröffnung des Brustkorbes im Rahmen der Obduktion sowohl der makroskopische als auch der histologische Aspekt des Lungengewebes verändert und der Wert einer morphometrischen Analyse unter Umständen erheblich beeinträchtigt werden. Um das Ausmaß dieser postmortalen Lungenretraktion näher zu untersuchen, wurden mit Unterstützung eines automatisierten Bildverarbeitungssystems morphometrische Analysen der Alveolarexpansion in Gewebeproben von Lungen durchgeführt, die im Rahmen der Obduktion nach der Thoraxeröffnung entnommen und fixiert wurden. Diese Daten wurden mit den Befunden verglichen, die an Gewebeproben von Lungen erhoben wurden, die vor der Brustkorberöffnung in situ fixiert wurden. Die Ergebnisse dieser vergleichenden Untersuchung zeigten einen deutlich

reduzierten (ca. 27%) Entfaltungsgrad in den retrahierten Lungen. Zusätzlich kamen im Unterschied zu den in situ fixierten Lungen einige atelektatische Areale zur Darstellung. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse kann die Methode der in situ Fixierung durchaus für spezielle forensische Fragestellungen empfohlen werden, insbesondere dann, wenn – wie in den oben genannten Fällen – der ursprüngliche Entfaltungszustand der Lungen ein wesentliches histologisches Kriterium der histologischen Begutachtung darstellt.

Morphometrical analysis of lung tissue

The state of alveolar expansion can be of considerable forensic interest in cases of suspicious infanticide, stillbirth or death by drowning or suffocation. Even though such diagnostic criteria are thoroughly investigated, it must be emphasized that morphological investigations on the state of lung expansion may be limited by the collapse of the lung, which usually occurs after opening the thoracic cage at autopsy and leading to a quite unnatural appearance of both gross and histological specimens. In order to evaluate the relevance of this post-mortem lung retraction, morphometrical investigations on the degree of alveolar expansion in lung tissue specimens obtained at autopsy and routinely fixed after removal were performed using an automatic image processing and analysis system. The data were compared to the findings in specimens from lungs which were fixed in situ before opening the thoracic cage. The results provided evidence of significantly reduced (about 27%) aeration in the retracted and routinely fixed lung. In addition, the routinely fixed lung showed several atelectatic areas, which were not detectable in the in situ fixed lung. Considering these findings, the in situ fixation method can be recommended for practical application in the above mentioned cases, as it provide more reliable information on the orthologic aeration of the lung tissue.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hausmann R, Bock H, Biermann T, Betz P (2003) Influence of lung fixation technique on the state of alveolar expansion – a histomorphometrical study. Legal Med 6: 61-65

3. Phosphatidylethanol und Leptinspiegel als Alkoholmarker

Bei Phosphatidylethanol (PEth) handelt es sich um ein Ethanol-Pospholipid-Addukt, welches als abnormales Phospholipid von Säugerzellen im Rahmen des nicht oxidativen Alkoholmetabolismus gebildet wird. Ziel der noch andauernden Studie ist die Untersuchung von PEth-Spiegeln in Organen und Körperflüssigkeiten von verstorbenen Alkoholikern, „Gesellschaftstrinkern" und abstinenten Personen (Kontrollfälle). Die Untersuchung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut für Labormedizin, Universitätsklinik Lund (Schweden) und der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel (Priv.-Doz. Dr. S. Seidl).

Leptin ist ein cytokinartiges Peptidhormon, welches neuerdings als möglicher state Marker für Alkoholkonsum und Alkoholsucht angesehen wird. Erste Studien mit 18 Entzugspatienten und 18 abstinenten Personen offenbarten einen nur geringen Einfluss einer akuten Alkoholbelastung auf die Leptinspiegel von Entzugspatienten und stellen den Nutzen von Leptin als state Marker in Frage. Diese Untersuchungen erfolgten in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel, dem Zentrallabor der Universität Basel, dem Bezirksklinikum Bayreuth, der Abteilung Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Ulm, und mit der Abteilung Klinische Chemie der Universität Magdeburg.

The use of phosphatidylethanol and leptin levels as alcohol markers

Phosphatidylethanol (PEth) is an ethanol-phospholipid adduct. This abnormal phospholipid is formed in mammalian cells that have been exposed to ethanol via non-oxidative ethanol metabolism. The preliminary aim of this ongoing study is the investigation of PEth levels in organs and body fluids of deceased alcoholics, social drinkers and abstinent people as control cases. The studies are performed in collaboration with the Institute of Laboratory Medicine, University Hospital of Lund (Sweden) and with the Psychiatric University Clinic Basel (Priv.-Doz. Dr. S. Seidl).
Leptin is a cytokine-type peptide hormone, recently implicated as a putative state marker of alcohol use and in craving. First studies with 18 alcohol withdrawal patients and 18 abstinent persons suggested only a minor influence of acute intoxication on leptin levels in detoxification patients and thus did not support the hypothesis of leptin as a state marker. These studies were performed in collaboration with the Psychiatric University Clinic and Department Central Laboratory, University of Basel, with the State Mental Hospital, Bayreuth, with the Department of Legal Medicine, University Hospital of Ulm, and with the Department of Clinical Chemistry, University of Magdeburg.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wurst FM, Bechtel G, Forster S, Wolfersdorf M, Huber P, Scholer A, Pridzun L, Alt A, Seidl S, Dierkes J, Dammann G (2003) Leptin levels of alcohol abstainers and detoxification patients are not different. Alcohol Alcoholism 38: 364-368

4. Evaluation des Alkoholmarkers Ethyglucuronid

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 Psychia-

trischen Universitätsklinik Basel durchgeführt (Priv.-Doz. Dr. S. Seidl). 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. Nach Untersuchungen der Verteilung von EtG in verschiedenen Körpergeweben und Körperflüssigkeiten und Etablierung des Nachweises von EtG in Haarproben von Personen mit Alkoholmissbrauch war im Berichtszeitraum insbesondere der zeitliche Ablauf der Urinausscheidung von Ethylglucuronid Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses.

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 elmination 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 (Priv.-Doz. Dr. S. 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. Following the former studies regarding the distribution of EtG in different body tissues and fluids and the detection of EtG in human hair samples, the scientific interest focussed now on the time course of EtG excretion in urine.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wurst FM, Seidl S, Ladewig D, Müller-Spahn F, Alt A (2002) Ethyl glucuronide: on the time course of excretion in urine during detoxification. Addiction Biology 7: 427-434

5. Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die forensische DNA-Analyse

Seit dem Beginn der Entwicklung molekulargenetischer Methoden für die gerichtliche Spuren- und Abstammungskunde im Jahre 1985 hat vor allem die PCR-basierte Typisierung von sog. STR-Polymorphismen in den vergangenen Jahren weltweit Verbreitung gefunden. Nicht zuletzt aufgrund einer Vielzahl von polizeilichen Ermittlungserfolgen, die weitgehend auf die Etablierung nationaler und internationaler DNA-Datenbanken zurückgeführt werden können, muss die DNA-Analyse im Zusammenhang mit gerichtlicher Spurenarbeit als unverzichtbar angesehen werden. Im Jahre 1998 wurde durch das Bundeskriminalamt eine nationale Datei für genetische Profile eingerichtet (Deutsche DNA-Analyse-Datei, DAD). Für die Typisierung der zu diesem Zeitpunkt fünf obligatorischen Genorte wurde zunächst ein PCR-Multiplex-System aufgebaut, das erstmals die simultane Analyse aller erforderlichen Loci sowie des geschlechtsdifferenzierenden Markers Amelogenin erlaubt (MPX-1). Mit diesem System lassen sich unter Standardbedingungen genetische Profile bereits ab einer DNA-Menge von etwa 125 pg erstellen. Neben dieser außerordentlichen Sensitivität konnte ferner eine hohe Spezifität realisiert werden, die v.a. im Hinblick auf die Implementierung des komplexen Genorts SE33 lange als Grundproblem eines entsprechenden Multi-Locus-Systems angesehen wurde. Mit der Erweiterung der DAD auf acht zu analysierende Genorte wurde das bestehende 5-Locus-System nachfolgend auf acht Loci ausgebaut (MPX-2). Trotz der Systemerweiterung gelang es, eine dem MPX-1-System vergleichbare Nachweissensitivität zu erreichen. Beide Systeme wurden nach den Richtlinien der Arbeitsgruppe für DNA-Analyse-Methoden (TWGDAM) validiert. Bei diesen Studien konnte gezeigt werden, dass mit den beiden etablierten Multi-Locus-Systemen robuste und zuverlässige Typisierungswerkzeuge entwickelt werden konnten, die für unterschiedlichstes Spurenmaterial geeignet sind und auch im Falle des Vorliegens von degradierter DNA bzw. limitierten DNA-Mengen (sog. Low-Copy-Number-Spuren, LCN) reproduzierbare Typisierungsergebnisse liefern. Für eine darüber hinaus gehende Sensitivitätssteigerung wurde ferner eine der PCR nachgeschaltete Methodenoptimierung durchgeführt, die zu einer bis zu 12-fachen Steigerung der Nachweissensitivität führen kann. Die Bedeutung dieser Methode konnte dabei v.a. für die Analyse von LCN-Spuren gezeigt werden.
Neben der forensischen Spurenbegutachtung verdrängt die DNA-Analyse auch im Bereich der Abstammungsanalyse mehr und mehr herkömmliche Untersuchungsmethoden. Mit der Novellierung der Richtlinien für die Abstammungsbegutachtung durch das Robert Koch-Institut im Jahre 2002 wurde dieser Entwicklung Rechnung getragen. Die dort geforderte Typisierung von 12 unabhängigen Loci wurde mit Entwicklung eines entsprechenden Multi-Locus-Systems (MPX-3) realisiert. Mit einem Diskriminierungspotential von $1{,}1 \times 10^{14}$ und einer allgemeinen Vaterschaftsausschlusschance von 99,9989% gehört dieses System zu den höchstdifferenzierenden, die bislang beschrieben wurden.

Development and validation of PCR-multiplex systems for forensic DNA analysis

Since the beginning of the development of molecular methods for forensic stain analysis and paternity testing in 1985, the PCR-based typing of STR-polymorphisms is now a widely used technique all around the world. Not only due to a large number of successful investigations which can be put down to the establishment of national and international databases, DNA analysis can be regarded as an indispensable tool in forensic casework analysis. In 1998, the federal criminal police office of Germany (BKA) established a central genetic database of offenders and suspects to facilitate comparisons

with biological samples of future criminal offences. Five obligatory short tandem repeat (STR) loci of this database (TH01, SE33, vWA, FGA and D21S11) were coamplified in a new PCR pentaplex analysing system together with the sex specific locus amelogenin (MPX-1). Reproducible and reliable results were obtained from DNA amounts as low as 125 pg, indicating high specificity and sensitivity of the assay. With the extension of the German database to eight obligatory loci the existing 5-locus system was extended to eight loci (MPX-2) without a significant loss of sensitivity. Both systems were validated according to the guidelines of the Technical working group on DNA analysis methods (TWGDAM). It could be shown that both multiplexes are robust and reliable typing tools for a variety of forensic specimen and work well even in the case of degraded DNA or limited template amounts (Low-copy-number, LCN). For a further enhancement of typing sensitivity a post PCR method optimisation was carried out, leading to an up to 12-fold increase of signal detection. The importance of this method could be shown in particular for LCN-traces.
Beside forensic casework analysis, DNA-Typing also displaces conventional methods in the field of paternity testing. Since the updating of the rules for paternity testing in Germany in the year 2002, the analysis of not less than 12 different short tandem repeat (STR) loci spread over a minimum of 10 chromosomes is considered to be sufficient for expert assessments. The simultaneous typing of these loci was realised in a third multiplex system (MPX-3). With a mean exclusion chance (MEC) of 99.9989% and a power of discrimination (P_D) of about 1 x 10^{14}, the new multiplex PCR system is one of the most significant systems published up to now.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lederer T, Braunschweiger G, Betz P, Seidl S (2002) Purification of STR-multiplex amplified samples can enhance signal intensity in capillary electrophoresis. Int J Leg Med 116(3): 165-169

Junge A, Lederer T, Braunschweiger G, Madea B (2003) Validation of the genRES®MPX-2 PCR multiplex kit for forensic casework analysis. Int J Leg Med 117(6): 317-325

Schlenk J, Braunschweiger G, Seidl S, Betz P, Lederer T (2003) Development of a 13-locus PCR multiplex system for paternity testing. Int J Leg Med, DOI: 10.1007/s00414-003-0420-5

6. Differenzierte Analyse von Mischspuren durch Laser-Mikrodissektion und Katapult-Technologie (LMPC)

Die Laser-basierte Mikrodissektion (LM) stellt eine Schlüsseltechnologie in der medizinischen und biologischen Forschung dar. Erstmalig können damit einzelne Zellen oder Zellverbände aus Geweben oder Ausstrichpräparaten selektiv molekulargenetisch analysiert werden. Bislang wurde diese Methode vorwiegend in der Biologie, der Pathologie, der Onkologie, bei der in-vitro Fertilisation oder der genetischen Grundlagenforschung angewandt. Im Bereich der forensischen Medizin hingegen wurden bisher erst zwei Studien veröffentlicht, in denen diese neue Technik angewandt wurde: Bauer und Kollegen verwendeten ein Gerät, das eine manuelle Mikromanipulation mit einer Nadel erforderte. Elliot und Mitarbeiter setzten eine Methode ein, bei der eine Transferfolie auf das entsprechende Areal des Objektträgers gelegt werden muss.
Für forensische Zwecke erscheint eine kontaktfreie Mikrodissektion, die eine Zellsammlung ohne weitere Manipulation erlaubt, optimal zu sein, da so insbesondere Verunreinigungen der Probe vermieden werden können. Darüber hinaus sollte das System mit herkömmlichen Objektträgern arbeiten, da so eine Analyse bereits bestehender Präparate ermöglicht wird. Aus diesem Grund testen wir das PALM MicroBeam System, das über eine Laserdruck-Katapult-Technik verfügt (LMPC). Durch fokussiertes Laserlicht können bei dieser Methode einzelne Zellen nach der Mikrodissektion in ein Sammelgefäß katapultiert werden.

Differentiated analysis of mixed specimen by laser microdissection and pressure catapulting (LMPC)

Laser microdissection (LM) technology represents a major advance in medical and biological research, allowing for the first time the molecular analysis of individual cells within a tissue specimen or a cell smear by separation of single cells or groups of cells. Up to now, the method has predominantly been used in biology, pathology, oncology, in-vitro-fertilisation and genetic research. In the field of forensic medicine, however, just two studies involving the LM technique have been published up to now: Bauer and colleagues used a device which required manual micromanipulation with a needle after laser cutting, and Elliott et al. used a non contact free method where a polymer transfer film has to be placed on the stained area of the slide.
For forensic purposes, contact free microdissection and cell collection without any further manipulations seems to be ideal particularly to avoid sample contamination. Concomitantly, the system should work with normal microscopic slides to allow a check up of existing preparations of rapes and other cases of sexual assault. Therefore, we tested the PALM MicroBeam system that uses a laser pressure catapulting technique (LMPC), where high energy generated by the focused laser light allows to catapult single dissected cells into a collecting vessel, the cap of a standard microfuge tube.

7. Nachweis von Psychopharmaka mittels SERS-Spektroskopie – Kopplung von HPLC und SERS

Als Nachweis für psychoaktive oder andere forensisch interessante Substanzen werden vor allem die entsprechenden Massenspektren herangezogen. Als Meßgeräte dienen Massenspektrometer (MS) mit vorgeschaltetem gaschromatogra-

phischen (GC-MS) oder flüssigkeitschromatographischen (LC-MS) Trennsystem. Eine sichere Identifizierung forensisch relevanter Verbindungen wäre prinzipiell auch durch schwingungspektroskopische 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. Als aktive Oberflächen dienen amorphe Silber/Silberhalogenid-Gele oder Goldfilme (gold films over nanospheres = AuFONs). So konnte die Möglichkeit 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. Die prinzipielle Eignung dieses Verfahrens wurde anhand der Untersuchung einer Vielzahl von Realproben (Urin-/ Blutproben von Konsumenten) nachgewiesen.

Identification of psychoactive drug molecules utilizing SERS spectroscopy – coupling of HPLC with SERS

As a reliable method to the identification of psycho active 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 matix 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 simultanously quenching of fluorescence. As active surfaces we use amourphous silver/silver halide gelatine stabilized dispersions and gold films over nanospheres (AuFONs). 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 coupling of SERS with High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Additionally this system could be a competetive alternative for using LC-MS. We proved succesfully the identification of several drugs by analysis of urine od blood samples of consumers.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Sägmüller B, Schwarze B, Brehm G, Trachta G, Schneider S (2003) Identification of illicit drugs by a combination of liquid chromatography and surface-enhanced Raman scattering spectroscopy. J Mol Struct 661-662: 279-290

8. Validierung von Speicheltests

Um - in Analogie zur Atemalkoholmessung - auch eine vermeintliche Drogenaufnahme auffälliger Verkehrsteilnehmer kostengünstig und vor Ort zu überprüfen, werden vielfach Urinschnelltests angeboten bzw. eingesetzt. Da die Urinentnahme bei einer polizeilichen Verkehrskontrolle allerdings umständlich und häufig nicht durchführbar ist, wurden im Raum Mittelfranken im Rahmen einer Studie seit Anfang 2001 Speicheltests der Fa. Biomar (ToxiQuick) auf immunochemischer Basis zum Nachweis unterschiedlicher Betäubungsmittel verwendet. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg erfolgt ein Vergleich und ein statistischer Abgleich der Ergebnisse des Speicheltests mit den Ergebnissen der chemisch-toxikologischen Untersuchung von anschließend entnommenen Blutproben.
Eine analoge Auswertung wird seit Oktober 2003 in Zusammenarbeit mit den rechtsmedizinischen Instituten der Universitäten Würzburg und München (LMU) sowie mit dem Polizeipräsidium München für den Speicheltest ORATECT der Fa. PROFOS AG durchgeführt.

Validation of saliva testing devices

In similarity to the measuring of the breath alcohol concentration the verification of assumed consuments of illicit drugs is often perfomed with immunochemical urine test devices. But the sampling of urine during control actions of the police could be circumstantial and sometimes not feasible. Therefore we tested since the year 2001 saliva testing devices Toxiquick (Biomar systems GmbH) in the area of franconia. In co-operation with the Police Department Nuremberg we compared the test results with the quantification of the corresponding blood samples by GC/MS.
An analoguos evaluation is started in october 2003 for the test device ORATEC (PROFOS AG) in co-operation with the institutes of Legal Medicine in Munich and Würzburg and the Police Department Munich.

Anhang / Appendix

Dissertationen / Doctorate theses

Eisele, Joachim Christian: Isolierung von basischen und sauren Drogen aus Haarmatrix. Erlangen-Nürnberg (2003)

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

Prof. Dr. Peter Betz
Mitglied des Fachberatergremiums im Gebiet Rechtsmedizin der Bayerischen Landesärztekammer
Editorial Board: Rechtsmedizin
Editorial Board: International Journal of Legal Medicine

Priv.-Doz. Dr. Stephan Seidl
Editorial Board: Straßenverkehrsrecht

Priv.-Doz. Dr. Roland Hausmann
Mitglied des Fachberatergremiums im Gebiet Rechtsmedizin der Bayerischen Landesärztekammer
Editorial Board: International Journal of Legal Medicine

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

DNS-Sequenzierautomat (Fa. Applied Biosystems 310)

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin

Institute and Outpatient Clinic of Occupational, Social, and Environmental Medicine
Chair of Occupational and Social Medicine

Schillerstraße 25 und 29, 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

Ansprechpartner / Contact:
Dipl.-Ing. Karl-Heinz Schaller
Tel.:++49 (0)9131 / 85-26127
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22317
E-Mail: KH.Schaller@rzmail.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Drexler, Hans *Vorstand des Institutes / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	Hans.Drexler@rzmail.uni-erlangen.de	-22312
Raithel, Hans-Jürgen	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	Hans.Raithel@rzmail.uni-erlangen.de	-26120
Angerer, Jürgen	Prof. Dr. rer. nat.	angerer@asumed.med.uni-erlangen.de	-26131

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 psychomentale 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 **Umweltmedizin** umfasst die Erkennung aller exogenen Faktoren, welche die Gesundheit des Einzelnen oder der Bevölkerung beeinflussen. Dazu gehört die Erarbeitung und Anwendung von Methoden zur Erkennung, Erfassung, Beurteilung sowie Vermeidung schädlicher Einflüsse.

Die private Umwelt des Menschen unterscheidet sich von seiner beruflichen Umwelt nur quantitativ nicht jedoch qualitativ. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, gewonnen aus arbeitsmedizinischer Forschung, sind daher modellhaft und können vielfach auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden. Die höheren Expositionen an Arbeitsplätzen (z.B. durch Gefahrstoffe, physikalische Noxen, psychische Belastungen) erleichtern dabei das Erkennen von Kausalzusammenhängen. Insbesondere in der Toxikologie lassen sich die Aufgabenstellungen der Arbeitsmedizin im wesentlichen auch auf die Belange der Umwelttoxikologie übertragen.
Die Fächer Arbeits- und Umweltmedizin sind in erster Linie präventiv ausgerichtet. Viele der quantifizierbaren Expositionsparameter und deren Einsatz in der Primär- und Sekundärprävention sind als Surrogate für die gesundheitliche Gefährdung zu betrachten und können daher als Basis für eine „evidenz"-basierte Prävention herangezogen werden.

Die **Sozialmedizin** fokussiert auf die Wechselwirkungen zwischen Individuum und Gesellschaft im Hinblick auf Gesundheit und Krankheiten des Menschen. Die Überschneidungen zur wissenschaftlichen Arbeits- und Umweltmedizin sind vielfältig und eine Definition von Grenzen zwischen den Fächern wäre willkürlich.

Mit der Forschung in den Bereichen Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin kommen die Universitäten auch der ihnen übertragenen Fachaufsicht im Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens nach.

Forschung

Ausgehend von gesundheitsgefährdenden äußeren Belastungen liefert die Arbeits- und Umweltmedizin Erkenntnisse über Dosis- und Wirkungs- bzw. Belastungs- und Beanspruchungsbeziehungen. Der aktuelle Schwerpunkt in der Forschung liegt bei der spezifischen und quantitativen Expositionserfassung. Bei vielen klinischen Fragestellungen (z.B. Krebs, Allergien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) wurde früher eine exakte Quantifizierung der äußeren und inneren Belastung oftmals unterlassen. Durch die Integration moderner Expositionsmarker (Hämoglobin-, Albumin- und DNA-Addukte sowie Sekundärmetabolite) in die arbeits- und umweltmedizinische Forschung ist von einem erheblichen, bislang ungenutzten Innovationspotential auch für die klinische Forschung auszugehen. Dieser Forschungsbereich ist beim aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand nur in Zusammenarbeit mit naturwissenschaftlichen Fachdisziplinen effizient bearbeitbar. Es ist daher unverzichtbar, dass auch Naturwissenschaftler hauptamtlich im Institutsbereich beschäftigt werden. Die Integration von Naturwissenschaftlern in die Leitungsebene des Instituts gewährleistet, dass neben dem kompetenten Einsatz validierter Expositionsmarker in epidemiologischen Studien auch weiterhin neue zuverlässige Methoden (z.B. Expositionsmarker auf Proteinebene, Suszeptibilitätsmarker auf der Ebene der relevanten Metabolite) entwickelt werden.

National und international ist man derzeit bestrebt, die arbeits- und umweltmedizinische Forschung in diesen Bereichen zu intensivieren. Obwohl der Schwerpunkt der Forschung bei der Belastung und Beanspruchung des Menschen am Arbeitsplatz und in der Umwelt liegt, ist bei der Umsetzung der Erkenntnisse eine Weiterentwicklung der sozialmedizinischen Forschung realistisch, gerade unter dem Aspekt eines frühen Aufbrauchs im Erwerbsleben.

Lehre

Der demographische Wandel unserer Gesellschaft mit den damit zusammenhängenden Änderungen im Spektrum der auftretenden Krankheiten und den daraus resultierenden sozialmedizinischen Konsequenzen muss in der Ausbildung der angehenden Ärzte noch stärker berücksichtigt werden. Die Bereiche Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin sind präventiv orientiert und von jeher in ein Krankheitsmanagement eingebunden. In der Primärprävention wird die Reduzierung oder Elimination schädlicher Einwirkungen angestrebt. Die Sekundärprävention soll klinische Veränderungen im Vorfeld von manifesten Krankheiten erkennen, damit frühzeitig wirksame Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können.

Die hierzu vorliegenden vielfältigen Erkenntnisse können praxisbezogen, d. h. am konkreten Krankheitsfall eines Patienten mit arbeits- oder umweltmedizinischer Fragestellung, den Studierenden vermittelt werden. Das Krankheitsbild dieser Patienten ist oftmals durch eine Vielzahl von Beschwerden und Erkrankungen charakterisiert. Die gesundheitlichen Probleme von Patienten aus der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin sind stets fachübergreifend und eignen sich daher besonders gut für ein problemorientiertes Lernen. Eine darauf ausgerichtete Computersoftware, die sich mit Diagnostik und „case management" von arbeits- und umweltmedizinischen Patienten auseinandersetzt, wird derzeit erarbeitet und soll ab Wintersemester 2004/2005 zum Einsatz kommen.

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

1.1 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.

1.2 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 Vorraussetzungen dafür müssen durch die Verwendung von dem Stand der Technik entsprechenden Analysenverfahren und die strikte Einhaltung einer Qualitätssicherung geschaffen werden.
Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. haben wir das derzeit weltweit umfassenste externe Qualitätssicherungsprogramm zur Bestimmung von Biomonitoringparametern in Vollblut, Plasma und Urin entwickelt und organisieren derzeit das 33. 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 haz-

ardous 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 behalf 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 33th external quality assurance program. It compromises 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. H. W. Rüdiger, Wien, Österreich

Biological Exposure Indices Committee of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Cincinatti, USA

Dr. P. Weber, Quebec, Kanada

Dr. M. Pekari, Helsinki, Finnland

Larry Needham, CDC, Atlanta, USA

P. Scheepers, P. Aston, Nijmegen, Niederlande

M. Törnqvist, Stockholm University, Schweden

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Prof. Dr. J. Angerer
Marohn-Stiftung, „Untersuchung von DNA-Addukten in menschlichen Körperflüssigkeiten"
Laufzeit: 01/2001 – 12/2002

	2002:	2003:
PM:		8.200 €
SM:	3.961 €	1.696 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Prof. Dr. J. Angerer
Marohn-Stiftung, „Mitomycin-Expositions- und Therapiekontrolle
Laufzeit: 01/2001 – 12/2002
PM: 2003: 1.960 €
SM: 214 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer
DFG, FKZ: AN 107/15-1 und 15-3, „Biochemisches Effektmonitoring bei beruflicher Belastung durch Dimethylformamid (DMF)"
Laufzeit: 09/1997 – 06/2005

	2002:	2003:
PM:	38.348 €	17.324 €
SM:	15.826 €	360 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer
Forschungszentrum Karlsruhe, FKZ: 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

	2002:	2003:
PM:	30.831 €	17.892 €
SM:	5.048 €	20.215 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer
Stiftung für Verhalten und Umwelt, VERUM, München, „Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Pflanzenschutzmittel"
Laufzeit: 09/1999 – 06/2002
PM: 2002: 12.434 €
SM: 1.948 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer
DFG, FKZ: AN 107/8-13 und 8-14, „Arbeitsgruppe Analytische Chemie der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft"
Laufzeit: 04/2001 – 03/2003 und 03/2003 – 02/2005

	2002:	2003:
PM:	85.614 €	90.463 €
SM:	20.261 €	15.937 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Prof. Dr. J. Angerer
Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz, FKZ: 4/8158-2/101/03, „Belastung und Beanspruchung der Bevölkerung mit aromatischen Aminen und Acrylamid – Quellen und Gesundheitsrisiko"
Laufzeit: 10/2002 – 09/2004

	2002:	2003:
PM:	5.345 €	75.453 €
SM:	536 €	25.053 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Prof. Dr. J. Angerer
Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, FKZ: Z3-0734/03-19.1, „Untersuchung eines Lebensmittelwarenkorbes auf Pflanzenschutzmittel und deren Metabolite des menschlichen Stoffwechsels"
Laufzeit: 10/2003 – 09/2005
SM. 2003: 944 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer
DFG, FKZ: AN 107/17-1 und 17-2, „Oxidativer und reduktiver Stoffwechsel von Acrylamid und Acrylnitril beim Menschen – Merkaptursäuren und Hb-Addukte als Parameter der Dosis und des biochemischen Effektes"
Laufzeit: 10/2003 – 09/2005
PM: 2003: 1.952 €
SM: 3.073 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Prof. Dr. J. Angerer
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, FKZ: 412.02 , "Aromatische Amine in der Gummiindustrie – Hautresorption, Belastung und Beanspruchung"
Laufzeit: 05/2003 – 09/2005
PM: 2003: 28.239 €
SM: 22.127 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer
EU, FKZ: QLK4-CT-2002-71801, „Development of analytical methods for biological monitoring of exposure to carcinogenic substances"
Laufzeit: 03/2003 – 02/2005
SM. 2003: 10.158 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Prof. Dr. J. Angerer
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, FKZ: 617.0-FF 204.A, „PAK-Belastung am Arbeitsplatz – Reduzierung hoher innerer Belastungen durch betriebliche Maßnahmen anhand von Ambient und Biological Monitoring"
Laufzeit: 12/2001 – 11/2004
PM: 2002: 49.588 € 2003: 48.830 €
SM: 20.942 € 8.896 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Dipl.-Ing. K. H. Schaller, Prof. Dr. J. Angerer, Dipl.-Chem. T. Weiß, Dipl.-Phys. D. Weltle
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., „Externe Qualitätssicherung des Biomonitorings in Arbeits- und Umweltmedizin"
PM/SM: Hängt von der Anzahl der teilnehmenden Laboratorien ab.

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler
DFG, FKZ: DR 360/4-17, „Biologisches Monitoring – Objektivierung und Quantifizierung von Belastungen und Beanspruchungen (Effekte) in biologischem Material"
Laufzeit: 07/2002 – 06/2004
PM: 2002: 32.303 € 2003: 73.555 €
SM: 3.509 € 2.981 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2002): Biological Monitoring – Prospects in Occupational and Environmental Health, Wiley-VCH, Weinheim

Weiss T, Angerer J (2002) Simultaneous determination of various aromatic amines and metabolites of aromatic nitro compounds in urine for low level exposure using gas chromatography – mass spectrometry. J Chrom B Special Issue 778: 179-192

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003) Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials, (eds. J. Angerer, K. H. Schaller) Volume 8, Wiley-VCH, Weinheim

Hardt J, Angerer J (2003) Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. Int Arch Occup Environ Health 76: 492-498

Koch HM, Drexler H, Angerer J (2003) Internal Exposure of the General Population to DEHP and other Phthalates – Determination of Secondary and Primary Phthalate Monoester Metabolites in Urine. Environ Res 93: 177-185

Preuß R, Rossbach B, Müller J, Angerer J (2003) Eine deutschlandweite Studie zur inneren und äußeren Exposition gegenüber polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) am Arbeitsplatz. Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 63, 1/2: 7-14

Preuß R, Angerer J, Drexler H (2003) Naphthalene – an environmental and occupational toxicant. Int Arch Occup Environ Health 76: 556-576

Schettgen T, Weiss T, Drexler H, Angerer J (2003) A first approach to estimate the internal exposure to acrylamide in smoking and non-smoking adults from Germany. Int J Hyg Environ Health 206: 9-14

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 exzidierter 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. Dr. H. Drexler/ Dipl.-Ing. K. H. Schaller** 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 percutanously is assessed qualitatively taking into account the workplace conditions. Secondly, on the basis of different in vitro models (static diffusion chamber, microdialysis on freshly excidized 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. Dr. H. Drexler/Dipl.-Ing. K. H. Schaller** 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 Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, G. Korinth, Dipl.-Ing. K. H. Schaller
EU, „Evaluierung und Prädiktoren einer Hautresorption von Gefahrstoffen"
Laufzeit: 01/2001 - 12/2003

PM:	2002: 34.084 €	2003: 19.289 €
SM:	11.906 €	13.199 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Drexler
DFG, FKZ: 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

PM:	2002: 19.658 €	2003: 1.552 €
SM:	5.614 €	8.460 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Drexler/Dipl.-Ing. K. H. Schaller
DFG, „Ad hoc-Arbeitsgruppe „Hautresorption" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft"
SM: Reisekosten und Sachmittel

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Drexler, H (2003) Skin protection and percutaneous absorption of chemical hazards. Int Arch Occup Environ Health 76: 359-361

Korinth G, Geh S, Schaller K. H, Drexler H (2003) In vitro evaluation of the efficacy of skin barrier creams and protectiv gloves on percuatneous absorption of industrial solvents. Int Arch Occup Environ Health 76: 382-386

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 Fragestellungen ergeben sich immer dann, wenn neue Arbeitstechniken oder Arbeitsstoffe eingeführt werden. Beispielhaft 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, Department of Occupational and Environmental Medicine, Lund, Schweden

Prof. John Parker, NIOSH und West Virginia University, Morgantown, USA

Prof. Yukinori Kusaka, Department 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, Belgien

Prof. Marc Letourneux, Service de medicine du travail, Caen Cedex, Frankreich

Dr. Michael D. Crane, Radiology Department, Llandough Hospital, Glamorgan, Wales Schottland

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. J. Raithel, Prof. Dr. T. Kraus
Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik und Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, HVBG, „Optimierung der Sekundärprävention bei asbeststaubassoziierten Mesotheliom- und Lungenkrebserkrankungen"
Laufzeit: 01/2001 – 12/2004

PM:	2002: 100.316 €	2003: 108.335 €
SM:	63.059 €	

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. 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

PM:	2002: 39.596 €	2003: 8.629 €
SM:	36.349 €	2.082 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Drexler, Prof. Dr. J. Angerer
Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz, „PCB-Studie an Schülern, Lehrern und Mitarbeitern der Georg-Ledebour-Schule in Nürnberg"
Laufzeit: 10/2001 – 07/2002

PM.	2002: 86.112 €
SM:	34.372 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brehler R, Rütter A, Kütting B (2002) Allergenicity of natural rubber latex gloves. Contact Dermatitis 46: 65-71.

Heudorf U, Angerer J, Drexler H (2002) Polychlorinated Biphenyls in the blood plasma: Current exposure of the population in Germany. Reviews on Environmental Health, 17: 123-134

Schmid K, Broding HC, Niklas D, Drexler H (2002) Latex sensitization in dental students using powder-free gloves low in latex protein: a cross-sectional study. Contact Dermatitis 47: 103-108

Heudorf U, Angerer J, Drexler H (2003) Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: Blood plasma levels of pentachlorphenol (PCP), lindane (gamma HCH), and dichloro(diphenyl)ethylene (DDE), a biostable metabolite of dichloro(diphenyl)trichloroethane (DDT). Int J Hy Environ Health 206: 485-491

Kütting B, Drexler H (2003) Effectiveness of skin protection cream as a preventive measurement of occupational dermatitis – a critical update according criteria of evidence-based medicine. Int Arch Occup Environ Health 76: 253-9

4. Beanspruchung durch psychomentale Belastungen

Das Projekt dient der arbeitsmedizinischen Analyse gesundheitlicher Auswirkungen der Berufsausbildung Jugendlicher in versetzten Ausbildungszeiten (2-Schichtsystem) sowie der Erarbeitung geeigneter Interventionsstrategien. Hintergrund hierfür ist der Mangel an qualifizierten Fachkräften in der Automobilindustrie bei gleichzeitig reduzierter Zahl gemeldeter freier Ausbildungsplätze für Jugendliche. Der Fahrzeughersteller AUDI AG reagiert mit seinem neuen Ausbildungskonzept auf diese aktuelle Marktsituation, was eine Steigerung der durchschnittlichen jährlichen Ausbildungsverhältnisse von derzeit 1400 auf mehr als 2000 ermöglicht. Im ersten Ausbildungsjahr wird in der Zeit von 6.00-14.00 Uhr und 10.00-18.00 Uhr und ab dem zweiten Ausbildungsjahr dann orientierend an der Früh- und Spätschicht von 6.00-14.00 und 14.00-22.00 Uhr ausgebildet. Als Vergleichskollektiv dient ein Ausbildungsjahrgang (JG 2000), welcher noch in den herkömmlichen festen Ausbildungszeiten von 7.00-15.00 Uhr ausgebildet wird.
Da bisher bei Jugendlichen keine gesicherten Erkenntnisse über mögliche Auswirkungen von Schichtarbeit auf die Gesundheit und das Wohlbefinden vorliegen, soll im Rahmen dieser Studie aus arbeitsmedizinischer Sicht diesen Fragen nachgegangen werden.

Effects caused by psychomental load at the workplace

The research project considers the occupational medical analysis of the health impacts caused by the job education of juvenile adults with shifted education periods (2-shift system) followed by the evaluation of suitable intervention strategies. The lack of qualified employees in the automobile industry and a reduced number of educational workplaces is for the use of this system responsible. The car producer AUDI AG reacts to this development with a new strategy of education. The number of apprentices enhances from 1400 to 2000 on the basis of this system.
This study group of juvenile adults working in the 2-shift system is compared to a group of apprentices working with the old system (working period from 7:00 a.m. to 3:00 p.m.). Up to now no documented experiences about the impact of this new system on health and well being is available. From an occupational point of view new results should be gained by this study.

Finanzierung / Funding

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, „Berufsausbildung im Schichtsystem – Auswirkungen auf Gesundheit und Lernverhalten Jugendlicher"
Laufzeit: 03/2002 – 09/2004

PM:	2002: 73.500 €	2003: 91.359 €
SM:	28.296 €	25.638 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 563.570 €2003: 814.210 €

Andere Drittmittel

2002: 61.000 € 2003: 52.500 €

Facharztausbildungen

Dr. med. A. Otto, Fachärztin für Innere Medizin, Abschluss: Fachärztin für Arbeitsmedizin

Dissertationen / Doctorate theses

Dietrich Niklas, Aktuelle Häufigkeit von Typ I-Allergien gegen Latex bei 226 Zahnmedizinstudenten der Universität Erlangen-Nürnberg - Ist ein Erfolg präventiver Maßnahmen innerhalb der letzten 10 Jahre nachweisbar? (2002)

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
Editor-in-Chief: International Archives of Occupational and Environmental Health
Mitherausgeber: Dermatologie in Beruf und Umwelt
Editorial Board: International Journal of Hygiene of Environmental Health
Editorial Board: Umweltmedizin in Forschung und Praxis
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)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin
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. Raithel
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)
International 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

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

Institut für Medizinische Physik
Lehrstuhl für Medizinische Physik

Institute of Medical Physics
Chair of Medical Physics

Henkestraße 91, 91052 Erlangen
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

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

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kalender, Willi *Direktor des Institutes / Chairman of the Institute*	Prof. Dr. habil., Ph.D	willi.kalender@imp.uni-erlangen.de	-22310
Engelke, Klaus	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	klaus.engelke@imp.uni-erlangen.de	-22829
Kachelrieß, Marc	Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum.	marc.kachelriess@imp.uni-erlangen.de	-22957
Kemmler, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. phil.	wolfgang.kemmler@imp.uni-erlangen.de	-23999
Müller, Reinhold	Prof. Dr. rer. nat.	reinhold.mueller@imp.uni-erlangen.de	-32759
Smekal, Lorenz von	Dr. rer. nat.	lorenz.von.smekal@imp.uni-erlangen.de	-25830

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

Drei 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.

Three 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 und der bildgestützten Therapie 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 Flächendetektoren für noch schnellere Volumenaufnahmen, neue Verfahren zur Dosisreduktion bis hin zu einer Dosisautomatik und neue klinische Anwendungen. Einen besonderen Schwerpunkt stellt dabei die Bildgebung am Herzen mit Spiral-CT dar, die am IMP in den 90iger Jahren entwickelt wurde.
Grundlagenarbeiten des Institutes betreffen neue Detektortechnologien 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 (Installation eines Forschungsscanners in 2004), Ultraschall in der Osteoporoseforschung und Positronenemissionstomographie ergänzen das Spektrum der Aktivitäten, wobei die CT/PET-Fusionsbildgebung mit national und international eingeworbener Drittmittelförderung einen neuen Schwerpunkt bilden wird.
Diese Aktivitäten sollen 2004 durch Besetzung einer C3-Professur für Medizinische Bildgebung und einer C3-Stiftungsprofessur für Medizinische Optik gestärkt werden.

Medical Imaging

Ongoing developments and applications of imaging modalities for medical diagnosis and image-guided 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 area detectors for faster volume scanning, new approaches to dose reduction including efforts to establish an automatic exposure control and new clinical applications. A special focus is imaging of the heart which was developed at the IMP in the 1990's.
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 (installation of a research scanner in 2004), ultrasound in osteoporosis research and positron emission tomography complete the spectrum of activities, where CT/PET fusion imaging will form a new focus based on grants which were acquired nationally and internationally.
All these activities shall be augmented in 2004 by a C3 university professorship in Medical Imaging and a C3 donated professorship in Medical Optics.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Profs. CA Mistretta, RJ Nickles, Dept. of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, WI, USA

Profs. S Napel, G Rubin, Department of Radiology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

Profs. D Townsend, Cancer Imaging and Tracer Development Program, University of Tennessee, Knoxville, TE, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ: 460/01, Bayerisches Großprojekt: Morphologische und Funktionelle 3D-Bildgebung (MedBild), Geschäftsstelle
Laufzeit: 04/2002 – 03/2005
PM/SM: 2002: 16.500 € 2003: 16.700 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ: 460/01, Teilprojekt: A2, „CT-Bildgebung mit Flächendetektorsystemen: Detektoren, Bildrekonstruktion und Qualitätsoptimierung"
Laufzeit: 04/2002 – 03/2005
PM/SM: 2002: 47.000 € 2003: 40.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ: 460/01, Teilprojekt A3, „Telemetrische Dosiserfassung und –berechnung sowie Kontrolle von Patientendosis und Bildqualität"
Laufzeit: 04/2002 – 03/2005
PM/SM: 2002: 2.900 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
National Cancer Institutes, USA, FKZ: PAR-00-089 R33, „A High Performance Integrated PET and CT Tomograph"
Laufzeit: 10/2002 – 9/2005
PM/SM: 2002: 150.000 € 2003: 200.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Kalender, Dr. M. Kachelrieß
DFG, FKZ: KA 1254/6-1, „Mikro-CT zur Untersuchung von Kleintieren in vivo"
PM/SM: 2002: 165.000 € 2003: 147.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
DFG, FKZ: KA 1254/7-1, „3-D-Planung, Navigation und Roboterassistenz bei komplexen Schädelbasiszugängen"
Laufzeit: 10/2001 – 09/2003
PM/SM: 2002: 35.000 € 2003: 60.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Greess H, Nömayr A, Wolf H, Baum U, Lell M, Böwing B, Kalender W, Bautz WA (2002) Dose reduction in CT examination of children by an attenuation-based on-line modulation of tube current (CARE Dose). European Radiology 12: 1571-1576

Kachelriess M, Sennst D.A, Maxlmoser W, Kalender WA (2002) Kymogram detection and kymogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. Med. Phys. 29(7): 1489-1503

Schmidt B, Kalender WA (2002) A fast voxel-based Monte Carlo method for scanner- and patient specific dose calculations in computed tomography. Physica Medica XVIII (2) 43-53

Fuchs T, Kalender WA (2003) On the correlation of pixel noise, spatial resolution and dose in computed tomography: Theoretical prediction and verification by simulation and measurement. Physica Medica XIX(2): 153-164

Fuchs T, Kachelriess M, Kalender WA (2003) Fast volume scanning approaches by x-ray computed tomography. Proceedings of the IEEE: Emerging Medical Imaging Technology 9(10): 1492-1502

Kalender WA (2003) Der Einsatz von Flachbilddetektoren für die CT-Bildgebung. Der Radiologe 43: 379-387

Kalender WA (2003) CT Scanning: New developments relevant to integrated imaging. Clinical Molecular Anatomic Imaging 3: 46-50

Riess T, Fuchs T, Kalender WA (2003) A fast and efficient method for the correction of defective channels in x-ray computed tomography area detectors. Physica Medica XIX(2): 137-146

Schmidt B, Kalender WA (2003) Beschleunigte Methode zur Berechnung des Streusignals am CT-Detektor mittels Monte-Carlo-Methode. Z. Med. Phys. 13: 30-39

Ulzheimer S, Kalender WA (2003) Assessment of calcium scoring performance in cardiac computed tomography. European Radiology 13: 484-497

2. 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 anderen Aktivitätsfelder. Unter Nutzung der Kenntnis der Bildgebungsverfahren und der Möglichkeiten zu ihrer Beeinflussung sollen verbesserte und effizientere Algorithmen entwickelt werden.
Ein Schwerpunkt lag auf der Entwicklung von Algorithmen für die 3D-Segmentierung und der effizienten manuellen Nachbearbeitung, die zurzeit bei Untersuchungen des Beckens, des Schenkelhalses und der Wirbelsäule angewendet werden. Wichtige Anwendungsgebiete finden sich in der Optimierung des Designs von Individualimplantaten, also der computerunterstützten Chirurgie, und in der Analyse von Knochendichtemessungen und des Knochenaufbaus im Bereich der Osteoporose und der Arthrose.
Ein anderes Forschungsthema im Bereich medizinischer Bildgebung ist die Registrierung von MR/CT und PET/CT Bildern, um die komplementären Informationen dieser Bildgebungsmodalitäten kombiniert visualisieren und analysieren zu können.

Medical Image Processing

About ten colleagues are actively involved in research in the field of Medical Image Processing at the Institute. This mainly serves to support activities in the other research 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. One emphasis has been the development of algorithms for 3D segmentation and manual editing that are currently used for the pelvis, the proximal femur, and the spine. Main applications are the design optimization of custom implant, i.e. computer-assisted surgery and the analysis of bone mineral density and bone architecture in the fields of osteoporosis and arthrosis.
Another topic pursued in image processing is the registration of MR/CT and PET/CT images to jointly visualize and analyze the complementary information of these modalities.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Profs. Napel, Rubin, Department of Radiology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ: 460/01, Teilprojekt A1, „Herzphasen- und atembezogene Bildrekonstruktion und Bildkorrektur für PET/CT-Fusionsbildgebung am Thorax"
Laufzeit: 04/2002 – 03/2005
PM/SM: 2002: 81.500 € 2003: 45.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. K. Engelke, Prof. Dr. W. Kalender
European Commission Research, FKZ: QLK 6-CT, "3D-QCT Osteoporotic hip"
Laufzeit: 01/2003 – 12/2005
PM/SM: 2003: 215.000

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kang Y, Engelke K, Kalender WA (2003) A new accurate and precise 3-D segmentation method for skeletal structures in volumetric CT data. IEEE Transactions on Medical Imaging 22 (5): 586-598

Kang Y, Engelke K, Kalender WA (2003) Interactive 3D editing tools for image segmentation. Medical Image Analysis 8: 35-46

3. Osteoporoseforschung

Schwerpunkt des Osteoporoseforschungszentrums (OFZ) ist die EFOPS Studie (Erlanger Fitness Osteoporose Präventionsstudie), ein interdisziplinäres Projekt innerhalb der Universität Erlangen unter Federführung des IMP. EFOPS ist die derzeit längste (5 Jahre) und umfangreichste kontrollierte Exercise-Studie zur Osteoporoseprävention, an der 100 Frauen in der Trainingsgruppe teilnehmen und 50 in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen erhalten entsprechend einer Ernährungsanalyse zusätzlich Kalzium und Vitamin D. An den wichtigsten frakturgefährdeten Skelettregionen Wirbelsäule und Schenkelhals blieb die Knochendichte während der bisher ausgewerteten ersten drei Jahre konstant, während in der nicht trainierenden Kontrollgruppe eine Reduktion um 3 – 7 % erfolgte. Alle erfassten Kraft- und Ausdauerparameter konnten in der Trainingsgruppe um bis zu 50% gesteigert

werden, während sie in der Kontrollgruppe i.a. unverändert bleiben. Weiterhin konnten in der Trainingsgruppe kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert werden.
In Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik wurde in einer begleitenden umfangreichen Untersuchung zur Änderung des Hormonprofils nachgewiesen, dass das in der EFOPS Studie eingesetzte Trainingschema den Östrogenspiegel signifikant steigert. In einer weiteren z. Zt. laufenden Studie wird in Zusammenarbeit mit der Inneren Klinik II untersucht, inwieweit das Training auch den Parathormonspiegel positiv beeinflusst. Das Konzept der EFOPS Studie wird derzeit unter der Schirmherrschaft des Bayerischen Versehrtensportvereins bayernweit etabliert.
Ein weitere umfangreiche Untersuchung des OFZ beschäftigt sich mit der Frage inwieweit untergewichtige Leistungssportler (BMI < 20) ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen. Dazu wird in je 20 alters- und gewichtsadjustierten Sportkletterern, Langläufern und Allroundsportlern sowie einer entsprechenden nicht Leistungssport treibenden Kontrollgruppe die Knochendichte und Körperzusammensetzung an 4 verschiedenen Skelettregionen miteinander verglichen. Die Messungen sind abgeschlossen.
Weiterhin wird in einem europäischen Verbundprojekt ein Computertomographie basiertes 3D Messverfahren zur Bestimmung der Knochendichte entwickelt, um die Vorhersage von Schenkelhalsfrakturen zu verbessern (Details s.o unter Medizinische Bildverarbeitung).

Research on osteoporosis

The main focus of the Osteoporosis Research Group is the EFOPS study (Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study), an interdisciplinary osteoporosis project within the University of Erlangen under the leadership of the IMP. Currently EFOPS is the worldwide longest (5 years) and largest 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. Three years results show that in the exercise group bone mineral density was stabilized at the most important fracture sites, the spine and the proximal femur, whereas corresponding values decreased in the control group by 3 – 7 %. Strength and endurance parameters could be increased in the exercise group by up to 50% but were unchanged in the control group. Also cardiovascular risk factors were decreased in the training group.
In an accompanying investigation of hormonal changes carried out jointly with the Clinic of Gynecology it was further shown that the EFOPS training significantly increased estrogen levels. Currently in another study carried out jointly with the clinic of Internal Medicine it is hypothesized that the training also benefits parathyroid hormone levels.
The EFOPS concepts is:
A further cross-sectional study conducted at the Osteoporosis research group investigation is dedicated to the question whether athletes with very low weight (BMI < 20) have an increased fracture risk. In athletic climbers, runners and allrounders as well as in an age and weight matched non athletic control group (20 subjects each) bone mineral density and body composition is compared at 4 different skeletal sites. The measurements have been completed.
Within a joint European research project a computed tomography based method to three dimensionally assess the bone mineral density at the proximal femur is being developed (for details see above medical image processing).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. H. K. Genant, Osteoporosis Research Group, University of California at San Francisco, USA

Prof. J. D. Laredo, Hospital Lariboisière, Assistance Publique, Hopitaux de Paris, Frankreich

Prof. J. Adams, Imaging Science and Biomedical Engineering, University of Manchester, England

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. W. Kemmler, Priv.-Doz. Dr. K. Engelke, Prof. Dr. J. Weineck (Sportinstitut)
Bundesinstitut für Sportwissenschaft, FKZ: VF 0407/01/28/2002, „Effekt niedrigen Körpergewichtes/inadäquater Energieaufnahme und hoher medizinischer Belastung auf die Frakturwiderstandsfähigkeit ausgewählter Skelettregionen – eine Querschnittsstudie mit Sportkletterern und Langstreckenläufern"
Laufzeit: 07/2002 – 06/2003
PM/SM: 2002: 26.000 € 2003: 14.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kastl S, Sommer T, Klein P, Hohenberger W, Engelke K (2002). Accuracy and precision of bone mineral density and bone mineral content in excised rat humeri using fan beam dual-energy absorptiometry. Bone 30: 243-246

Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender W (2002). Exercise effects on physical fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1-year EFOPS results. Med Sci Sports Exer 34: 2115-2123

Kemmler W, Engelke K, Weineck J, Hensen J, Kalender WA (2003) The Erlangen Fitnes Osteoporosis Prevention Study: A controlled exercise trial in early postmenopausal woman with low bone density – First-Year Results. Arch Phys Med Rehabil 84: 673-682

Kemmler W, Wildt L, Engelke K, Pintag R, Pavel M, Bracher B, Weineck J, Kalender J (2003). Acute hormonal responses of a high impact exercise training session in early postmenopausal women. Europ J Appl Physiol 90: 199-209

Kemmler W, von Stengel S, Weineck J, Engelke K (2003). Empfehlungen für ein körperliches Training zur Verbesserung der Knochenfestigkeit: Schlussfolgerungen aus Tiermodellen und Untersuchungen an Leistungssportlern. Dt. Zeitschr Sportmed 54: 306-316

Nkenke E, Hahn M, Weinzierl K, Radespiel-Tröger M, Neukam FW, Engelke K (2003). Implant stability and histomorphometry: A correlation study in human cadavers using stepped cylinder implants. Clin Oral Impl Res 14: 601-609

Finanzierung ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bay. Staatsmin. f. Wirtschaft, Verkehr und Technologie (LGA), Integrales System zur computerunterstützten Planung, Simulation und Therapie, FKZ: TP83/01-IB/k-908, Teilprojekt „Grundlagenarbeit im Bereich der digitalen Bildverarbeitung"
Laufzeit: 05/2001 – 12/2003
PM/SM: 2002: 39.000 € 2003: 79.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
DFG, GRK Dreidimensionale Bildanalyse und –Synthese
PM/SM: 2002: 21.000 € 2003: 21.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ: DPA-16/99, Stipendium für L. Muresan
Laufzeit 10/1999 – 09/2002
PM: 2002: 9.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ: DPA-24/01, Stipendium für C. Leidecker
Laufzeit: 12/2001 – 11/2004
PM: 2002: 15.000 € 2003: 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ: DPA 28, Stipendium für K. Shanneik
Laufzeit: 09/2002 – 08/2005
PM: 2002: 6.800 € 2003: 16.300 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Kalender
Bayerische Forschungsstiftung, FKZ:, DPA 30/02, Stipendium für P. Deak
Laufzeit: 01/2003 – 12/2005
PM: 2003: 15.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 664.700 € 2003: 925.500 €

Dissertationen / Doctorate theses

Dr. rer. biol. hum. Stefan Deseive, Computerunterstütztes Design von Implantaten für den Schädelbereich (2002)

Dr. rer. biol. hum. Yan Kang, 3D Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Proximal Femur (2002)

Dr. rer. biol. hum. Tillman Rieß, Beiträge zur Entwicklung von Flächendetektoren in der Röntgen-Computertomographie (2002)

Dr. rer. biol. hum. Ulrike Taubenreuther, Korrektur- und Kalibrierverfahren für die Kegelstrahl - (Mikro-) CT (2002)

Dr. rer. biol. hum. Katia Sourbelle, Performance Evaluation of Exact and Approximate Cone-Beam Algorithms in Spiral Computed Tomography (2002)

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

3rd International Conference on Cardiac Spiral CT 2002 vom 12. – 13. 07.2002

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

Prof. Dr. W. Kalender
Visiting Professor, Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, Wi., USA
Distinguished Visiting Professor, Department of Radiology, Stanford University, Palo Alto, Ca., USA
Member of the International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU)
Editorial Board: Der Radiologe
Editorial Board: European Radiology
Editorial Board: Medical Physics
Editorial Board: Physica Medica
Editorial Board: Zeitschrift für Medizinische Physik
President of the World Congress of Medical Physics, Nürnberg, Germany, Sept. 14-17, 2005

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Ganzkörper-Röntgen-Computertomograph (Siemens SOMATOM Sensation 64)

Flächendetektor-Mikrocomputertomograph (Eigenbau)

Ganzkörper-Knochendichte-Meßgerät (Hologic QDR 4500)

C-Bogen-Durchleuchtungs- und CT-Gerät (Siemens Axiom Artis dFC)

Institut für Experimentelle Medizin
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)

Institute of Experimental Medicine
Chair of Experimental Medicine I (Connective Tissue Research)

Glückstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29100
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26341

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Klaus 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	Telefon
Klaus von der Mark *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. rer. nat.	kvdmark@molmed.uni-erlangen.de	-29100
Helga von der Mark	Dr. rer. nat.	hvdmark@molmed.uni-erlangen.de	-291242
Rupert Hallmann	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	bis Juni 2002	
Ernst Pöschl	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	epoeschl@molmed.uni-erlangen.de	-29102
Holm Schneider	Priv.-Doz. Dr. med.	hschneid@molmed.uni-erlangen.de	-29101
Viktor Wixler	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	vwixler@molmed.uni-erlangen.de	-26124
Wolfgang Bielke	Dr. rer. nat.	bis Februar 2002	

Forschungsschwerpunkte

- Struktur, Funktion und Regulation Knorpel- und Knochen-spezifischer Gene
- Analyse der Funktionen von Matrixproteinen in vivo
- Neue Ansätze der Zell- und Gentherapie
- Mechanismen und Signalwege von Zell-Zell und Zell-Matrix Interaktionen

Research Focus

- Structure, function and regulation of cartilage- and bone-specific genes
- Analysis of in vivo functions of matrix components by transgenic models
- Novel approaches to cell and gene therapy
- Mechanisms and signalling pathways in cell-cell and cell-matrix interactions

1. Struktur, Funktion und Regulation spezifischer Gene in Knorpel und Knochen

Die extrazelluläre Matrix von Knorpel besteht aus einer komplexen Mischung von Kollagenen (II, IX, XI), Proteoglykanen (Aggrekan), Hyaluronsäure und einer Anzahl weiterer Proteinkomponenten, deren strukturelle Integration die Funktion des Knorpels definiert. Trotz jahrzehntelanger Forschungsarbeiten über Ursache und Verlauf degenerativer Gelenkerkrankungen wie Arthrose und rheumatoider Arthritis sind die Regulationsmechanismen, die für den Erhalt, die Degeneration und Regeneration des Gelenkknorpels verantwortlich sind, noch nicht völlig verstanden. Zwei Projekte befassen sich daher mit der Regulation der Transkription von knorpel-spezifischen Matrixproteinen (Aggrekan, Kollagen X), ein weiteres mit einem Kofaktor (*Twisted Gastrulation*) der BMP-regulierten Chondrocytendifferenzierung. Im Rahmen eines vom BMBF geförderten Forschungsnetzes über seltene genetische Erkrankungen werden Genotyp-Phänotyp Beziehungen von Mutationen in knorpel-spezifischen Genen bei Skelettdysplasien untersucht.

Regulation der knorpel-spezifischen Expression von Kollagen X und Aggrekan während der embryonalen Entwicklung und in der Osteoarthrose

Während der Osteoarthrose des Gelenkknorpels beobachtet man häufig abnorme Differenzierungsprozesse, die in einigen Aspekten der Entwicklung der fötalen Wachstumsfuge entsprechen. So wird in späten Stadien der Arthrose Kollagen X in Chondrocyten exprimiert, das sonst ausschliesslich in hypertrophen Chondrocyten gefunden wird. Sequenzvergleiche und Expressionsstudien mit Reportergen-konstrukten definierten einen hochkonservierten, starken Enhancer im Kollagen X Gen (COL10A1) von Säugern, der für die verstärkte spezifische Expression in hypertrophen Chondrocyten verantwortlich ist. Als aktivierende Faktoren konnten Mitglieder der AP-1 Familie (FosB, Fra-1) identifiziert werden, die an eine essentielle und hochkonservierte AP-1 Bindungsstelle binden. Die Rolle dieser Elemente für die gewebespezifische Expression des Gens *in vivo* wird durch die Generierung von transgenen Mäusen in Zusammenarbeit mit dem MD Anderson Cancer Center, Houston derzeit analysiert. Erste Daten zeigen tatsächlich, dass ein Reportergen unter der Kontrolle der murinen Col10a1 Elemente im hypertrophen Knorpel der Wachstumszonen in transgenen Mausembryonen spezifisch aktiviert wird **(Dr. rer. nat. S. Gebhard, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Dr. T. Hattori, Prof. B. deCrombrugghe, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Degenerative Korpelveränderungen bei der Osteoarthrose führen zu einer Zerstörung der spezialisierten Knorpelmatrix und sind typischerweise gekennzeichnet durch eine verminderte Synthese und den Verlust des Proteoglykans Aggrekan. Im Rahmen des BMBF-geförderten Leitprojekts „Diagnose und Therapie der Osteoarthrose" wurde deshalb die Regulation des Aggrekan Gens AGC1 eingehender untersucht. Es zeigte sich, daß eine Reihe von kooperativ wirkenden, cis-aktiven Regulationselementen über einen grossen genomischen Bereich verteilt sind und die spezifische Expression in Knorpelzellen definieren. Die detaillierte Analyse dieser Regionen, die Beteiligung relevanter Transkriptionsfaktoren und die Effekte von Wachstumsfaktoren sind das Ziel weiterführender Arbeiten **(Dr. E. Schmid, Dr. A. Kallipolitou, Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. T. Aigner, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl).**

Die Rolle des Faktors „Twisted Gastrulation" in der Knorpelentwicklung

Von zentraler Bedeutung für die Synthese und den Erhalt der Knorpelmatrix sind die Gelenkchondrocyten. Die Matrixsynthese, Differenzierung und Proliferation der Chondrocyten unterliegen einer komplexen Regulation durch verschiedene Wachstumsfaktoren der FGF-, BMP- und IGF-Familien, sowie durch Hormone wie Parathormom-related Peptide (PTHrP) und Thyroxin. Auf der Suche nach weiteren Differenzierungsfaktoren konnten wir in der Wachstumszone von fötalen bovinen Röhrenknochen durch subtraktive Hybridisierung die Expression des Kofaktors TSG (*Twisted Gastrulation*) von BMP–regulierten Prozessen in der Embryonalentwicklung nachweisen. *In vitro* Studien zeigten, dass TSG die BMP2-induzierte Kollagen II Synthese verstärkt, gleichzeitig aber die Kollagen X Expression inhibiert. Zur Analyse der Funktion von TSG *in vivo* wurde der Faktor in transgenen Mäusen unter der Kontrolle des Kollagen II Promotors spezifisch im Knorpel überexprimiert. Transgene Embryonen zeigten alternativ ein verstärktes oder vermindertes Wachstum im Vergleich mit normalen Embryos. Die molekularen Ursachen dieses variablen regulatorischen Effekts werden derzeit analysiert **(Dipl. Biol. E. Schmid, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Dipl.-Biol. N. Adam, Dr. T. Hattori, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Genotyp-Phänotyp Korrelationen von Mutationen des Kollagen X in Dysplasien des Skeletts

Typ X Kollagen besitzt die Eigenschaft, durch Selbstaggregation oder Interaktionen mit anderen Makromolekülen ein komplexes interstitielles Netzwerk 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) konnte erstmals 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 rekonstitutiert und ultrastrukturell untersucht. Die Aggregation wurde sowohl durch Deletion der N-terminalen Domäne (NC2), als auch die Mutation eines Cystein Restes (Cys592Arg) der C-terminalen NC1-Domäne verhindert, die in einem Patienten mit metaphysärer Dysplasie Typ Schmid (SMCD) gefunden wurde. Damit konnte erstmals demonstriert werden, daß SMCD Mutationen in der Domäne NC1 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 **(Dr. K. Wagner, Dr. rer. nat. J.-M. Baik, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Structure, function and regulation of cartilage- and bone-specific genes

The extracellular matrix of cartilage consists of a complex alloy of collagens (II, IX, XI), proteoglycans (aggrecan), hyaluronan and numerous protein components. Their specific assembly defines structure and function of the tissue. Despite decades of intense research on the pathogenesis and mechanisms of degenerative joint diseases such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis, we still do not understand the mechanisms regulating maintenance or degeneration of articular cartilage. Two projects are therefore dealing with the regulation of expression of cartilage matrix genes (collagen X, aggrecan) and another project with a cofactor of the BMP-regulation of chondrocyte differentiation called *twisted gastrulation*. A third project supported by the BMBF within a research network on rare hereditary disease addresses genotype-phenotype correlations of mutations in cartilage-specific genes in skeletal dysplasias.

Regulation of cartilage specific expression of collagen X and aggrecan in development and during arthritic degeneration of the skeleton

The events of chondrocyte differentiation and degeneration observed in arthritic cartilage are similar to those occurring in the fetal growth plate of long bones during endochondral ossification. Typically, in late stages of osteoarthrosis foci of collagen X expression are found which is normally expressed exclusively in the fetal and juvenile hypertrophic cartilage. Sequence comparison and transfection studies with reporter constructs defined a strongly activating, highly conserved enhancer element in the collagen X genes (COL10A1) of mammals, responsible for the specific transcriptional activity in hypertrophic chondrocytes. A conserved AP-1 site is essential for full transcriptional activity and members of the AP-1 factor family of (FosB, fra-1) are involved in the specific regulation. In order to define the *in vivo* role of these elements, we generated transgenic mouse lines in collaboration with Dr. B.deCrombrugghe (Houston) by introducing a Col10a1-LacZ fusion gene. Transgenic lines showed specific expression of the reporter only in hypertrophic chondrocytes in most growth plates of long bones, ribs, and vertebrae, proving the importance of these regulatory elements **(Dr. rer. nat. S. Gebhard, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Dr. T. Hattori, Prof. B. de Crombugghe, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Degenerative changes of cartilage (osteoarthrosis) are caused by the destruction of this specialized matrix, which is accompanied in most cases by the progressive loss of aggrecan synthesis. In the context of the BMBF-funded Leitprojekt 'Diagnosis and therapy of aosteoarthrosis', we analyzed the specific regulation of the human aggrecan gene AGC1. Numerous cis-active elements were identified in the gene, spread within a large genomic region (about 70 kb). In combination with the promoter, these elements define the specific expression in chondrocytes in a cooperative manner. The further detailed analysis of these regions, the contributions of trans-active factors and the modulation by growth factors will define the regulatory mechanisms involved in the specific regulation of this essential gene **(Dr. E. Schmid, Dr. A. Kallipolitou, Priv.-Doz. Dr. T. Aigner, Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl).**

The role of the cofactor "twisted gastrulation" in cartilage development

Articular chondrocytes are responsible for synthesis and maintenance of the cartilage matrix and the differentiation, proliferation and matrix synthesis of chondrocytes underlie a strict control by various growth factor families including FGFs, BMPs and IGFs, as well as hormones like parathyroid hormone related peptide and thyroxine. In searching for further chondrocyte differentiation factors by subtractive suppression hybridization, we identified *twisted gastrulation* (TSG), a cofactor of the BMP-regulated dorsalization during gastrulation, to be highly expressed in hypertrophic cartilage. We were able to show that TSG enhances BMP-2 induced collagen II expression in chondrocytic cell lines *in vitro*, while it suppresses collagen X expression. For the analysis of the TSG function *in vivo,* transgenic mice were generated overexpressing TSG specifically in cartilage under the control of the Col2a1 promoter (collaboration: Drs. T.Hattori, B. deCrombrugghe, Houston). First results indicate that transgenic embryos differ significantly in size from wild type animals, being either larger or smaller. The molecular events causing these phenotypic alterations are currently under investigation **(Dipl. Biol. M. Schmidl, Priv.-Doz. E. Pöschl, Dipl- Biol. N. Adam, Dr. T. Hattori, Prof. B. de Crombrugghe, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Phenotypic consequences of mutations in collagen X on matrix structure and function in skeletal dysplasias

A large number of skeletal dysplasias are caused by mutations in cartilage collagen genes, like collagen II, IX, XI and X. While the gene defects and clinical manifestations are well documented, the causal relations between individual mutations and the resulting alterations in structure and three-dimensional assembly of the mutated matrix protein causing growth abnormalities and tissue dysfunction are in most cases still unknown. Mutations in the carboxyterminal, TNFa-like NC-1 domain of type X collagen have been identified as the cause for metaphyseal dysplasias type Schmid (SMCD). 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. In the past we have prepared recombinant collagen X molecules and

demonstrated in an electron-microscopical study in collaboration with Dr. U. Schlötzer-Schrehardt (Dept. of Ophtalmology, FAU), that collagen wild type molecules are able to assemble into a hexagonal network, while the introduction of a single Cys592Arg mutation in the C-terminal NC-1 domain prevented the assembly of type X aggregates. Current studies focus on further refinement of minimal epitopes required for the assembly of collagen X into functional collagen networks, and similar studies are planned for type II collagen mutations **(Dr. rer.nat. J. M. Baik, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Dr. U. Schlötzer-Schrehardt, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. B. de Crombrugghe, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

Dr. Nosaka, Dept. of Medical Sciences, University of Tokyo, Japan

Prof. Guo Xiong, Institute of Endemic Bone Diseases, Xi'an Jiaotong Medical University, Xi'an, China

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl
BMBF/SKELNET, „Phänotyp-Genotyp Beziehungen von Kollagenmutationen"
SM: 2003: 3.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Prof. Dr. K. von der Mark
BMBF, Leitprojekt: „Diagnose u.Therapie der Osteoarthrose", Teilprojekt: „Regulation des Aggrekan Gens"

PM:	2002: 85.000 €	2003: 85.000 €
SM:	24.000 €	24.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. von der Mark
Aventis AG, „Evaluation des chondrogenen Potentials von GDF-5 imTiermodell"

PM:	2002:	2003: 38.094 €
SM:	14.669 €	18.138 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Aigner T, Hambach L, Söder S, Schlötzer-Schrehardt U, Pöschl E (2002) The C5 Domain of Col6A3 Is Cleaved Off from the Col6 Fibrils Immediately after Secretion. Biochem Biophys Res Commun 290: 743-8

Brachvogel B, Reichenberg D, Beyer S, Jehn B, von der Mark K, Bielke W (2002) Molecular cloning and expression analysis of a novel member of the Disintegrin and Metalloprotease-Domain (ADAM) family Gene 288 (1-2): 203-10

Jehn BM, Dittert I, Beyer S, von der Mark K, Bielke W (2002) c-Cbl binding and ubiquitin-dependent lysosomal degradation of membrane-associated Notch1. J Biol Chem 277(10): 8033-40

Riemer S, Gebhard S, Beier F, Pöschl E, von der Mark K (2002). Role of c-fos in the rgulation of type X collagen gene expression by PTH and PTHrP: localization of a PTH/ PTHrP-responsive region in the human COL10A1 enhancer. Cell Biochem 86(4): 688-99

Weisser J, Riemer S, Schmidl M, Suva L J, Pöschl E, Brauer R, von der Mark K (2002) Four distinct chondrocyte populations in the fetal bovine growth plate: highest expression levels of PTH/PTHrP receptor, Indian hedgehog, and MMP-13 in hypertrophic chondrocytes and their suppression by PTH (1-34) and PTHrP (1-40). Exp Cell Res 279(1): 1-13

Aigner T, Gebhard P M, Schmid E, Bau B, Harley V, Pöschl E (2003) SOX9 expression does not correlate with type II collagen expression in adult articular chondrocytes. Matrix Biol 22: 363-72

Gelse K, Pöschl E, Aigner T (2003) Collagens: structure, function, and biosynthesis. Adv Drug Deliv Rev 55: 1531-46

Hattori T, Kawaki H, Kubota S, Yutani Y, De Crombrugghe B, von der Mark K, and Takigawa M (2003) Downregulation of a rheumatoid arthritis related antigen (RA-A47) by ra-a47 antisense oligonucleotides induces inflammatory factors in chondrocytes. J Cell Physiol 197: 94-102

2. Analyse der Funktionen von Matrixproteinen in vivo

Funktion von Kollagen IV in Basalmembranen in vivo
Basalmembranen repräsentieren komplexe Aggregate unterschiedlicher Matrixproteine (Kollagen IV, Laminine, Nidogene, Perlekan), wobei die Isoformen von Kollagen IV das grundlegende strukturgebende Element bilden. Sechs genetisch unterschiedliche Untereinheiten wurden bisher identifiziert (α1-α6), die unterschiedliche Heterotrimere und distinkte Netzwerke bilden können. Mutationen in den Genen der α3-α6 Ketten sind ursächlich für verschiedene Formen des Alport's Syndrom. Um die Rolle der ubiquitären Isoform α1.α1.α2 während der Entwicklung der Maus zu definieren, wurde erstmals ein Mausmodell mit inaktiviertem Col4a1/2 Locus generiert. Kollagen IV-defiziente Embryos sind überraschenderweise in der Lage, die frühen Phasen der Embryogenese zu durchlaufen und Basalmembran-ähnliche Strukturen auszubilden. Ab Tag E10 zeigen alle Embryos jedoch einen embryonal lethalen Phänotyp, da die Struktur und Stabilität aller Basalmembranen so verändert sind dass sie funktionelle Anforderungen nicht mehr genügen. Daneben beobachtet man auch Störungen des Wachstums und Veränderungen im neuronalen System, den Gefässen und der Placenta. Ziel ist ein Verständnis der Mechanismen bei der Assemblierung der supramolekularen Architektur von Basalmembranen und der Rolle individueller Proteine *in vivo* **(H. Moch, Dr. U. Schlötzer-Schrehardt, Dr. rer. nat. K. Saito, Dr. U. Mayer, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl).**

In vivo **Funktion des Annexins A5**
Annexine repräsentieren eine große Familie evolutionär und strukturell verwandter Proteine, denen eine hohe Affinität für Phospholipidmembranen in Gegenwart von Ca^{2+} Ionen gemeinsam ist. Die *in vivo* Funktion der einzelnen Mitglieder ist weitgehend unklar, was in besonderer Weise für das Prototyp Mitglied der Familie gilt, Annexin A5. Deshalb wurde das entsprechende Gen (Anxa5) in der Maus durch homologe Rekombination inaktiviert (Knock-out). Sowohl heterozygot, als auch homozygot defiziente Tiere zeigten keinen offenkundig veränderten Phänotyp in einer Vielzahl von Parametern. Wir nehmen an, dass die Expression zusätzlicher Annexine eine funktionelle Kompensation des Defekts erlauben. Um dieser Frage nachzugehen, werden deshalb verschiedene Knockout Modelle (Annexin A5, A6) kombiniert, um die kombinatorischen Funktionen einzelner Annexine zu definieren. Ein zusätzliches Teilprojekt zielt auf die Analyse der spezifischen Expression des Anxa5 Gens während der Entwicklung und in adulten Geweben, durch den Nachweis eines Anxa5-LacZ Fusionsgens. Erstmals konnte damit die zell-spezifische Expression des Anxa5 Gens in Pericyten, Chondrocyten, Osteoblasten und Cholangiocyten definert werden. Die Folgearbeiten sind nun darauf ausgerichtet, den Zusammenhang dieser Zellen mit dem mesenchymalen Stammzell Kompartiment zu definieren **(Dr. rer. nat. B. Brachvogel, Prof. Dr. K. von der Mark, H. Moch, J. Dickschas, Dr. U. Schlötzer-**

Schrehardt, Priv.-Doz. Dr. C. Hoffmann, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl).

Analysis of functions of matrix components by transgenic models

Function of collagen IV in basement membranes in vivo
Basement membranes represent complex aggregates of distinct matrix proteins, like collagen IV, laminins, nidogens and perlecan, with collagen IV isoforms defining the basic structural element of all basement membranes. Six genetically distinct collagen IV subunits (α1-α6) have been identified in mammals, forming three different heterotrimers which are integrated into three distinct networks. The isoform α1.α1.α2 is detected in most tissues, whereas the subunits α3-α6 reveal a restricted, tissue-specific pattern of expression and mutations are associated with various forms of Alport's syndrome. In order to define the in vivo roles of the major isoform α1.α1.α2, we generated the first knockout model of the Col4a1/2 locus in the mouse. Whereas heterozygous mice displayed no obvious aberrant phenotype, embryonic lethality was observed for homozygous embryos at E10-11. Surprisingly, the embryos developed up to this stage in the absence of collagen IV and even form basement membrane-like structures. These matrices display an altered structure and are not stable for the increasing constraints on their function during later stages of development. Collagen IV-deficient embryos additionally showed growth retardation, neuronal changes, irregular formation of blood vessels and defects of the placenta. The further analysis of this mouse model will be extremely useful to define the individual contributions of matrix components for the assembly, integration and functions of basement membranes in vivo **(H. Moch, Dr. U. Schlötzer-Schrehardt, Dr. rer. nat. K. Saito, Dr. U. Mayer, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl).**

Biological roles of annexin A5
Annexins represent a large family of structurally related proteins found in animals and plants in multiple isoforms and all members display a high affinity for phospholipids membranes in the presence of calcium ions. Numerous functions have been characterized by in vitro studies, but the biological roles of most annexins are not yet defined. These characteristics are typically seen with the prototype member of the family, annexin A5, originally identified in cartilage. Therefore, we generated a knockout model of the murine Anxa5 gene to define the in vivo functions of annexin A5. Heterozygous, as well homozygous mutants displayed no obvious altered phenotype during development, in sceletogenesis and many other parameters. We speculate that coexpression of distinct annexins may functionally compensate for the consequences of the A5-deficiency. Presently, we are combining different knock-out models (annexin A5, A6) to define combinatorial effects. An additional project focuses on the analysis of the specific expression of the Anxa5 gene during development as well as in adults. The inactivation of the Anxa5 gene by an Anxa5-LacZ fusion gene enabled the easy detection of the cell-specific expression in pericytes, chondrocytes, osteoblasts and cholangiocytes. These analyses will now focus on the developmental relationship of these cells and their origin from a common mesenchymal stem cell compartment **(Dr. rer. nat. B. Brachvogel, Prof. Dr. K. von der Mark, H. Moch, J. Dickschas, Dr. U. Schlötzer-Schrehardt, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl).**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. U. Mayer, Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, Manchester, Großbritannien

Prof. Dr. S. E. Moss, Institute of Ophthalmology, University College, London, Großbritannien

Prof. Dr. C. Reutelingsperger, University of Maastricht, Niederlande

Prof. Dr. Y. Ninomiya, Medical School, University of Okayama, Japan

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Priv.-Doz. Dr. C. Hofmann, Prof. Dr. K. von der Mark
DFG, Po 340/4: „In-vivo Funktionsanalyse von Annexin A5 in der frühen Embryonal-entwicklung, Knorpelmineralisierung und Entzündung"

PM:	2002: 19.700 €	2003: 104.700 €
SM:	1.023 €	18.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl
DFG, Po 340/5: „Kollagen IV und seine Rolle für Struktur, Stabilität und Funktion von Basalmembranen in vivo"

PM:	2002:	2003: 55.700 €
SM:	5.000 €	22.200 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schymeinsky J, Nedbal S, Miosge N, Pöschl E, Rao C, Beier DR, Skarnes WC, Timpl R, Bader B L (2002) Gene Structure and Functional Analysis of the Mouse Nidogen-2 Gene: Nidogen-2 Is Not Essential for Basement Membrane Formation in Mice. Mol Cell Biol 22: 6820-6830

Brachvogel B, Dikschas J, Moch H, Welzel H, von der Mark K, Hofmann C, Pöschl E (2003) Annexin A5 is not essential for skeletal development. Mol Cell Biol 23: 2907-13

3. Mechanismen und Signalwege von Zell-Zell und Zell-Matrix Interaktionen

Laminine, die biologisch aktivsten Moleküle in Basalmembranen, steuern die Adhäsion, Migration, Proliferation und Differenzierung von Epithelzellen, Endothelzellen, Muskelzellen und Neuronen durch die Wechselwirkung mit spezifischen Integrin-Rezeptoren. Das Integrin α7β1 in Muskelzellen, Mastzellen und Neuronen, aber auch verschiedenen Melanomzellen, ist für die Adhäsion und Migration von Myoblasten und Tumorzellen auf Laminin verantwortlich. Das Ziel dieses Forschungsbereiches ist die Aufklärung der spezifischen Liganden-Rezeptor Interaktion sowie der dadurch induzierten intrazellulären Signalwege. Weitere Projekte analysieren Mechanismen der Zell-Zell Interaktionen im Muskel (Notch) und bei der Entzündung des Gefässepithels (Selektine).

Mutationsanalyse der Rezeptor-Ligand Interaktion des α7β1 Integrin Rezeptors

Ein von der DFG gefördertes Projekt befasst sich mit der Charakterisierung der spezifischen Bindungsepitope für Laminin auf der α7 Integrin Untereinheit und seiner Spleissvarianten im extrazellulären Bereich. Basierend auf einem errechneten Modell der putativen Bindungsstelle im Bereich der beta-Propeller Domäne (Dr. Lanig; Computer Chemie Centrum) wurden kritische Aminosäuren in den beiden Spleissvarianten α7X1 und α7X2 mutiert und heterodimere, lösliche Rezeptoren rekombinant exprimiert. Bindungsstudien und der Einsatz der Surface Plasmonresonanz (BIACORE) erlaubten die Bestimmung der Affinitäten verschiedener Mutanten und definierten den Beitrag einzelner Positionen für die spezifische Interaktion mit Lamininen. In Zusammenarbeit mit Dr. R. Deutzmann (Universität Regensburg) wird zudem versucht, die Bindungsepitope auf den Lamininen -2 und -8 zu lokalisieren. Fernziel ist die Entwicklung von Peptiden zur therapeutischen Intervention von Zell-Matrix Interaktionen, die bei der Tumorzellmetastasierung oder Neovaskularisierung eine Rolle spielen **(Dr. H. von der Mark, C. Stoll, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Funktionelle Charakterisierung der α7β1 Integrin bindenden Proteine

Die effiziente Kontraktion von Muskelzellen basiert auf der Verankerung in der umgebenden Basalmembran, wobei neben dem Dystroglycan-Dystrophin Komplex das Integrin α7β1 den wichtigsten Rezeptor darstellt. Darüber hinaus ist der α7β1 Rezeptor essentiell für die Entwicklung und Regeneration von Muskeln. Die gestörte Expression des Rezeptors verursacht eine schwere Form von Muskeldystrophie in Säugern; der molekulare Mechanismus dieser Form einer Myopathie bisher noch unklar ist. Das Ziel dieses Forschungsvorhaben ist deshalb die Charakterisierung der α7β1 Integrin-regulierten intrazellulären Signalwege durch die Charakterisierung von Proteinen, die an die zytoplasmatischen Domänen der Splicevarianten des Rezeptors (α7A, α7B) binden. Mit Hilfe eines Hefe-2-Hybrid Screenings konnten wir zwei Proteine identifizieren, FHL2 und FHL3, die an beide Untereinheiten des Rezeptors sowie alle Splicevarianten der α-Untereinheit binden. Beide Proteine gehören zu der -LIM-Domänen Proteinfamilie und sind stark im quergestreiften Muskel exprimiert. Während FHL2 und FHL3 mit dem gleichen Abschnitt auf der β1-Kette interagieren, erkennen sie auf den Splicevarianten α7A and α7B unterschiedliche Motive. Im reifen Muskelgewebe sind FHL2,FHL3 im Sarkolemma und den Z-Scheiben von Muskelfibrillen zu finden, aber auch an der Peripherie der Z-Scheiben, an denen der α7β1 Integrinrezeptor Muskelzellen mit der extrazellulärer Matrix verbindet. Immunfluoreszenz-Färbungen von Zellen zeigten, dass beide Proteine in den fokalen Kontakten lokalisiert sind. Die molekulare Rolle dieser Proteine für die Stabilität der Kontraktion und der Verankerung von Muskelfasern an die Basalmembran ist Gegenstand weiterer Untersuchungen **(Dipl.-Biol. T. Samson, Dipl.-Biol. C. Will, Dipl.-Biol. A. Knoblauch, Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. V. Wixler).**

Intrazelluläre Netzwerke der Notch-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion

Gene der Notch-Familie kodieren für eine Gruppe von Transmembranrezeptoren, die an der Regulation vieler Differenzierungsprozesse beteiligt sind, wie bei der Entwicklung des Muskels oder der Entstehung hämatopoetischer Zellen aus verschiedenen Stammzellpopulationen. Zudem konnten wir neuartige, anti-apoptotische Effekte 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-κB-abhängigen Signalwegen bei der Aktivierung immunkompetenter Zellen unter dem Einfluss proinflammatorischer Stimuli (TNF-α, bakterielle Lipopolysaccharide) festgestellt werden. Mit Hilfe transfizierter Zelllinien konnten wir zeigen, dass Notch-1 die LPS-induzierte Aktivierung von NF-κB inhibiert, während Notch-2 auch die Transkriptionsaktivität von NF-κB erhöht. In einem weiteren Ansatz untersuchten wir die Ubiquitin-abhängige, posttranslationale Regulation des Notch-1 Proteins und seinen Einfluss auf die Differenzierung von Myoblasten. Die Untersuchungen ergaben eine Verknüpfung der Notch- Signaltransduktion und Myoblastendifferenzierung durch spezielle Linkermoleküle und die c-Abl Kinase **(Dipl.-Biol. I. Dittert, Dipl-Biol. A. Dobierzewska, Dipl-Biol. C. Zdarsky, K. Kammler, Dr. W. Bielke).**

Die Rolle des Blutgefäßendothels in der Entzündung

Die Gruppe von **Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann** war bis zum Juni 2002 am Lehrstuhl angesiedelt und wechselte dann an die Universität Lund, Schweden. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Proteinen des Endothels von Blutgefäßen, die im Rahmen der Embryonalentwicklung oder von Entzündungsprozeßen differentiell reguliert werden, wie dem Maus E-Selectin, einem Adhäsionsmolekül, das für die Anhaftung von Blut Leukocyten an die Gefäßwand im Entzündungsprozess mitverantwortlich ist. Es wurden monoklonale Antikörper generiert, die spezifisch E-Selektin erkennen (UZ4-7) und b die Adhäsion von Granulocyten und T-Lymphocyten an aktivierte, kultivierte Endothelzellen der Mauslockierten. Einer dieser Antikörper (UZ4) blockierte auch dramatisch die Extravasation der Leukocyten in verschiedenen Entzündungsmodellen (Rheumatoide Arthritis, DTH Reaktion der Haut), jedoch nicht bei experimenteller Autoimmunenzephalomyelitis oder einem Cornea Entzündungsmodell. Die Bindungsepitope wurden durch die Bindung an rekombinant exprimierte Varianten von E-Selektin definiert und erkannten meist komplexe Oberflächen-epitope. Die Interaktion von Granulocyten und von histiocytären Leukocyten an E-Selektin Subdomänen wurde durch die Expression von definierten Deletionsmutanten in E-Selectin-defizienten Endothelzellen analysiert. Dabei zeigte sich, daß diese Leukocytenpopulatio-

nen die transgenen E-Selectin Moleküle unterschiedlich erkennen und dabei unterschiedliche Microvilli-Strukturen im Zusammenspiel mit der Glycocalyx der Zellmembranen zur differentiellen Erkennung beitragen. Diese Ergebnisse bieten damit neue Möglichkeiten, die Leukocyten Auswanderung in überschiessenden Entzündungsreaktionen selektiv begrenzen zu können **(A. Krause, Dr. rer. nat. M. Hammel, Dr. rer. nat. B. Krüger, Dr. rer. nat. O. Zilles, Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann).**

Mechanisms and signal transduction of cell-cell and cell-matrix-interactions

Laminins represent one of the most important components in basement membranes, involved in biological processes like adhesion, migration, proliferation and differentiation of various cell types. The interaction with integrin receptors defines many of these effects. The integrin α7β1, found in muscle cells, mast cells, neurons or melanoma cells, is responsible for the adhesion and migration on laminin substrates. Two projects focus on the ligand-receptor interactions and the signal transduction by this receptor. Additional projects analyze the role of Notch receptors in cell-cell interactions as well as the function of surface-receptors (E-selectin) on endothelial cells for their interaction with leukocytes during inflammation.

Mutational analysis of laminin-receptor interactions of α7β1 integrin variants

Different members of the laminin family are differentially recognized by extracellular splice variants of the α7β1 integrin receptor, α7X1 and α7X2. In order to define the ligand-receptor interactions, a computer model of the putative binding domain in the beta-propeller subdomain was generated by cooperation with the Dept. of Chemistry (Computer Chemie Centrum, Dr. Lanig), on the basis of which numerous mutations in the putative binding sites were generated and expressed as heterodimeric, soluble receptors. The affinities of mutant receptors were measured by solid phase binding and by surface plasmon resonance analysis, and so critical regions on the surface of the putative binding domain could be defined which contributed individually to the specific interactions with different laminin isoforms. A related project with Dr. R. Deutzmann (University Regensburg) focuses on the definition of the binding regions on the laminin ligands. A future goal of this project is the development of therapeutic peptides interfering with cell-matrix interactions during metastasis or neovascularization during tumor progression **(Dr. H. von der Mark, C. Stoll, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl, Prof. Dr. K. von der Mark).**

Functional characterization of α7β1 integrin associating proteins

Efficient contraction of muscle cells depends on the stable anchorage of cells to the underlying basement membranes. Besides the dystroglycan receptor, α7β1 integrin represents the major receptor on muscles that provides attachment to the matrix proteins, like laminins. Furthermore, the α7β1 integrin receptor is essential for embryonic development as well as secondary regeneration of muscles. Functional inactivation of α7β1 integrin receptor therefore, causes a novel form of severe muscular dystrophy in mammals. To gain insight into the specific signalling functions of the muscle-specific α7β1 integrin, we screened for proteins associating with cytoplasmic domains of the α7A and α7B splice variants of the receptor by the yeast two-hybrid method. We identified FHL2 and FHL3 as novel α7β1 integrin interacting proteins. They belong to the family of four-and-half LIM domain proteins and are found highly expressed in striated muscles. These proteins interact with the β1 subunit as well as both splice variants of the α7 subunit. While the minimal binding sites for FHL2 and FHL3 on β1A-subunit overlap, distinct regions are recognized on the α7A and α7B variants. The immunohistological detection of recombinantly expressed full-length FHL2 and FHL3 or deletion mutants showed their colocalization with integrins at focal adhesion sites. Further, their recruitment to the membrane results from binding to either the α- or the β-chain of the integrin receptor. In muscle fibers the vast majority of FHL2 and FHL3 proteins are presented in Z-discs being colocalized with α7β1 integrin at sites if intense matrix interactions. The role of these proteins during stable contraction of muscle fibers as well as the anchorage to basement membranes is the topic of our current study **(Dipl.-Biol. T. Samson, Dipl.-Biol. C. Will, Dipl.-Biol. A. Knoblauch, Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. V. Wixler).**

Intracellular networks of Notch-receptor mediated signal transduction events

Receptors of the Notch family enable cell-cell interactions and are involved in differentiation processes during muscle development or the formation of the hematopoetic system from stem cell populations. Recently, we could define a novel, anti-apoptotic effect on T-cells, regulating the expansion of subpopulations. At the moment, we are analyzing the mutual interactions of different signalling pathways with the Notch pathway. We observed effects of the Notch signalling on NF-κB dependent regulation of the activation of immuno-competent cells after proinflammatory stimuli by TNF-α or LPS. Transfection studies showed that Notch-1 inhibited the LPS-inducedd activation of NF-κB, whereas Notch-2 activated the transcriptional activity of NF-κB. Furthermore, we demonstrated effects of the Notch signalling on the post-translational regulation of NF-κB as well as the involvement of the kinase c-abl. These findings indicate that Notch-signalling plays important roles during the differentiation of myoblasts **(Dipl.-Biol. I. Dittert, Dipl.-Biol. A. Dobierzewska, Dipl.-Biol. C. Zdarsky, K. Kammler, Dr. W. Bielke).**

The role of the blood vessel endothelium in inflammation
The group of **Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann** was active in the Department of Experimental Medicine I until June 2002, before moving to Lund University, Sweden. The work focuses on proteins of the murine blood vessel endothelium which are differentially expressed during mouse embryogenesis and inflammatory processes. The endothelial adhesion molecule E-selectin is partially responsible for the adhesion of leukocytes to the endothelial wall during inflammatory reactions. A panel of monoclonal antibodies (UZ4-7) was generated directed against mouse E-selectin and all antibodies blocked the adhesion of granulocytes and T-lymphocytes to endothelial cells *in vitro*. One of these antibodies (UZ4) blocked the infiltration of lymphocytes into sites of inflammation.in rheumatoid arthritis and DTH reaction in the skin, but not in models of experimental autoimmune encephalitis or in a cornea inflammation model. Utilizing E-selectin chimeras and epitope mapping we defined the epitopes for all antibodies , with most most antibodies recognizing complex surface epitopes. We have now developed a new retroviral infection system for mouse endothelial cells from an E-selectin-deficient knockout strain and expressed a series of deletion mutants. Functional studies for granulocyte and histiocyte adhesion revealed that leukocytes differentially recognize the transgenic E-selectin molecules. Different structures of leukocyte microvilli as well as the glycocalyx of the cellular membranes contribute to these effects. These findings on the interaction of leukocytes with E-selectin on endothelia should enable the development of new methods for the inhibition of leukocyte extravasation in excessing inflammatory reactions *in vivo* **(A. Krause, Dr. rer. nat. M. Hammel, Dr. rer. nat. B. Krüger, Dr. rer. nat. O. Zilles, Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann).**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. A. Zolkiewska, University of Kansas, Manhattan, USA

Dr. A. Rosbottom, University of Edinburgh, Großbritannien

Prof. E. C. Butcher, Stanford University, USA

Dr. K. Kishimoto, Boehringer Ingelheim, USA

Prof. Dr. J. Raper, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. V. Wixler
DFG, SPP 1086, Wi 1235/4: „Funktionelle Charakterisierung der α7β1 Integrin bindenden Proteine"
PM: 2002: 8.400 € 2003: 26.890 €
SM: 5.000 € 13.750 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. von der Mark
DFG, SPP 1086, Ma 534/15: „Analysis of Laminin / α7β1 Integrin Interactions: Ligand specificity and Binding sites"
PM: 2002: 15.000 € 2003: 89.000 €
SM: 5.000 € 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. V. Wixler
M. Scheel Stiftung, 10-2016: „Rolle des Integrin-bindenden Proteins Mss4 für die Integrin-abhängige Migration und Metastasierung"
PM: 2003: 45.980 €
SM: 14.662 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. W. Bielke, Prof. Dr. K. von der Mark
W. Sander Stiftung: „Charakterisierung Notch-und Integrin-abhängiger Signalkaskaden"
PM: 2002: 50.000 € 2003: 62.000 €
SM: 10.000 € 15.564 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann, Priv.-Doz. Dr. H. Schöcklmann
DFG, SFB423, Projekt A3: „Regulation der Expression der Endothelzellantigene MECA32 und Endoglin im normalen und entzündeten Glomerulus"
PM: 2002: 39.600 €
SM: 15.339 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann
DFG, GRK 592: „Lymphocyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation"
PM: 2002: 12.288 € 2003: 4.096 €
SM: 5.280 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann
DFG, GRK 750: „Vaskuläre Schäden in Herz und Nieren"
PM: 2002: 12.288 € 2003: 3.072 €
SM: 1.365 € 1.530 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. V. Wixler
DFG, GRK 805: „Protein-Protein Interaktionen in der Signaltransduktion"
PM: 2003: 12.288 €
SM: 3.817 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl
SFB 263, Projekt B9: „Regulation der Zellmigration auf Laminin durch α7β1 Integrin"
PM: 2002: 96.000 €
SM: 17.895 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. L. Sorokin; bis 2000, Fortführung durch Prof. Dr. K. von der Mark
DFG, So285/5-1: Functional Significance of the Basement Membrane in Leukocyte Extravasation
PM: 2003: 127.000 €
SM: 25.722 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brachvogel B, Reichenberg D, Beyer S, Jehn B, von der Mark K, Bielke W (2002) Molecular cloning and expression analysis of a novel member of the Disintegrin and Metalloprotease-Domain (ADAM)family. Gene 288(1-2): 203-10

El Mourabit H, Poinat P, Koster J, Sondermann H, Wixler V, Wegener E, Laplantine E, Geerts D, Georges-Labouesse E, Sonnenberg A, Aumailley M (2002) The PDZ domain of TIP-2/GIPC interacts with the C-terminus of the integrin alpha5 and alpha6 subunits. Matrix Biol 21(2): 207-14

Jehn B M, Dittert I, Beyer S, von der Mark K, Bielke W (2002) c-Cbl binding and ubiquitin-dependent lysosomal degradation of membrane-associated Notch1. J Biol Chem 277(10): 8033-40

Kruse A, Martens N, Fernekorn U, Hallmann R, Butcher E C (2002) Alterations in the expression of homing-associated molecules at the maternal/fetal interface during the course of pregnancy. Biol Reprod 66(2): 333-45

Martin B, Schneider R, Janetzky S, Waibler Z, Pandur P, Kuhl M, Behrens J, von der Mark K, Starzinski-Powitz A, Wixler V (2002) The LIM-only protein FHL2 interacts with beta-catenin and promotes differentiation of mouse myoblasts. J Cell Biol 159(1): 113-222

Rosbottom A, Scudamore C L, von der Mark H, Thornton E M, Wright S H, Miller H R (2002) TGF-beta 1 regulates adhesion of mucosal mast cell homologues to laminin-1 through expression of integrin alpha 7. J Immunol 169(10): 5689-95

von der Mark H, Williams I, Wendler O, Sorokin L, von der Mark K (2002) Alternative splice variants of alpha 7 beta 1 integrin selectively recognize different laminin isoforms. J Biol Chem 277(8): 6012-6016

Meissner A, Zilles O, Varona R, Jozefowski K, Ritter U, Marquez G, Hallmann R, Korner H (2003). CC-chemokine ligand 20 partially controls adhesion of naive B cells to activated endothelial cells under shear stress. Blood 102: 2724-2727

Volpers C, Thirion C, Biermann V, Hussmann S, Kewes H, Dunant P, von der Mark H, Herrmann A, Kochanek S, Lochmuller H (2003) Antibody-mediated targeting of an adenovirus vector modified to contain a synthetic immunoglobulin g-binding domain in the capsid. J Virol 77(3): 2093-104

4. Neue Ansätze der Zell- und Gentherapie

Knorpel- und Knochenregeneration mittels gentechnisch stimulierter adulter Stammzellen
Knorpelläsionen oder große Knochendefekte infolge von Verletzungen, Tumoroperationen oder Krankheiten wie Osteoarthrose und Rheumatoider Arthritis stellen noch immer große therapeutische Herausforderungen dar. Unsere Zell- und Gentherapie-Gruppe (Leitung: **Priv.-Doz. Dr. H. Schneider**) entwickelt in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik und der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der FAU für dieses Problemfeld eine neue Behandlungsstrategie: die Transplantation körpereigener, durch Übertragung von Differenzierungsfaktorgenen stimulierter mesenchymaler Stammzellen. Wir konnten zeigen, dass sich durch „bone morphogenetic proteins" oder entsprechende cDNA Chondrogenese sowie Knochenneubildung induzieren lässt und dass Wachstumsfaktoren wie IGF-1 oder deren cDNA insbesondere durch Stimulation der Synthese von extrazellulären Matrixkomponenten protektive Effekte auf die Ersatzgewebe haben. Mesenchymale Zellen aus dem Perichondrium, Knochenmark oder Fettgewebe wurden *ex vivo* mit Plasmid- bzw. viralen Vektoren behandelt und nach Charakterisierung *in vitro* in Knochendefekte kritischer Größe oder rein chondrale Knorpelläsionen bei Ratten eingebracht. Die Reparaturgewebe wurden radiographisch, histologisch, immunhistochemisch und mittels *In-situ*-Hybridisierung analysiert, um durch Vergleich der biologischen Effekte verschiedener Wachstums- und Differenzierungsfaktoren die effektivste Behandlungsmethode zu bestimmen. Unsere Daten zeigen, dass eine Stimulation mesenchymaler Stammzellen durch Differenzierungsfaktor-Gentransfer in Nagetiermodellen eine befriedigende Reparatur von Knorpel- und Knochendefekten ermöglicht, was einmal mehr das große Potenzial adulter Stammzellen in der regenerativen Medizin verdeutlicht **(K. Gelse, Dr. J. Park, M. Jehle, Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider).**

Evaluation pränataler Gentherapiestrategien für die Behandlung des Morbus Herlitz
Der Morbus Herlitz (H-JEB), eine durch Fehlen des Basalmembranproteins Laminin-5 verursachte erbliche Form der Epidermolysis bullosa, geht von Geburt an mit Blasenbildung der Haut und Ablösung der Epidermis einher. Sehr häufig sind auch die Schleimhäute der Mundhöhle und der oberen Luftwege betroffen. Die Patienten leiden neben wiederkehrenden Wundinfektionen an massiven Protein- und Eisenverlusten, die Wundheilungs- und Gedeihstörungen sowie eine schwer behandelbare Anämie zur Folge haben. Gegenwärtig ist keine spezifische Therapie verfügbar, und die Patienten versterben meist im Säuglingsalter. Die Mehrzahl der H-JEB-Fälle ist auf Mutationen im LAMB3-Gen, das die ß3-Untereinheit von Laminin-5 codiert, zurückzuführen. Die Erkrankung kann pränatal diagnostiziert werden. *In vitro* lässt sich der Phänotyp von H-JEB-Zellen durch Übertragung von LAMB3-cDNA vollständig korrigieren. Gentransfer *in utero* in das den Foeten umgebende Fruchtwasser erscheint als sehr einfache Möglichkeit, die gesamte Haut sowie die Schleimhäute der Mundhöhle, der oberen Atemwege und des Verdauungstrakts - also alle Zielgewebe einer Gentherapie des Morbus Herlitz - zu erreichen, insbesondere die noch leicht zugänglichen epidermalen Stammzellen. Unsere Vorarbeiten mit einem Markergen haben gezeigt, dass dies bei Mäusen gelingt. Eine minimal-invasive pränatale Verabreichung des korrektiven Gens böte somit die Möglichkeit, den Krankheitsausbruch vollständig zu verhindern. Wir haben verschiedene Vektoren hergestellt, die eine dauerhafte Expression von LAMB3-cDNA ermöglichen und in Gegenwart von Fruchtwasser stabil sind. Diese Vektoren werden gegenwärtig pränatal am H-JEB-Mausmodell evaluiert. Ein Erfolg dieses Vorhabens könnte neue Wege zur Behandlung weiterer erblicher Defekte der extrazellulären Matrix bahnen. **(Dr. Q.-J. Jiang, Dr. J. Park, A. Janosikova, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider).**

Strategien zur Vermeidung der Bildung Gerinnungsfaktor-inaktivierender Antikörper bei Hämophilie-Patienten
Der Mangel an den Gerinnungsfaktoren VIII oder IX bei Hämophilie, einer geschlechtsgebunden-rezessiv vererbten Erkrankung, erfordert ihren lebenslangen Ersatz, um die Funktionsfähigkeit des Blutgerinnungssystems zu gewährleisten. Die in kurzen Abständen zu wiederholenden Gerinnungsfaktorgaben 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. Um die Inaktivierungsmechanismen zu verstehen und den Weg zur gezielten Reduktion der Immunogenität rekombinanter Gerinnungsfaktoren zu bereiten, charakterisieren wir solche Antikörper in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik. Pränatale Gentherapie könnte sich jedoch als allen postnatalen Bemühungen überlegen erweisen, katastrophale perinatale Komplikationen wie z. B. Gehirnblutungen verhindern und einen neuen Ansatz bieten, die Bildung Gerinnungsfaktor-inaktivierender Antikörper zu vermeiden, da die funktionelle Unreife des foetalen Immunsystems wahrscheinlich eine lebenslange Immuntoleranz des transgenen Proteins gestatten würde. Wir untersuchen diesen Behandlungsansatz an einem Faktor IX-Knockout-Mausmodell. Dabei verwenden wir Vektoren auf der Grundlage Adenovirus-assoziierter Viren (AAV), die Faktor IX-cDNA übertragen und prä- oder postnatal auf verschiedene Weise normalen und kranken Mäusen verabreicht werden. Dabei untersuchen wir neben der Immunantwort auf den transgenen Gerinnungsfaktor auch Ausmaß und Dauer therapeutischer Effekte und die Vektorausbreitung nach pränataler Applikation - unter besonderer Berücksichtigung der Möglichkeit unerwünschter Keimbahnveränderungen **(Dipl.-Biol. C. Mühle, M. Jakob, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider).**

Novel Approaches to Cell and Gene Therapy

Cartilage and bone regeneration by gene-activated adult stem cells

Cartilage lesions and large bone defects due to trauma, tumour resections, osteonecrosis or diseases such as osteoarthritis or rheumatoid arthritis have remained great clinical hurdles. Therefore, a novel therapeutic strategy is being developed by our Cell and Gene Therapy Group (Leader: PD Dr. H. Schneider) in collaboration with the Children's Hospital and the Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery: the transplantation of mesenchymal stem cells stimulated by differentiation factor gene transfer. We have shown, that chondrogenesis and new bone formation can be induced by application of bone morphogenetic proteins or the respective cDNA, and that growth factors such as insulin-like growth factor I or their cDNA exert protective effects on the repair tissues particularly by increasing the synthesis of extracellular matrix components. Mesenchymal cells isolated from perichondrium, bone marrow or fat were modified *ex vivo* by plasmid-mediated or viral gene transfer. Following characterisation *in vitro*, the gene-activated cells were transplanted into critical size bone defects or partial-thickness cartilage lesions in rats. The repair tissues were analysed by histochemical and immuno-histochemical methods, *in situ*-hybridisation and radiography, and the biological effects of different growth and differentiation factors were compared to determine the most suitable mode of traetment. Our data show that stimulation of mesenchymal stem cells by differentiation factor gene transfer allows for satisfactory bone and cartilage restoration in rodents, highlighting once more the great potential of adult stem cells in regenerative medicine **(K. Gelse, Dr. J. Park, Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider).**

Prenatal approaches 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 the mucous membranes of 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. In the majority of H-JEB cases, mutations in the LAMB3 gene encoding the ß3 chain of laminin-5 are responsible for the phenotype. DNA-based prenatal diagnosis has been established. *In vitro*, full phenotypic correction of H-JEB cells can be achieved by transfer of LAMB3 cDNA. 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 foetal skin including the epidermal stem cells, but also the oropharyngeal mucosa, the upper airways and the digestive tract of the foetus, thus all the target tissues for the treatment of H-JEB. Minimally invasive prenatal administration of the corrective gene may therefore completely prevent H-JEB manifestation. We have constructed different vectors carrying LAMB3-cDNA, which are stable in amniotic fluid and allow a permanent expression of the transgene. These vectors are being evaluated *in vivo* by administration into the amniotic cavities of LAMB3-deficient mice. If successful, this approach may prove a promising model for the curative treatment of a variety of heritable extracellular matrix diseases **(Dr. Q.-J. Jiang, Dr. J. Park, A. Janosikova, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider).**

Strategies to avoid the formation of inhibitory antibodies against supplemented clotting factors in haemophiliacs

The deficiency of clotting factors VIII or IX in haemophilia, a sex-linked recessively inherited disease, requires their life-long supplementation to restore an active blood clotting cascade. This treatment is very expensive, inconvenient and often insufficient to prevent life-threatening bleeding episodes. Furthermore, the formation of inhibitory antibodies against the supplemented factors has become a dominant problem in the treatment of haemophiliacs. To understand the inactivation mechanisms and to pave the way towards modifications of recombinant clotting factors that reduce their immunogenicity, such antibodies are being characterized in collaboration with the Children's Hospital. However, prenatal gene therapy may be more promising than any postnatal treatment, since the immaturity of the foetal immune system is likely to 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-knockout mouse model to explore the feasibility of this approach using adeno-associated virus (AAV) vectors. We constructed a number of vectors carrying factor IX cDNA and are currently evaluating these vectors on normal and factor IX-deficient mice by different modes of prenatal and postnatal application. We investigate the immune responses to the transgenic clotting factor, the extent and duration of therapeutic effects, and the vector distribution following prenatal application and particular attention to the possibility of inadvertent germ line transmission **(Dipl.-Biol. C. Mühle, M. Jakob, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider).**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. C. Coutelle, Imperial College School of Medicine, London, England
Prof. E. L. Saenko, American Red Cross Holland Laboratory, Rockville, USA
Prof. G. Meneguzzi, INSERM U385, Nizza, Frankreich
Prof. E. Biessen, Gorlaeus Laboratories, University of Leiden, Niederlande
Dr. A. M. Douar, Genethon II, Evry, Frankreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. von der Mark, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider
BMBF, IZKF, Teilprojekt D3: Induktion der Knorpelregeneration und der Chondrogenese aus mesenchymalen Stammzellen durch Gentransfer

PM:	2002: 108.690 €	2003: 130.230 €
SM:	17.900 €	20.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Schneider
DFG, Schn569/3-1, „Evaluierung einer pränatalen Gentherapiestrategie für die Behandlung des Morbus Herlitz" (gemeinsames Projekt mit der Klinik für Kinder und Jugendliche)

PM:	2002: 9.000 €	2003: 62.000 €
SM:	3.500 €	12.500 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. H. Schneider, Prof. Dr. R. Repp
Staedtler-Stiftung, „Bestimmung des Risikos unbeabsichtigter Keimbahnveränderungen bei prä- und postnatalem Gentransfer mit Adenovirus-assoziierten Viren" (gemeinsames Projekt mit der Klinik für Kinder und Jugendliche)

PM:	2002: 19.000 €	2003: 19.000 €
SM:	5.850 €	5.850 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. J. Park, Priv.-Doz. Dr. H. Schneider, Dr. J. Riess, Prof. Dr. J. Wiltfang, Prof. Dr. F. W. Neukam
ELAN-Fond, FKZ:01.04.12.1, „Induktion ektoper Knochenbildung aus Knochenmarks-stammzellen mit Hilfe eines adenoviralen Vektors" (gemeinsames Projekt mit der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie)

PM:	2002: 11.000 €
SM:	5.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. H. Schneider, Priv.-Doz. Dr. J. Klinge
Wyeth Pharma GmbH, Kooperationsvertrag, „Charakterisierung von Gerinnungsfaktor-inaktivierenden Antikörpern bei Hämophilie-Patienten" (gemeinsames Projekt mit der Klinik für Kinder und Jugendliche)

PM:	2002: 45.000 €	2003: 45.000 €
SM:	15.000 €	15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Schneider
IEB-DEBRA, IEB 11/2001: Hautersatz bei junktionaler Epidermolysis bullosa (gemeinsames Projekt mit der Klinik für Kinder und Jugendliche)

SM:	2002: 3.900 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schneider H, Mühle C, Douar AM, Waddington S, Jiang QJ, von der Mark K, Coutelle C, Rascher W (2002) Sustained delivery of therapeutic concentrations of human clotting factor IX: a comparison of adenoviral and AAV vectors administered *in utero*. J Gene Med 4: 46-53

David A, Cook T, Waddington S, Peebles D, Nivsarkar M, Knapton H, Miah M, Dahse T, Noakes D, Schneider H, Rodeck C, Coutelle C, Themis M (2003) Ultrasound-guided percutaneous delivery of adenoviral vectors carrying ß-galactosidase and human factor IX genes to early gestation fetal sheep *in utero*. Hum Gene Ther 14: 353-364

Gelse K, von der Mark K, Aigner T, Park J, Schneider H (2003) Articular cartilage repair by gene therapy using growth factor-producing mesenchymal cells. Arthr Rheumat 48: 430-441

Gelse K, von der Mark K, Schneider H (2003) Cartilage regeneration by gene therapy. Curr Gene Ther 3: 305-317

Park J, Ries J, Gelse K, Kloss F, von der Mark K, Wiltfang J, Neukam FW, Schneider H (2003) Bone regeneration in critical size defects by cell-mediated BMP-2 gene transfer – a comparison of adenoviral vectors and liposomes. Gene Ther 10: 1089-1098

Waddington SN, Buckley S, Nivsarkar M, Jezzard S, Schneider H, Dahse T, Kemball-Cook G, Miah M, Tucker N, Dallman MJ, Themis M, Coutelle C (2003) *In utero* transfer of the human factor IX gene to fetal mice induces postnatal tolerance of the human clotting factor. Blood 101: 1359-1366

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 6121.018 €2003: 1.046.476 €

(z.T. gemeinsame Projekte mit der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche sowie der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie)

Andere Drittmitel

2002: 74.669 € 2003: 98.094 €

Dissertationen / Doctorate theses

Baik Dr. rer. nat. Jeong-mi: Die Rolle des Typ X Kollagens in der Calcifizierung und endochrondralen Ossifizierung des hypertrophen Knorpels (2002)

Jiang Dr. med. Qiu-Jie: Treatment of patients with Herlitz junctional epidermolysis bullosa with artificial skin bioequivalents (2002)

Krüger Dr. rer. nat. Bettina: Differenzierungssignale in Endothelzellen (2002)

Söder Dr. med. Stephan: Rekombinante Expression von humanem Kollagen IV in eukaryonten Zellen (2002)

Wagner Dr. med. Klaus: Rekombinante Produktion, Aufreinigung und biochemische Charakterisierung verschiedener Typ X Kollagenvarianten (2002)

Gebhard Dr. rer. nat. Sonja: Regulation der Transkription des humanen Typ X Kollagen Gens (2003)

Gelse Dr. med. Kolja: Behandlung von Knorpelschäden mit gentechnisch modifizierten Zellen (2003)

Jost Dr. med. Philipp J.: Modifikation nicht-viraler Vektoren mit einem neuen Peptid für den gezielten Gentransfer in humane Bronchialepithelzellen (2003)

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

Prof. Dr. Klaus von der Mark
Advisory Board of of the Finnish Academy of Sciences
Advisory Board of the Max-Planck-Institute of Vascular Biology Münster
International Society of Matrix Biology
Deutsche Gesellschaft für Bindegewebsforschung
Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie
Editorial Board: Experimental Cell Research:
Editorial Board: J. Cell. Biochemistry
Editorial Board: J. Histochemistry
Editorial Board: Matrix Biology

Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl
International Society of Matrix Biology
Ges. für Bindegewebsforschung

Priv.-Doz. Dr. H. Schneider
European Society of Gene Therapy
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Gentherapie
Ärztlicher Beirat der Interessengemeinschaft der Epidermolysis bullosa (DEBRA eV)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. H. Schneider, Förderpreis der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) (2002)

S. Gebhard, Posterpreis, FECTS Meeting, Brighton, England (2002)

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)

Chair of Experimental Medicine II (Molecular Oncology)

Glückstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29110
Fax: ++49 (0)09131 / 85-29111
E-Mail: jbehrens@molmed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Jürgen Behrens
Tel.: ++49 (0)9131/85-29109
Fax: ++49 (0)09131/85-29111
E-Mail: jbehrens@molmed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Jürgen Behrens *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. rer. nat.	jbehrens@molmed.uni-erlangen.de	-29109
Claudia Mierke	Dr. rer. nat.	cmierke@molmed.uni-erlangen.de	-29114
Martin Reichel	Dr. rer. nat.	mreichel@molmed.uni-erlangen.de	-29112
Martin Sachs	Dr. rer. nat.	msachs@molmed.uni-erlangen.de	-29112
Jean Schneikert	Dr. rer. nat.	jschneik@molmed.uni-erlangen.de	-29114
Bernhard Mayr	Dr. med.	bmayr@molmed.uni-erlangen.de	-29121

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

Unser Ziel ist es, molekulare Mechanismen der Tumorentstehung und –progression durch zell- und molekularbiologische Verfahren zu untersuchen, um dadurch neue Wege für die Diagnose, Prognosestellung und Therapie aufzuweisen.

Our goal is to unravel the mechanisms of tumor development and progression using cell and molecular biological methods in order to find clues for novel diagnostical, prognostical and therapeutical options.

1. Molekulare Onkologie des Wnt-Signalwegs

Der Wnt Signalweg reguliert verschiedene Prozesse während der Embryonalentwicklung und kann zur Tumorentstehung führen. Wnts sind sezernierte Glykoproteine und binden an „seven-transmembrane-span" Rezeptoren der Frizzled-Familie. Intrazellulär blockiert die Wnt Signalkaskade den Abbau von β-Catenin in Proteasomen und bewirkt dadurch die Anreicherung von β-Catenin im Zytoplasma. In den vergangenen Jahren haben wir zwei Hauptschritte im Wnt Signalweg aufgeklärt. Zum einen konnten wir zeigen, dass β-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 β-Catenin in Proteasomen induziert und damit den Wnt-Weg inhibiert. Conductin bindet gleichzeitig an β-Catenin, die Serin/Threonin Kinase GSK3β und an den Tumorsuppressor APC (adenomatöse Polyposis Coli). In diesem Komplex phosphoryliert GSK3β β-Catenin, was zur Ubiquitinylierung und zum darauf folgenden Abbau von β-Catenin in Proteasomen führt. Das Wnt Signal inhibiert die GSK3β im Conductin-Komplex und führt somit zur Stabilisierung von β-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 β-Catenin Abbaus zusammenbringen. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC oder der Serin/Threonin Phosphorylierungsstellen im β-Catenin selber zur Stabilisierung von β-Catenin und lösen dadurch ein konstitutives Signal im Zellkern aus. Solche β-Catenin Mutationen finden sich in einer Vielzahl anderer Tumorarten (Lebertumore, Hauttumore), so dass die aberrante Aktivierung des Wnt Signalwegs ein Hauptmechanismen der onkogenen Transformation in verschiedenen Tumorarten darstellt.

Studien zur Rolle of Conductin und APC im Wnt Signalweg
Wir haben einen monoklonalen Antikörper gegen Conductin hergestellt, um die Expression von Conductin in humanen Tumorzellinien und -geweben durch Western blotting zu analysieren. Wir fanden hohe Expression in Kolonkarzinomen, Hepatoblastomen und Lungenkarzinomen, die eine TCF/β-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 Zellinien 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 Heterozygosität Dünndarmtumore entwickeln, konnte gleichfalls ein Hochregulieren von Conductin bereits in frühen adenomatösen Stadien beobachtet werden. Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse, dass Conductin selbst ein Zielgen des Wnt-Signalwegs ist, welches offenbar als Teil eines negativen Rückkopplungsmechanismus durch TCF/β-Catenin Komplexe hoch reguliert wird. Durch diesen Mechanismus kann eine Feinabstimmung des Wnt-Signals erfolgen. Gegenwärtig untersuchen wir die Auswirkungen dieses Rückkopplungsmechanismus auf die Expression von Wnt Zielgenen und die Transformation von Zellen, indem wir die Conductin-Expression durch RNAi ausschalten **(Dr. M. Reichel)**. Ausserdem haben wir gefunden, dass Conductin während der Mitose an der Spindel lokalisiert ist und den Mitose-„Spindle-checkpoint" inhibiert. Dadurch kommt es zur Fehlverteilung von Chromosomen während der Mitose, so dass die erhöhte Conductinexpression in Tumoren zur chromosomalen Instabilität führt **(Dipl.-Biol. M. Hadjihannas, M. Brückner)**. Zur Untersuchung der zellulären Rolle von APC haben wir dessen Expression mittels RNAi ausgeschaltet. Es zeigt sich interessanterweise, dass dadurch die Zellproliferation inhibiert wird und eine Verzögerung in der S-Phase des Zellzyklus auftritt **(Dr. J. Schneikert)**. Darüberhinaus haben wir neue Interaktionspartner von APC durch Hefe 2 Hybrid-Screens gesucht. Wir fanden, dass verschiedene PDZ Domänenproteine an den C-terminus von APC binden (wie z.B. TIP-1) und dass ein neuer membranlokalisierter Faktor mit den Armadillo-Repeats von APC integriert **(Dipl.-Biol. E. Krieghoff, Dipl.-Biol. A. Grohmann)**.

Molecular oncology of the Wnt signal transduction pathway

Wnt signaling regulates various developmental processes and can lead to cancer formation. Wnts are secreted glycoproteins that bind to frizzled seven-transmembrane span receptors. Intracellularly, the Wnt signaling cascade blocks degradation of β-catenin in proteasomes and thereby leads to accumulation of β-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 β-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 β-catenin and thereby inhibits Wnt signaling.
Conductin and its relative axin act as scaffolding components that simultaneously bind to β-catenin, the serine/thre-

onine kinase GSK3β, and the tumor suppressor gene product APC (adenomatous polyposis coli). In this complex GSK3β phosphorylates β-catenin at serine and threonine residues, which leads to ubiquitination and subsequent degradation of β-catenin in proteasomes. It is suggested that conductin controls Wnt signaling by assembling the essential components of the β-catenin degradation pathway. In colorectal tumors that express wild-type APC and in other tumor types (hepatoblastoma, prostate cancer, skin tumors) mutations of β-catenin have been observed that delete the serine/threonine target residues of GSK3β and lead to stabilisation of β-catenin. Thus, aberrant activation of the Wnt signaling pathway is considered a major oncogenic mechanism for many tumor types.

Studies to the role of conductin and APC in Wnt signaling
We have raised a monoclonal antiboy 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/β-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 (e.g. by treatment of cells with 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 β-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.

Currently we are analyzing the functional consequences of the conductin feedback on the expression of Wnt target genes and on transformation by knock-down of conductin using RNAi technology (**Dr. M. Reichel**). In addition, we found recently that conductin is upregulated during mitosis and is localized at the mitotic spindle. Conductin compromises the mitotic spindle check point and leads to defects in chromosome segregation at mitosis which could be the basis for chromosomal instability in colon cancer (**Dipl.-Biol. M. Hadjihannas, M. Brückner**). To analyze the cellular role of APC we have performed a knock-down of its expression using RNAi. Interestingly this led to inhibition of cell proliferation and caused a delay of S-phase progression (**Dr. J. Schneikert**). We have also found new interaction partner of APC using the yeast 2-hybrid system. We found several PDZ domain proteins, such as TIP-1, that bind to the C-terminus of APC, and a novel plasma membrane-associated protein that interacts with the armadillo repeats of APC (**Dipl.-Biol. E. Krieghoff, Dipl.-Biol. A. Grohmann**).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Professor H. Clevers, University Utrecht, Niederlande

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Behrens
DFG, SFB 473, Teilprojekt C9, „Regulation der β-Catenin-vermittelten Transkription durch Conductin, APC und den SWI/SNF Komplex"
Laufzeit: bis 31.12.2003

PM:	2002: 81.600 €	2003: 84.000 €
SM:	26.588 €	26.588 €

DFG, „In vivo Analyse dynamischer Protein-Interkationen und – Wanderung im CREB und Wnt-Signaltransduktionsweg durch fluoreszenzmikroskopische FRET und FRAP-Analyse"
SM: 2003: 12.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Huelsken J, and Behrens J (2002). The Wnt signalling pathway. J Cell Sci 115: 3977-3978

Lustig B, Jerchow B, Sachs M, Weiler S, Pietsch T, Karsten U, van de Wetering M, Clevers H, Schlag PM, Birchmeier W, Behrens J (2002). Negative feedback loop of Wnt signaling through upregulation of conductin/axin2 in colorectal and liver tumors. Mol Cell Biol 22: 1184-1193

Martin B, Schneider R, Janetzky S, Waibler Z, Pandur P, Kuhl M, Behrens J, von der Mark K, Starzinski-Powitz A, Wixler V (2002). The LIM-only protein FHL2 interacts with beta-catenin and promotes differentiation of mouse myoblasts. J Cell Biol 159: 113-122

Schwarz-Romond T, Asbrand C, Bakkers J, Kuhl M, Schaeffer HJ, Huelsken J, Behrens J, Hammerschmidt M, Birchmeier W (2002). The ankyrin repeat protein Diversin recruits Casein kinase Iepsilon to the beta-catenin degradation complex and acts in both canonical Wnt and Wnt/JNK signaling. Genes Dev 16: 2073-2084

Lustig B, Behrens J (2003). The Wnt signaling pathway and its role in tumor development. J Cancer Res Clin Oncol 129: 199-221

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 Zelljunktionen und den Erhalt der epithelialen Polarität. Wir haben früher 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 weiter Regulatoren der E-Cadherin Expression zu finden, haben wir Hefe 2-hybrid Analysen mit snail und slug als Köder durchgeführt. Die gefundenen Interaktoren werden gegenwärtig in funktionellen Assays weiter charakterisiert (**Dipl.-Biol. 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 fibrob-

lastoide L-Zellinien etabliert, die induzierbar E-Cadherin exprimieren (**Dipl.-Biol. F. Kuphal, Prof. Dr. 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 mittels DNA Mikroarrays Gene zu identifizieren, die differentiell in E-Cadherin exprimierenden und nicht exprimierenden Zellen transkribiert sind.

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 in earlier work 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 have performed yeast two hybrid screens with snail or slug as baits. The new interacting proteins that we found are currently analysed further using functional assays (**Dipl.-Biol. 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 (**Dipl.-Biol. F. Kuphal, Prof. Dr. 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 using Affymetrix DNA Microarrays.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fujita Y, Krause G, Scheffner M, Zechner D, Leddy HE, Behrens J, Sommer T, Birchmeier W (2002). Hakai, a c-Cbl-like protein, ubiquitinates and induces endocytosis of the E-cadherin complex. Nat Cell Biol 4: 222-231

Conway M, Cursiefen C, Behrens J, Naumann GO, Holbach LM (2003). Biomolecular markers of malignancy in human uveal melanoma: the role of the cadherin-catenin complex and gene expression profiling. Ophthalmologica 217: 68-75

Oesterreich S, Deng W, Jiang S, Cui X, Ivanova M, Schiff R, Kang K, Hadsell DL, Behrens J, Lee AV (2003). Estrogen-mediated down-regulation of E-cadherin in breast cancer cells. Cancer Res 63: 5203-5208

3. Molekulare Determinanten der Tumormetastasierung

Ein wichtiger Schritt bei der Metastasierung ist die Extravasation von Tumorzellen aus Blut-und Lymphgefässen im Zielorgan. Dieser Prozess ist bisher molekular noch wenig verstanden. Wir haben ein Zellkultursystem etabliert, um die Interaktion der Tumorzellen mit Endothelzellen und die transendotheliale Migration in vitro zu analysieren. Dazu wurden humane Nabelschnurendothelzellen auf Kollagengelen bis zur Konfluenz kultiviert und dann mit verschiedenen Tumorzellinien kokultiviert. Die Transmigration der Tumorzellen wurde mikroskopisch durch Nachweis von invasiven Tumorzellen im Kollagengel verfolgt. Auf Grund dieser Untersuchungen können wir drei Klassen von Tumorzellinien unterscheiden: I) solche, die an das Endothel adhärieren und transmigrieren, II) solche, die zwar adhärieren, aber nicht transmigrieren, und III) Zellen, die weder adhärieren noch transmigrieren. Mit Hilfe dieses Modells untersuchen wir unter anderem, welche Adhäsionsmoleküle an der Transmigration beteiligt sind. Dazu haben wir einen Katalog der exprimierten Adhäsionsrezeptoren erstellt und begonnen deren Rolle durch blockierende Antikörper und cDNA Transfektion zu analysieren. Wir konnten zeigen, dass transmigrierende Zellen durchweg eine hohe Expression des Integrins beta3 aufweisen, welches in den anderen Zellen fehlte. Blockierende Antikörper gegen den alphaV beta3 Integrinkomplex reduzieren die Transmigration. Gegenwärtig werden stabile Transfektanten des beta3 Integrins in den nicht-transmigrierenden Zellen hergestellt, um festzustellen, ob die exogene Expression dieses Integrins ausreicht, um die Wanderung der Tumorzellen durch das Endothel zu fördern (**Dipl.-Biol. K. Bauer**). Weiterhin haben wird wir die in den Endothelzellen durch Tumorzellen ausgelösten Veränderungen der Genexpression mittels DNA Microarrays bestimmt (**Dr. C. Mierke, S. Schneider**). Auffälligerweise wurden dadurch zahlreiche Interferon-abhängige Gene induziert. Da die Tumorzellen selbst kein Interferon produzieren und auch durch die Tumorzellen keine Interferonproduktion in den Endothelzellen induziert wurde, nehmen wir an, dass andere Mechanismen, z.B. die Kontaktbildung zwischen Tumorzellen und Endothelzellen selbst, ausreichen, um eine Interferonantwort auszulösen. Die zugrundeliegenden Mechanismen werden gegenwärtig untersucht.

Molecular determinants of tumor metastasis

An important step in metastasis formation is the extravasation of tumor cells from blood or lymph vessels. Little is known of the molecular basis of extravasation. 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 in vitro. 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) cells that adhere to the endothelium and transmigrate, II) cells that adhere to the endothelium but do not transmigrate, and III) cells that neither adhere nor transmigrate. Using this model, we could define a catalogue of adhesion receptors present on the invasive vs non invasive tumor cells using DNA microarrays, and we are analyzing their function by treatment of invasive tumor cells with anti-adhesive antibodies and by transfection of non invasive tumor cells with candidate cell adhesion receptors. We found that the beta3 integrin is highly expressed in most of the transmigrating tumor cell lines but is absent in the other cell lines. Blocking antibodies against beta3 integrin significantly inhibit transmigration. We are currently establishing transfectants of non-migrating cell lines expressing exogenous beta3 integrin to determine as to whether the presence of bet3 integrin suffices to promote transendothelial migration (**Dipl.-Biol. K. Bauer**). We have also analyzed the effects of tumor-endothelial cell interaction on the gene expression pattern in endothelial cells using DNA microarrays (**Dr. C. Mierke, S. Schneider**). Interestingly, we found that many interferon-induced genes are upregulated in endothelial cells upon contact with tumor cells. Since neither the tumor cells nor the endothelial cells express interferons we assume that other mechanisms, possibly based on direct tumor-endothelium interactions, are responsible for the observed effects.

4. Funktionelle Genomik von Kolon- und Nierenzellkarzinomen

In diesen 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 Genomforschungsnetzwerks (NGFN) 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 Klink am Waldkrankenhaus Erlangen in unserer Gruppe durchgeführt (**Priv.-Doz. 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. Insbesondere haben wir einen sezernierten Faktor entdeckt, der in Nierenzellkarzinomen erhöht exprimiert wird und in vitro in Endothelzellen die Kapillarbildung auslöst, d.h. möglicherweise angiogene Aktivität besitzt. Dieser Faktor scheint durch Hypoxie, bzw. den Transkriptionsfaktor HIF (hypoxia inducible factor) induziert zu werden. Da Nierenzellkarzinome durch konstitutive HIF-Aktivität verbunden mit verstärkter Kapillarisierung gekennzeichnet sind, gehen wir davon aus, dass unser Faktor eine wichtige Rolle bei der Tumorangiogenese spielt (**Dipl.-Biol. I. Wacker, Dr. M. Sachs, Prof. Dr. J. Behrens**).

Functional genomics of colon and kidney carcinomas

These projects deal 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 (**Priv.-Doz. 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. In particular we have identified a secreted factor that is overexpressed in renal cell carcinomas and promotes formation of endothelial capillaries in vitro, i.e. might have angiogenic activity. In addition the factor is induced by hypoxia and by the HIF (hypoxia inducible factor) transcription factor. As renal cell carcinomas are characterized by constitutive HIF activity and extensive formation of blood vessels, we assume that this factor plays an important role in tumor angiogenesis (**Dipl.-Biol. I. Wacker, Dr. M. Sachs, Prof. Dr. J. Behrens**).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Steffi Oesterreich, MD Anderson Cancer Research Center, Houston, Texas, USA

Finanzierung / Funding

DFG, „Globale Genexpressionsanalyse beim klarzelligen Nierenzellkarziom durch DNA-Microarrays"
PM: 2003: 26.000 €
SM: 23.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Behrens
BMBF, Nationales Genomforschungsnetz- Genomnetz Krebs, Standort Erlangen, FKZ 01GS102 und 01GS0152, Teilprojekt 1
Laufzeit: 01.06.2001 - 31.05.2004
PM: 2002: 96.953 € 2003: 98.407 €
SM: 41.108 € 42.130 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Behrens
BMBF, Nationales Genomforschungsnetz- Genomnetz Krebs, Standort Erlangen, FKZ 01GS102 und 01GS0152, Central Facility 2
Laufzeit: 01.06.2001 - 31.05.2004

PM:	2002: 96.953 €	2003: 98.407 €
SM:	38.142 €	41.721 €

Mildred-Scheel-Stiftung

PM:	2003: 50.400 €
SM:	25.000 €

Marohn-Stiftung

PM:	2002: 3.000 €	2003: 3.000 €
SM:	9.040 €	3.386 €

Bayer

SM:	2002: 7.200 €

Leukemia and Lymphoma Society – Stipendium Dr. Bernhard Mayr

PM:	2003: 31.648 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brabant G, Nave H, Mayr B, Behrend M, Van Harmelen V, Arner P (2002). Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. J Clin Endocrinol Metab 87: 3966-3970

König M, Reichel M, Marschalek R, Haas OA, Strehl S (2002). A highly specific and sensitive fluorescence in situ hybridization assay for the detection of t(4;11)(q21;q23) and concurrent submicroscopic deletions in acute leukaemias. British Journal of Haematology 116(4): 758-64

Kurz SM, Diebold SS, Hieronymusm T, Gust TC, Bartunek P, Sachs M, Birchmeier W, Zenke M (2002). The impact of c-met/scatter factor on dendritic cell migration. Eur J Immunol 32: 1832-1838

Swiercz JM, Kuner R, Behrens J, Offermanns S (2002). Plexin-B1 directly interacts with PDZ-RhoGEF/LARG to regulate RhoA and growth cone morphology. Neuron 35: 51-63

Zor T, Mayr BM, Dyson HJ, Montminy MR, Wright PE (2002). Roles of phosphorylation and helix propensity in the binding of the KIX domain of CBP by constitutive (c-Myb) and inducible (CREB) activators. J Biol Chem 277: 42241-42248

Langer T, Metzler M, Reinhardt D, Viehmann S, Borkhardt A, Reichel M, Stanulla M, Schrappe M, Creutzig U, Ritter J, Leis T, Jacobs U, Harbott J, Beck JD, Rascher W, Repp R (2003). Analysis of t(9;11) chromosomal breakpoint sequences in childhood acute leukemia: almost identical MLL breakpoints in therapy-related AML after treatment without etoposides. Genes Chromosomes & Cancer 36(4): 393-401

Anhang / Appendix

Drittmittel

2002: 412.344 €2003: 566.187 €

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

Prof. Dr. 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"
Koordinator Mildred-Scheel Schwerpunktprogramm „Zelladhäsion, Migration und Invasion: Molekulare Grundlagen und Klinische Bedeutung bei Tumorprogression und Metastasierung" (zusammen mit Prof. Dr. Walter Birchmeier, Berlin)
Koordinator Nationales Genomforschungsnetz, Standort Erlangen (zusammen mit Prof. Dr. Thomas Kirchner, Pathologie)

Institut für Biomedizin des Alterns
Lehrstuhl für Innere Medizin V (Gerontologie)

Institute of Biomedicine of Aging
Chair of Medicine V (Gerontology)

Heimerichstraße 58, 90419 Nürnberg
Tel.: ++49 (0)911 / 30005-0
Fax: ++49 (0)911 / 30005-25
E-Mail: sieber@klinikum-nuernberg.de

Medizinische Klinik 2, Klinikum Nürnberg Nord
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 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	Telefon
Sieber, Cornel	Prof. Dr. med.	sieber@klinikum-nuernberg.de	0911/398 2435
Vorstand des Institutes / Head of the Institute			
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
- Angiogenese im Alter
- Veränderungen der (postprandialen) splanchnischen Durchblutung im Alter
- Qualitätssicherung und Erfolgsparameter geriatrischer Behandlung
- Ernährung und Gastroenterologie im Alter
- Neue Forschungsschwerpunkte durch Lehrstuhlwechsel

Research Focus

- Clinical pharmacology and adverse drug effects in old age
- Clinical toxicology in old age
- Changes of biochemical data in old age
- Metabolism and nutrition in old age
- Angiogenesis and Aging
- Increased resistance (pulsatility index) in the splachnic area in the oldest old patients
- Quality assurance and outcome parameters for geriatric treatment
- Nutrition and Gastroenterology in old age

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 (Schwerpunkt Innere Medizin / Geriatrie mit Stationen in den Klinika Nord und Süd) mit einer toxikologisch-internistischen Intensivstation im Klinikum Nürnberg Nord
- Geriatrische Tagesklinik der Medizinischen Klinik 2 (ltd. Arzt: Dr. J. Trögner)
- Giftinformationszentrale der Medizinischen Klinik 2 (ltd. Arzt: Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg)

Vorwort

Seit Juli 2002 finden am Institut für Biomedizin des Alterns umfangreiche Umbauarbeiten statt. Zusätzlich wurde im Mai 2003 ein Teil der Med. Klinik 2 vom Klinikum Nord in das Klinikum Süd verlagert. Diese baulichen und organisatorischen Veränderungen führten zwangsläufig zu massiven Einschränkungen der wissenschaftlichen Arbeit.

Preface

Due to the complete renovation of the Institute for Biomedicine of Aging (since July 2002 until now) and due to the shift of a part of the 2nd Department of Internal Medicine from the northern to the southern area of the Klinikum Nürnberg, a massive restriction of the scientific work was inevitable.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Sieber
Dr. h.c. Theo Schöller-Stiftung, Alterszentrum des Klinikums Nürnberg
PM/SM: 2002: 500.000 € 2003: 500.000 €

1. Klinische Pharmakologie und Arzneimittelnebenwirkungen im Alter

Die Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie und Arzneimittelnebenwirkungen im Alter unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg** (Klinische Forschung und Pharmakokinetik/-dynamik) und **Dr. rer. nat. W. 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.

Poststationäre Verschreibung und Ab-/Umsetzung von Medikamenten bei älteren Patienten in der ambulanten ärztlichen Behandlung
(**Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, E. Onay** und **Prof. Dr. C. Sieber**). In vielen Fällen werden nach der Entlassung von Patienten die im Arztbrief verordneten Medikamente abgesetzt oder umgesetzt. In Zusammenarbeit mit dem ärztlichen Praxisnetz Nürnberg Nord wurden die Gründe für die Veränderung der Medikation erfragt und untersucht, welche Medikamente besonders häufig betroffen sind. Stand des Forschungsprojekts: Datenerhebung abgeschlossen, zur Zt. Auswertung.

Klinische Pharmakokinetik und –dynamik von Celecoxib bei älteren und hochbetagten Patienten
(**Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, K. Häfner** und **Prof. Dr. C. Sieber** in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. B. Hinz vom Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der FAU). Bisher existieren kaum Daten zur Pharmakokinetik und –dynamik von Celecoxib (nichtsteroidales Analgetikum / Antiphlogistikum vom Typ Cyclooxygenasehemmer) bei älteren (65<=80 Jahre) und vor allem bei hochbetagten Patienten (>80 Jahre). Dies gilt in verstärktem Maße für die Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik und –dynamik (kinetic-/dynamic modeling). Dynamische Parameter sind u.a. Blutdruck, Herz- und Nierenfunktion. Single-centre, controlled open labeled phase I study. Stand des Forschungsprojekts: z. Zt. Datenerhebung und Blutabnahmen bei älteren und hochbetagten Probanden.

Polymorphismen von P-Glykoprotein und erhöhte Digitoxin-Plasmaspiegel
(**Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, B. Amschler** und **S. Wicklein** in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. Fromm vom Lehrstuhl Klinische Pharmakologie und Toxikologie der FAU). P-Glykoproteine werden durch MDR1 (multiple drug resistance gene) exprimiert und unterliegen einem gene-tischen Polymorphismus. P-Glykoproteine dienen in der Niere als Transport-Proteine für Pharmaka, in der intestinalen Mucosa dagegen haben sie eine Barriere-Funktion gegen die Absorption bestimmter Pharmaka („Efflux-Funktion"). Chinidin erhöht die Plasmaspiegel von Digoxin und erniedrigt die (überwiegend renale) Clearance von Digoxin. Diese gesicherte klinische Interaktion konnte bisher nicht befriedigend erklärt werden, bis man entdeckte, dass P-Glykoproteine die intestinale Resorption von Digoxin hemmen und die renale Digoxin-Elimination beschleunigen. Chinidin hemmt diese Funktion der P-Glykoproteine. Auch für die Pharmakokinetik von Digitoxin spielen die P-Glykoproteine (und deren genetischer Polymorphismus) eine wichtige Rolle. Da zahlreiche geriatrische Patienten erhöhte Digitoxin-Plasmaspiegel aufweisen, wird in einer Studie mit diesen Patienten untersucht, inwieweit der individuelle Genotyp (bzw. die individuelle Exprimierung von P-Glykoprotein) und/oder das Lebensalter das Auftreten von erhöhten Digitoxin-Spiegeln beeinflussen.

Altersassoziierte Veränderungen in Glycoproteinen (Dr. W. Rieck). Als Träger biologischer Informationen stehen die Glycoproteine immer mehr im Mittelpunkt von Forschungsaktivitäten. So treten sie z.B. nicht nur als Transportproteine, Enzyme, Gerinnungsfaktoren und Antikörper in Erscheinung, sondern auch als Inhibitoren. Insbesondere die Phänomene der zellulären Erkennung bringt man immer mehr mit den an z.B. Asparagin gebundenen Oligosacchariden (N-Glycanen) in Verbindung. Die Oligosaccharid-Seitenkette zeigt eine große Variationsbreite in der Art der Substitution am Core-Pentasaccharid, in den terminalen Zuckern und im Verzweigungsgrad (Mikroheterogenität der Glycoproteine). Ziel unserer Studie ist es, an einem ausgewählten Human-Serum-Glycoprotein die Isoformen dieses Glycoproteins analytisch-chemisch zu untersuchen und deren mengenmäßiges Auftreten in Rlation zu einer chronischen Intoxikation zu setzen.

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. W. Mühlberg** (clinical research and pharmacokinetics/ -dynamics) and **Dr. W. Rieck** (pharmacological analytics) resulted from a research project sponsored by a grant from the Stiftung Volkswagenwerk.

Drug prescription in hospitalized elderly patients and the change of therapy after demission

General practitioners and other physicians frequently change the drug therapy of patients after their demission from hospital. We therefore investigated the reasons for these changes of therapy.

Clinical pharmacokinetics and –dynamics of celecoxib in elderly and oldest old patients

To our knowledge there are few studies assessing the pharmacokinetics of celecoxib in the elderly and none in elderly subjects with multiple diseases. As drugs from this substance class are frequently prescribed to elderly patients, especially to patients who are suffering from more than just arthritic diseases, this study will be conducted in order to determine pharmacokinetic data and also selected pharmacodynamic parameters of celecoxib in multimorbid elderly patients. Single-centre, controlled open labeled phase I study.

Elevated plasma levels of digitoxin and polymorphism of P-glycoprotein in elderly patients

The human multidrug resistance 1 (MDR1) gene product P-glycoprotein is ex-pressed in intestinal epithelial cells, where it constitutes a barrier against different drugs. Inhibition of P-glycoprotein-mediated digoxin elimination plays an important role in the the increase of plasma digoxin concentration occurring with quinidine coadministration. In addition, several mutations were found in the MDR1 gene. Subjects homozygous for the so-called C3435T mutation have low intestinal P-glycoprotein levels and high plasma concentrations after oral digoxin. In vitro studies have shown that digitoxin is also a substrate of P-glycoprotein. Since numerous geriatric patients have elevated (toxic) digitoxin levels, a study is performed to investigate whether the individual genotype and/or age has an influence on the occurrence of toxic digitoxin levels.

Age and Glycoproteins

As carrier of biological informations the glycoproteins are more and more in the center of interest of research work. They have not only function as transport proteins, enzyms, coagulation factors and antibodies but also as inhibitors. Particulary phenomens of cell recognition are more and more associated with for instance asparagin bound oligosaccharides (N-glycanes). The oligosaccharide side chain shows a great variability of substitutions at core pentasaccharide, at terminal sacchararide and in brenching degree. This variability in synthesis caused the so called microheterogenity of glycoproteins. Object our study is the analysis of isoforms of a glycoprotein in one selected human serum glycoprotein and to bing the quantitativ result in relation to a chronical intoxication.

Finanzierung / Funding

Monika und Dieter Bouhon Stiftung, „Polymorphismen von P-Glykoprotein und erhöhte Digitoxin-Plasmaspiegel"
PM/SM: ges: 15.000 €

Fa. Pfizer, „Klinische Pharmakokinetik und –dynamik von Celecoxib bei älteren und hochbetagten Patienten"

2. Klinische Toxikologie im Alter

Die Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie im Alter unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg** (Giftinformationszentrale) und **Dr. H.-J. Heppner** (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. Eine prospektive kontrollierte Studie (**Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, T. Tomaschautzky, Prof. Dr. C. Sieber**) befasste sich mit Vergiftungsverläufen bei älteren Menschen im Rahmen der Beratungstätigkeit der Giftinformationszentrale. Hierbei wurden mit Hilfe eines "follow up" die Vergiftungen älterer Menschen

mit entsprechenden Vergiftungen jüngerer Patienten verglichen. Hintergrund sind neun Todesfälle von älteren dementen Patienten, welche in geschlossenen Einrichtungen (Krankenhäuser, Pflegeheime) konzentrierte Desinfektionsmittel geschluckt hatten (Angaben des Bundesamtes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, BgVV). Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie waren: 1. Ältere Patienten mussten nach einer akuten Intoxikation signifikant länger auf der Intensivstation bleiben und zeigten einen komplikationsreicheren Verlauf. 2. Diese alternsabhängigen Unterschiede waren aber nur bei Vergiftungen mit Hypnosedativa nachzuweisen, nicht bei anderen Vergiftungen, z.B. auch nicht bei einer Alkoholvergiftung. 3. Wenn ein älterer Patient mit einer intensivmedizinpflichtigen akuten Vergiftung die ersten 24 Stunden überlebt, ist seine Prognose quoad vitam trotzdem gut.

Clinical Toxicology in old age

The research focus Clinical Toxicology in old age under supervision of **Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg** (Poison Control Center) and **Dr. H.-J. Heppner** (Toxicological Intensive Care Unit) developed after the expansion of the poison control center (funding by the Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit 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 Nuremberg. 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. We therefore planned to investigate the influence of (old) age upon acute poisoning with regard to complication rates, length of stay at the ICU, involved toxin(s), clinical course, and outcome in a prospective controlled study from 2000 to 2002 (**Priv.-Doz. Dr. med. W. Mühlberg, T. Tomaschautzky und Prof. Dr. C. Sieber**). The incidence of telephone calls to the Poison Information Center Nuremberg involving elderly patients were determined. The specific aim was to delineate differences in types of poisonings and subsequent complications and outcomes in persons below and above the age of 65 years. The key findings of the present study were threefold: First, an increased morbidity and mortality in patients over 65 years was only observed for hypnosedatives. Second, complications were significantly more often seen with a delayed onset in patients > 65 years. Third, despite of these findings, if the elderly patients survive the first 24 hours after admission, their prognosis is good encompassing a higher complication rate necessitating prolonged ICU treatment.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv-Doz. Dr. W. Mühlberg
Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz
PM/ SM: 2002: 25.000 € 2003: 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv-Doz. Dr. W. Mühlberg
Dr. Hans und Dr. Elisabeth Birkner – Stiftung, Grant für die Teilnahme am Fifth Advanced Postgraduate Course of the European Academy for Medicine of Aging at Sion
PM/ SM: 2002: 3.150 € 2003: 3.150 €

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, Dr. G. Weidemann, Priv.-Doz. Dr. H. W. Stedtfeld, Dr. Judit Domokos**). 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.

Einfluß des Cortisolspiegels auf die Immunabwehr im Alter (Priv.-Doz Dr. W. Mühlberg, M. Durmaz, Dr. H.-H. Koch, Dr. H. Lux, Prof. Dr. C. Sieber). Diese Studie soll untersuchen, ob erhöhte Cortisolspiegel im Alter zu einer Immunsuppression führen. Untersucht werden drei Gruppen von Patienten über 75 Jahre, jeweils mit den Diagnosen Herzinsuffizienz NYHA II-IV, Pneumonie und Patienten ohne akute Erkrankung. Neben dem basalen Cortisolspiegel werden weitere die Immunabwehr charakterisierende Laborparameter bestimmt. Am nächsten Tag wird der basale Cortisolspiegel nach einem Dexamethason-Hemmtest erneut gemessen. Erhöhte Cortisolspiegel im Alter wurden bereits mehrfach nachgewiesen, jedoch wurde bis jetzt noch nicht untersucht, ob diese erhöhten Spiegel supprimierbar sind. Falls ja, könnten sich neue Therapieansätze ergeben.

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. G. Weidemann, Priv.-Doz. Dr. H. W. Stedtfeld**). In 1999 the biochemical data of patients admitted to a medical department or to a department of emergency surgery 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 emergency surgery 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 department of emergency surgery. Low total protein count may be a biochemical marker of an increased injury risk in old and very old patients.

Cortisol levels and immune function in old age
The aim of this study is to investigate the interaction between elevated cortisol serum concentrations and immune function in old age. Patients (>75 years) are divided in three groups: group 1 with heart failure NYHA II-IV, group 2 with pneumonia, and group 3 without any acute disease. Basal serum cortisol concentrations and other parameters of immune function are determined. 24 hours later, dexamethasone suppressed basal cortisol concentrations are measured again. Increased cortisol serum concentrations in old age were found in many studies, however, little is known about cortisol suppression by dexamethasone in elderly multimorbide patients.

4. Stoffwechsel und Ernährung im Alter

Manche Alternsprozesse können auf eine Unausgewogenheit zwischen antioxidativer Abwehr und dem Angriff durch radikalische Molekülspezies - mit der Folge der Zunahme altersassoziierter Schädigung biologischer Strukturen - zurückgeführt werden. Unklar ist dabei die Rolle der Plasmalogene. Diese ubiquitär in Plasma-Lipoproteinen und Zellmembranen mit 5-20 % Anteil der Gesamtphospholipide auftretenden Enoletherlipide können als endogene Antioxidantien betrachtet werden. Der Plasmalogenanteil nimmt in verschiedenen Geweben mit zunehmendem Alter ab. Eigene Untersuchungen zur Abgrenzung von Alternseffekten vom Einfluss unterschiedlicher Störungen im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel auf die Serum-Plasmalogenspiegel zeigten die höchsten Anteile dieses lipophilen Antioxidans bei den Kontrollpersonen, wobei die Meßwerte auf Gesamtphospholipide normiert wurden. Niedrige Plasmalogenspiegel waren hauptsächlich mit hohen Triglyzeridwerten assoziiert, was auf eine erhöhtes Risiko oxidativer Belastung bei diesen Personen deutet. Bei Krankheitsprozessen die bekanntermaßen mit erhöhter Lipidperoxidation einhergehen, wie z.B. bei Urämie, sollten die Plasmalogenspiegel erniedrigt sein. In Zusammenarbeit mit Nephrologen und Dermatologen in Zwickau haben wir das Fettsäuremuster der Serum Phospholipide von Patienten unter Dauerdialyse untersucht und mit Kontrollen altersabhängig verglichen. Dabei wurden auch die Plasmalogenphospholipide in Form der Fettaldehydderivate gaschromatographisch erfasst. Trotz höherer Cholinphospholipidwerte der Patienten war bei diesen der Plasmalogenanteil verringert, was auf eine erhöhte oxidative Belastung der urämischen Patienten unter Dauerdialyse deutet. In weiterführenden Arbeiten sollen weitere Risikogruppen untersucht werden. Projektleiter: **Dr. rer. nat. T. Brosche,** Mitarbeiter: **Dr. H.-J. Heppner, Dr. H. Eicher.**

Metabolism and nutrition in old age

Some aging processes are considered as associated with an imbalance between antioxidative defence and detrimental radical attack, leading to accumulating impairment of biological structures. How plasmalogens might be involved into these processes is not clear. Plasmalogen phospholipids are found ubiquitously in plasma lipoproteins and cell membranes, amounting to 5-20% of total phospholipids. These enol ether lipids can act as endogenous lipophilic antioxidants. A decrease of the plasmalogen portions was observed in different tissues with increasing donor age. 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 phospholipids. Subjects with elevated serum triglycerides had the lowest plasmalogen values, indicating an increased risk of oxidative burden. In pathologies that are known to be associated with enhanced lipid oxidation, as eg. uraemia, decreased levels of plasmalogens are to be expected. In cooperation with nephrologists and dermatologists at Zwickau 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. Principal investigator: **Dr. rer. nat. T. Brosche,** Collaborators: **Dr. H.-J. Heppner, Dr. H. Eicher.**

5. Angiogenese und Altern

Die Angiogenese spielt eine zentrale Rolle bei pathologischen Prozessen, wie Wundheilung, Entstehung und Wachstum von Tumoren und ebenso bei kardiovasculären Erkrankungen. Die Angiogenese ist ein morphogenetischer Prozess, der bei der Reparatur und Umgestaltung von Geweben diese mit Gefäßen ausstattet. Der Alterungsprozess ist begleitet von einer Abnahme der Fähigkeit auf physiologischen und pathologischen Stress zu antworten, wie z. B. bei der Reparatur von Gewebe nach einer Verletzung. Die Bildung von neuen Gefäßen aus dem bestehenden Gefäßsystem ist im Alter beeinträchtigt. Die Angiogenese beinhaltet Vorgänge wie die Endothelzellproliferation, die Migration von Zellen, die Biosynthese verschiedener Faktoren und die Kontraktion von Gewebsbestandteilen. Auch spielen Wachstumsfaktoren eine wichtige Rolle in der Gefäßneubildung. Aber bis jetzt sind die Mechanismen, wie der Alterungsprozess die Fähigkeit zur Gefäßneubildung über die gesamte Lebensspanne eines Tieres beeinflusst, noch nicht bis ins Detail geklärt. In Zusammenarbeit mit einer Basler Arbeitsgruppe verwendeten wir eine Versuchsanordnung die es ermöglicht, die Unterschiede im Angiogenese-Potential verschieden alter Ratten (12, 15, 18, 21 und 24 Monate) zu verfolgen. Teflonringe wurden in speziell zugeschnittene Beutel aus Polyesternetz gesteckt und diese mit einer einzigen Wundnaht geschlossen. Dieses Angiogenese-Modell wurde zwischen zwei mesenteriale Schichten in 12, 15, 18, 21 und 24 Monate alten Ratten implantiert. Nach 16 Tagen wurden die Ratten getötet, die Implantate entfernt, fixiert und in Parafin eingebettet. Mittels Morphometrie wird die Anzahl der in die Implantate eingewachsenen Gefäße quantifiziert. Die Fläche des Gewebes, welches sich im Teflonring gebildet hat, wird am histologischen Schnitt gemessen. Die Ergebnisse der verschiedenen Altersgruppen werden miteinander verglichen und statistische Analysen mit dem Ziel durchgeführt, (a) das Ausmaß der Neovascularisation innerhalb einer Altersgruppe, (b), die Anzahl der Gefäße im Vergleich zwischen den verschiedenen Altersgruppen und (c) die Größe und den Umfang der Gefäße in den Proben verschiedener Altergruppen zu bestimmen. Um die Hintergründe der im Alter verzögerten Angiogenese zu untersuchen werden Serienschnitte immunhistochemisch gegen Marker für Proliferation und Apoptose gefärbt und quantifiziert. Außerdem werden Serienschnitte mit Marker der Angiogenese und Vasculogenese untersucht, um Unterschiede in der Gefäßstruktur und/oder der Expression von gefäßrelevanten Genen darzustellen. Projektleiterin: **Dr. rer. nat. B. Fischer,** in Zusammenarbeit mit Dr. Michael M. Stumm, Zentrum für Lehre und Forschung, Universitätsklinik Basel.

Angiogenesis and Aging

Angiogenesis plays an important role in wound healing, in growth and promoting metastases of cancers, and in various cardiovascular diseases. It is a morphogenetic process that provides a vascular supply in tissue remodelling and repair. Aging is accompanied by decreased responses to physiological and pathological stresses, such as tissue repair after injury. Angiogenesis, the formation of new vessels from existing vasculature, is impaired in aging. Endothelial cell proliferation, cell migration, biosynthesis of different factors and contraction are required for angiogenesis. Also growth factors play a major role in the mechanisms of angiogenesis. But up to now it is unknown how aging affects exactly the angiogenic potential over the whole lifespan in an animal. In cooperation with a working group in Basel we used an experiment that allows to follow up the differences in angiogenic potential over time in differently aged rats (12, 15, 18, 21 and 24 months). In our experiment Teflon rings were inserted into custom tailored polyester mesh bags that were closed with a single knot suture. This angiogenesis model was implanted between two mesenteric leaflets in rats aged 12, 15, 18, 21, and 24 months. After 16 days implants were removed, fixed and paraffin embedded. Quantitation of vessels ingrown into the implants is calculated using a morphometry. Area of tissue ingrown into the Teflon rings is measured at histological section. Results of different age groups will be compared and statistical analysis will be performed aiming to compare (a) the amount of neovascularization in one age group of experiment (b) the amount of vessels in the different age groups (c) the size and perimeter of vessels in the different age groups. Furthermore we will investigate markers of cell proliferation and apoptosis by means of immunhistochemistry to analyse the background of impaired angiogenesis. Additionally we will study different markers of angiogenesis and vascularization to research differences in structure of vessels and/or expression of vascular relevant genes.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Michael M. Stumm, Department of Research, University Hospital, Basel, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kiefer FN, Misteli H, Kalak N, Tschudin K, Fingerle J, Van der Kooij M, Stumm M, Sumanovski LT, Sieber CC, Battegay EJ (2002) Inhibition of NO biosynthesis, but not elevated blood pressure, reduces angiogenesis in rat models of secondary hypertension. Blood Press 11(2): 116-24

Stumm MM, D'Orazio D, Sumanovski LT, Martin PY, Reichen J, Sieber CC (2002) Endothelial, but not the inducible, nitric oxide synthase is detectable in normal and portal hypertensive rats. Liver 22(6): 441-50

6. Veränderungen der splanchnischen Durchblutung im Alter

Zunahme des Pulsatility Index (PI) als Zeichen der Resistenzerhöhung im Splanchnicus- Stromgebiet bei hochbetagten Patienten (>85 Jahre). Ziel dieser Studie war, alternsbedingte Veränderungen im mesenterialen und portalvenösen Blutfluss zu untersuchen. Verschiedene splanchnische und kardiovaskuläre Parameter wie Blutdruck und Cardiac Output wurden gleichzeitig gemessen. In dieser Arbeit wurden Probanden mit einer großen Altersspanne und erstmalig auch über 85- jährige Patienten berücksichtigt.
Design: Parameter der A. mesenterica superior (Gefäßdurchmesser, systolische Spitzengeschwindigkeit, endiastolische Geschwindigkeit, Volumenfluss) und Parameter der V. portae (Gefäßdurchmesser, mittlere portalvenöse Geschwindigkeit, Volumenfluss) wurden bei 88 nüchternen Probanden im Alter von 21 bis 96 Jahren mittels Duplex-Sonographie bestimmt (General Electrics, Vivid 3). Ausgeschlossen waren Patienten mit manifester Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und mit Mesenterialstenose. Resultate: Der Pulsatility Index (PI) korrelierte positiv mit dem Alter (r = 0,290; p = 0.043; n = 50). Bei den über 85-jährigen stieg der PI signifikant an im Vergleich zu jüngeren Kontrollpersonen (p = 0.006) an. Alle anderen bestimmten Parameter korrelierten nicht signifikant mit dem Alter. Konklusion: Der Anstieg des PI bei über 85-jährigen zeigt einen Anstieg des vaskulären Widerstands im splanchnischen Gefäßgebiet, da der PI sensitiv für Resistenzänderungen der kleineren arteriellen Gefäße ist. Da Pulsdruck und die Rigidität der Arterien mit zunehmenden Alter steigen, könnte diese Studie einen Zusammenhang zwischen systemischer und splanchnischer Zirkulation aufzeigen. Der PI im Splanchnikus-Gebiet scheint bei den über 85- jährigen sprunghaft anzusteigen. Projektleiter: **Prof. Dr. C. Sieber**, Mitarbeiter: **S. Wicklein, Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Dr. B. Richter.**

Increased resistance (pulsatility index) in the splachnic area in the oldest old patients

The aim of this study was to evaluate age-related changes in mesenteric artery and portal vein blood flow. Various splanchnic and cardiovascular parameters such as blood pressure and cardiac output were simultaneously examined. Studies were performed over a wide age-range and for the first time in >85 years old patients. Design: Superior mesenteric artery parameters (diameter, peak systolic velocity, endiastolic velocity, pulsatility and resistance indices, volume flow) and portal vein parameters (diameter, portal vein velocity, volume flow) were measured by duplex ultrasound (General Electrics, Vivid 3) in 88 fasting subjects aged from 21 to 96 years. Excluded were patients with severe heart failure, liver cirrhosis, sepsis and those with mesenteric stenosis. Results:1. Pulsatility index (PI) was positively correlated with age (r =0,290; p = 0.043; n =50) 2. In of over 85 years old patients PI was significantly increased (p = 0.006; n = 11) as compared to younger controls. 3. The other parameters did not significantly correlate with age. Conclusion: The increase of PI in patients over 85 years represents an increase of vascular resistance in the splanchnic area, because PI is sensitive to resistance changes of small arterial vessels. As pulse pressure and arterial stiffness also increase with age this study may show a link between the systemic and splanchnic circulation. Pulsatility index in the splanchnic area (as a measure of arterial stiffness) seems to rise steeply in the oldest old patients. Principal investigator: **Prof. Dr. C. Sieber**, Collaborator: **S. Wicklein, Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg, Dr. B. Richter.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kircher P, Lang J, Blum J, Gaschen F, Doherr M, Sieber C, Gaschen L (2003) Influence of food composition on splanchnic blood flow during digestion in unsedated normal dogs: a Doppler study. Vet J 166(3): 265-72

7. Qualitätssicherung und Erfolgsparameter geriatrischer Behandlung

Die AG Qualitätssicherung und Erfolgsparameter geriatrischer Behandlung unter der Leitung von Dr. med. J. Trögner untersucht Möglichkeiten der wissenschaftlichen Evaluation der komplexen geriatrischen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der tagesklinischen Behandlung. Ein Schwerpunkt liegt in der Entwicklung und Evaluation einer standardisierten, multidisziplinären Dokumentation. Grundlage ist u. a. die Datensammlung des GiB-DAT-Projektes (Geriatrie in Bayern-Datenbank), das vom Leiter der AG in den letzten Jahren mit aufgebaut wurde. In dieser Datenbank werden Angaben zu allen Behandlungsfällen der bayerischen Geriatrie (ca. 25.000 Fälle pro Jahr, Abdeckung ca. 90% der Behandlungskapazität in Bayern) gesammelt und systematisch ausgewertet. Erste Ergebnisse wurden in Form von Vorträgen auf den Kongressen der deutschen geriatrischen Fachgesellschaften vorgestellt. Projektleiter: **Dr. J. Trögner**, Mitarbeiter: **Dr. K. Becher, Dr. S. Schlereth, Dr. A. Kaltwasser.**

Quality assurance and outcome parameters for geriatric treatment

The workgroup quality assurance and outcome parameters für geriatric treatment under supervision of **Dr. J. Trögner** investigates possibilities for documentation and scientific evaluation of the geriatric treatment, especially in geriatric day clinics. One focus is to create and evaluate a multidisziplinary approach on the basis of the 'GiB-DAT'-project, which has been initated by the supervisor of the workgroup in the past tree years. This data bank collects and analyses all treatments in geriatric hospitals in Bavaria (about 25.000 cases a year, covering round 90% of the geriatric capacity in

Bavaria). First results had been presented in form of talks during scientific meetings of the german geriatric societies.

8. Ernährung und Gastroenterologie im Alter

Die Arbeitsgruppe Ernährung und Gastroenterologie im Alter befaßt sich gegenwärtig schwerpunktmäßig mit dem Thema Malnutrition des älteren Menschen im ambulanten und stationären Bereich. Hierzu werden zwei prospektive Studien zur Erfassung von Kausalfaktoren und pathophysiologischen Mechanismen sowie zur Beurteilung von Screening-Mechanismen durchgeführt. Ferner analysiert die Arbeitsgruppe systematisch die gesamte wissenschaftliche Literatur zum Thema Gastroenterologie im Alter, um den aktuellen Wissensstand zu den einzelnen Krankheitsbildern speziell für den geriatrischen Patienten zusammenzufassen. Projektleiter: **Dr. J. Bauer**, Mitarbeiter: **S. Wicklein, C. Dragonas.**

Nutrition and Gastroenterology in old age

Research is actually focussed on malnutrition in the elderly community dwelling as well as on malnutrition in the elderly in nursing homes and in hospitals. At present two prospective studies are dealing with causes, pathophysiologic mechanisms and screening tools for malnutrition of the in hospital patient. There is also a continu ous work-up of the international scientific literature concerning gastroenterological diseases in the old and very old with the aim of establishing the most up to date and comprehensive knowledge of pathophysiologic mechanisms, diagnostic modalities and treatment options in the geriatric population. Principal investigator: **Dr. J. Bauer**, Collaborator: **S. Wicklein, C. Dragonas.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. J.-P. Michel, Hôpital de Gériatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Schweiz

Prof. A. Monsch, Prof. H. B. Stähelin, Geriatrische Klinik, Universitätskliniken Basel, Schweiz

Prof. C. Beglinger, Prof. J. Drewe, Abteilung für Gastroenterologie, Universitätskliniken Basel, Schweiz

Ausgewählte Publikationen ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Selected Publications

Brosche T, Platt D, Knopf B (2002) Decreased concentrations of serum phospholipid plasmalogens indicate oxidative burden of uraemic patients undergoing haemodialysis. Nephron Jan 90(1): 58-63

D'Orazio D, Stumm M, Sieber C (2002) Accurate gene expression measurement in formalin-fixed and paraffin-embedded tumor tissue. Am J Pathol 160(1): 383-4

Michel JP, Pils K, Sieber C (2002) Geriatrics is the youngest of the big clinical disciplines. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 57(12): M812-3

Schiedermaier P, Harrison P, Arthur M, Grandt D, Sutton R, Drewe J, Larsen F, Sieber C European Lanreotide Study Group. (2002) Effect of the somatostatin analogue lanreotide on meal-stimulated portal blood flow in patients with liver cirrhosis. Digestion 65(1): 56-60

Schoevaerdts D, Sax H, Gavazzi G, Perrenoud JJ, Michel JP, Sieber C (2002) Endocarditis in older people. Age Ageing 31(3): 219-20

Brosche T, Sieber C (2003) Biochemische und genetische Prozesse bei der Alterung - Möglichkeiten der Einflussnahme. Aktuel Ernaehr Med 28: 227-230

Dittrich R, Maltaris T, Muller A, Dragonas C, Scalera F, Beckmann MW (2003) The extracorporeal perfusion of swine uterus as an experimental model: the effect of oxytocic drugs. Horm Metab Res. 35(9): 517-22

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 35.650 € 2003: 35.650 €

Andere Drittmittel

2002: 500.000 €2003: 500.000 €

Facharztausbildungen

Dr. med. Hans-Jürgen Heppner, Innere Medizin, März 2003

Dr. med. Bernd Richter, Innere Medizin, März 2003

Dr. Sabine Schlereth, Allgemeinmedizin, November 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Domokos, Judit: Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf Laborparameter multimorbider Patienten (2003)

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

Prof. Dr. C. Sieber
Editorial Board: Geriatrie Journal
Editorial Board: Geriatrie News
Editorial Board: European Journal of Geriatrics
Editorial Board: Z Gerontol Geriatr
Editorial Board: Geriatrie Praxis (Schweiz)

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

18.-19. Juli 2003, Dr. h.c. Theo Schöller – Symposion für Altersmedizin, Nürnberg

6. – 7. November 2003, Drei-Länder-Qualitätstreffen der deutschsprachigen Giftinformationszentralen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Nürnberg

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

"Science and Sandwiches", regelmässige interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung (alle zwei Wochen) am Lehrstuhl Innere Medizin V mit externen Referenten (als Fortbildungsveranstaltung von der Bayerischen Landesärztekammer anerkannt)

Orthopädische Klinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

Orthopaedic Clinic and Outpatients Clinic
Chair of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery

Waldkrankenhaus St. Marien
Rathsberger Straße 57, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 8223-303
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

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. Rainer Schmidt
Tel.: ++49 (0)9131 / 8223-914
Fax: ++49 (0)9131 / 85-23565
E-Mail: rainer.schmidt@ortho.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Forst, Raimund *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.		-8223303
Liebig, Klaus	Prof. Dr. med.	klaus.liebig@waldkrankenhaus.de	-8223232
Forst, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	juergen.forst@ortho.med.uni-erlangen.de	-8223904
Klöckner, Constantin	Priv.-Doz. Dr. med.	constantin.kloeckner@waldkrankenhaus.de	-8223905
Pfander, David	Priv.-Doz. Dr. med.	dpfander@t-online.de	-8223909

Forschungsschwerpunkte

- Biomechanische Untersuchungen an der Wirbelsäule
- Dreidimensionale Bildgebung in der Hüftendoprothetik
- Entwicklung neuer Implantatwerkstoffe
- Computerassistierte orthopädische Chirurgie
- Neuromuskuläre Erkrankungen

Research Focus

- Biomechanical testing of the spine
- Three-dimensional imaging in total hip arthroplasty (THA)
- Development of new Implant materials
- Computer assisted orthopaedic surgery
- Neuromuscular disorders

1. Biomechanische Untersuchungen an der Wirbelsäule

Der Einfluss einer Schraube mit Gelenk (Endwirbelschraube nach Klöckner) auf die Auszugskraft am kranialen Endwirbel bei der Ventralen Derotations-Spondylodese (VDS)
Der Ausriss der kranialen Endwirbelschraube nach einer Skoliosekorrektur mit dem VDS-Instrumentarium ist eine nicht seltene Komplikation, die eine Verlängerung der Fusionsstrecke bedingt oder zumindest das Korrekturergebnis schwächt.
Bei Verwendung einer modifizierten Schraube mit Scharniergelenk (Endwirbelschraube nach Klöckner) am kranialen Ende der Korrekturstrecke wird die Form des Gewindestabs zwischen den beiden letzten Schrauben verändert. Theoretisch führt dies zu einer Reduzierung der Schraubenauszugskraft auf ein Viertel der Auszugskraft, die bei Verwendung der herkömmlichen VDS-Schraube zu erwarten ist. Experimentell wurde mit der modifizierten Schraube eine Reduzierung der Auszugskraft auf etwa die Hälfte erreicht. Bei Verwendung der Schraube mit Scharniergelenk ist eine Abnahme der Ausrisse der kranialen Endschraube zu erwarten. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. C. Klöckner.**

Eine Zange zur intraoperativen Messung der Zugkräfte im Gewindestab des VDS-Instrumentariums bei der Skoliosekorrektur
Die Ventrale Derotations-Spondylodese (VDS) gilt bei den ventralen Operationsverfahren von Skoliosen als Standard. Besonders im thorakalen Bereich mit seinen kleinen Wirbelkörpern ist die VDS mit ihren Korrekturmechanismen Kompression und Derotation ohne Alternativen. Es besteht jedoch das Problem des nicht seltenen Schraubenausrisses der VDS-Schraube vor allem am kranialen Endwirbel bei der operativen Korrektur vornehmlich von thorakalen Skoliosen. Diese Komplikation macht in der Regel eine Ausweitung der Fusion notwendig oder mindert zumindest das Korrekturergebnis. Bisher stehen für ventrale Skoliosekorrekturen keinerlei Messwerte zur Verfügung, so dass die Korrektur auch heute ausschließlich nach dem Gefühl und nach der Erfahrung des Operateurs erfolgt.
Zur Messung der Kraft im Gewindestab wurde eine Messzange konstruiert und gebaut. Sie erlaubt die Messung der axialen Zugkraft im Gewindestab während der Korrektur. Der Vorteil durch die Anwendung einer Messzange ist, dass die Gefahr eines Schraubenausrisses durch zu bestimmende Referenzwerte verringert wird. Zudem ist die Messung des viscoelastischen Verhaltens der Wirbelsäule bei der ventralen Korrektur möglich. Die Kenntnis der Korrekturkräfte trägt außerdem zum besseren biomechanischen Verständnis der Skoliosekorrektur bei. Der Patient wird durch die intraoperativen Messungen nur unwesentlich belastet. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. C. Klöckner.**

Biomechanical testing of the spine

Influence of a screw with a hinge (end vertebra screw according to Klöckner) on the pull-out force at the cranial end vertebra in ventral derotation spondylodesis (VDS)
Pull-out of the cranial end vertebra screw following a correction of a scoliosis with the VDS implant is a common complication, especially in the thoracic region. It requires an extension of the fusion length or reduces at least the outcome of the correction.
The use of a modified end vertebra screw with a hinge (end vertebra screw according to Klöckner) on the cranial end vertebra of the correction region changes the shape of the threaded rod between the last two screws. Theoretically estimated, this leads to a reduction of the pull-out force to one fourth of the value for a original VDS screw. A reduction of the mean pull-out force to approximately half the force was achieved experimentally with a modified end vertebra screw. A reduction of screw pull-out can be expected when a screw with a hinge is used for the cranial end vertebra. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. C. Klöckner.**

Instrumented forceps for measuring tensile forces in the rod of the VDS implant during correction of scoliosis
Ventral derotation spondylodesis (VDS) is the standard in ventral scoliosis surgery. Especially in the thoracic spine, there are no alternatives to VDS with compression and derotation as its correction forces. However, pull-out of the end-vertebra screw during correction of scoliosis with the VDS implant is a common complication involving particularly the cranial end vertebra screw in the thoracic region. This complication requires an extension of the fusion length or reduces at least the outcome of the correction. There are no *in vivo* data on correction forces in ventral scoliosis surgery. Thus the correction depends on the skill and experience of the surgeon.
An instrumented forceps developed and built to measure forces in the longitudinal rod allows axial tensile forces to be determined in the longitudinal rod during surgery. The instrumented forceps has the advantage of reducing the risk of screw pull-out. Furthermore, viscoelastic behavior of the spine can be measured during ventral correction. In addition, knowledge of the correction forces improves our biomechanical understanding of the spine, especially during correction of scoliosis. Intraoperative force measurement is in no way detrimental to the patient. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. C. Klöckner.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Klöckner C (2002) Die Operation der hochgradigen Spondylolisthesis und Spondyloptose. Operative Orthopädie und Traumatologie 14: 49-62

Klöckner C (2002) Surgery for severe spondylolithesis and spondyloptosis. Orthopedics and Traumatology 10: 47-59

Rohlmann A, Zander T, Fehrmann M, Klöckner C, Bergmann G (2002) Einfluss von Implantaten zum Ersatz eines Wirbelkörpers auf das mechanische Verhalten der Lendenwirbelsäule. Der Orthopäde 31: 503-507

Rohlmann A, Zander T, Fehrmann M, Klöckner C, Bergmann G (2002) Einfluß eines doppelten Zwischenwirbelkäfigs auf das mechanische Verhalten der Lendenwirbelsäule. Biomedizinische Technik 47: 24-129

Zander T, Rohlmann A, Klöckner C, Bergmann G (2002) Effect of bone graft characteristics on the mechanical behavior of the lumbar spine. Journal of Biomechanics 35: 491-497

Zander T, Rohlmann A, Klöckner C, Bergmann G (2002) Comparison of the mechanical behavior of the lumbar spine following mono- and bisegmental stabilization. Clinical Biomechanics 17: 439-445

Klöckner C, Valencia R (2003) Sagittal alignment after anterior debridement and fusion with or without additional posterior instrumentation in the treatment of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis. Spine 28: 1136-1042

Klöckner C, Rohlmann A, Bergmann G (2003) Influence of a screw with a hinge on the pull-out force of the cranial end vertebra in ventral derotation spondylodesis (VDS). Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 123: 410-413

Klöckner C, Rohlmann A, Bergmann G (2003) Instrumented forceps for measuring tensile forces in the rod of the VDS implant during correction of scoliosis. Biomedizinische Technik 48: 362-364

Zander T, Rohlmann A, Klöckner C, Bergmann G (2003) Influence of graded facetectomy and laminectomy on spinal biomechanics. European Spine Journal 12: 427-434

2. Dreidimensionale Bildgebung in der Hüftendoprothetik

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 markerbesezten 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 Dysplasiecoxarthrose.
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.

Projektleiter: **Dr. C. Hadji.**

CT-gestützte periprothetische Osteodensitometrie des Femurs 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 (CAPPA postOP, CAS Innovations AG, 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 250 untersuchte und in Nachkontrolle befindliche Patienten (250 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. R. Schmidt.**

Three-dimensional imaging in total hip arthroplasty (THA)

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 polyethelene 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. C. Hadji.**

CT-assisted periprosthetic osteodensitometry of the femoral bone 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 (CAPPA postOP, CAS Innovations AG, Erlangen) 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 250 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 cephaled to the implant (Cerafit cup). Principal Investigator: **Dr. R. Schmidt.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. med. R. P. Pitto, Dept. of Orthopaedics, University of Auckland, Neuseeland

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. med. R. Schmidt
DFG, FKZ: SCHM 1531/1-1 + 1-2 + 1-3 + 1-4

PM:	2002: 58.329 €	2003: 42.951 €
SM:	533 €	3.689 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schmidt R, Muller L, Kress A, Hirschfelder H, Aplas A, Pitto RP (2002) A computed tomography assessment of femoral and acetabular bone changes after total hip arthroplasty. Int Orthop 26: 299-302

Schmidt R, Müller L, Nowak TE, Pitto RP(2003) Clinical outcome and periprosthetic bone remodelling of an uncemented femoral component with taper design. Int Orthop 27: 204-207

3. Entwicklung neuer Implantatwerkstoffe

Jeder Implantatwerkstoff, der für den künstlichen Gelenkersatz verwendet wird, unterliegt einem gewissen Verschleiß. Die gebildeten Verschleißpartikel führen im Organismus zu einer Kaskade von Entzündungsreaktionen Zell- oder Zytokin- vermittelt. Gegenstand dieses Projektes ist es, einen Implantatwerkstoff zu entwickeln, der ein Minimum an Materialverschleiß aufweist und bestmögliche biomechanische Eigenschaften bietet. Projektleiter: **Dr. R. Schmidt.**

Development of new Implant materials

Every material used for orthopaedic joint replacement underlies a certain amount of wear. Wear debries may lead to an inflammatory reaction of the organism caused by a cell- and cytocine mediated cascade. The aim of this project is to develop new materials for orthopaedic implants with low wear and improved biomachanical properties. Principal Investigator: **Dr. R. Schmidt.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Schmidt
Landesgewerbeanstalt Innovationsberatungsstelle Norbayern, Leitprojekte Medizintechnik, FKZ: 18.07.2002 – TP85e/01-IB/k-1143

PM:	2002: 28.078 €	2003: 12.197 €
SM:	225 €	16.070 €

4. Computerassistierte orthopädische Chirurgie

Computerassistierte Chirurgie des Hüftgelenkes

Ziel dieser Untersuchungen ist und war 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 Navigationssystems 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. R. Schmidt**

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 accuray of the system with integrated modules. The sytem 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. R. Schmidt.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Schmidt
Landesgewerbeanstalt Innovationsberatungsstelle Norbayern, Leitprojekte Medizintechnik, FKZ: 15.05.2001 – TP83/01-IB/k-908

PM:	2002: 10.292 €	2003: 15.050 €
SM:	8.127 €	8.045 €

5. 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: **Priv.-Doz. Dr. J. Forst.**

Neuromuscular disorders

Orthopaedic managment 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 diesease. 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: **Priv.-Doz. Dr. J. Forst.**

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 105.420 € 2003: 98.002 €

Facharztausbildungen

Dr. med. A. Ingenhorst, Orthopädie, 2002
Dr. med. J. Kühle, Orthopädie, 2002
Dr. med. D. Pfander, Orthopädie, 2002
Dr. med. F. Rössler, Orthopädie, 2002
Dr. med. O. Schmid, Orthopädie, 2002
Dr. med. R. Schmidt, Orthopädie, 2002
Dr. med. D. Schwämmlein, Orthopädie, 2002

Dissertationen / Doctorate theses

Kindler Peter: Reaktionen des Organismus auf Verschleißpartikel unterschiedlicher Implantatwerkstoffe des Hüft- und Kniegelenkersatzes – Literaturübersicht

Schikora Nils: Autologer Knochenersatz und Pfannendachschale mit Haken bei schwerer Dysplasiecoxarthrose – Eine klinische und röntgenstereometrische Studie

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 Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)
Editorial Board: Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery
Wissenschaftlichen Beirates: Medizinisch-Orthopädische Technik
Verantwortlicher des Heftes 1/2000 "Biomaterialien" der Zeitschrift "Medizinisch-Orthopädische Technik"

Dr. med. R. Schmidt, Dr. med. L. Müller, A. Kress, T. E. Nowak
Associate members SICOT - International (Sociéte´ Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie)

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

3. Fortbildungsveranstaltung 10/2002: „Aus der Klinik für die Praxis – Aktuelles aus Diagnostik und Therapie" Orthopädische Klinik mit Poliklinik in Kooperation mit dem BVO

4. Fortbildungsveranstaltung 10/2003: „Aus der Klinik für die Praxis – Aktuelles aus Diagnostik und Therapie" Orthopädische Klinik mit Poliklinik in Kooperation mit dem BVO

Repetitorium Orthopaedicum Banz 28.07.-02.08.2002, Akademie deutscher Orthopäden

Repetitorium Orthopaedicum Banz 02.06.-06.06.2003, Akademie deutscher Orthopäden

Technische Orthopädie – Fuß und Bein im Alter, ISPO Tagung 05.04.-07.04.2002, Garmisch-Partenkirchen

Technische Orthopädie – Kinder und Jugendliche, ISPO Tagung 09.05.-11.05.2003, Garmisch-Partenkirchen

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Analysis-Kit für Radiostereometrie (RSA Biomedical)

Analysis-Kit CAPPA postOP für die Computertomographie gestützte Osteodensitometrie (CAS Innovations AG)

Servohydraulische Prüfmaschine (Instron)

Navigationssystem Hüfte (CAS Innovations AG)

Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

Division of Orthopaedic Rheumatology

Waldkrankenhaus St. Marien
Rathsberger Straße 57, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 822-3305
Fax: ++49 (0)9131 / 822-3340
http://www.orthop-rheum.med.uni-erlangen.de
email: sekretariat@ortho-rheuma.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Bernd Swoboda
Tel.: ++49 (0)9131 / 822-3305
Fax: ++49 (0)9131 / 822-3340
email: bernd.swoboda@ortho-rheuma.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Swoboda, Bernd	Prof. Dr. med.	bernd.swoboda@ortho-rheuma.med.uni-erlangen.de	- 822-3305
Leiter der Abteilung seit 01.04.2002 / Head of the Division since April 1st, 2002			
Weseloh, Gerd	Prof. Dr. med.		- 822-3305
Leiter der Abteilung bis 31.03.2002 / Head of the Division until March 31st, 2002			
Pullig, Oliver	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	oliver.pullig@ortho-rheuma.med.uni-erlangen.de	- 853-4100

Forschungsschwerpunkte

- Charakterisierung und Erfassung der humanen Arthrose
  - auf molekularer und zellulärer Ebene
  - histomorphometrisch
  - durch bildgebende Verfahren (Kernspintomographie, Computertomographie- epidemiologisch/klinisch
- Orthopädieschuhtechnische Versorgung des Rheumafußes
- Evaluation der arthroskopischen Synovektomie und/oder Radiosynoviorthese am Kniegelenk bei chronischer Polyarthritis und pigmentierter villonodulärer Synovitis
- Verbesserung der Versorgung Rheumakranker durch interdisziplinäre Versorgungsstrukturen (Rheumazentrum Erlangen)
- Langzeitergebnisse endoprothetischer Operationen bei entzündlich- und degenerativ-rheumatischen Erkrankungen unter Berücksichtigung computer-assistierter Verfahren
- Rehabilitationsforschung - Zusammenarbeit mit der Rheumaklinik Bad Füssing und Fachklinik Herzogenaurach

Research Focus

- characterization and diagnosis of human osteoarthritis
  - molecular and cellular mechanisms
  - histomorphometric criteria of osteoarthritis
  - magnetic resonance imaging and computed tomography
  - epidemiological/clinical features of osteoarthritis
- pedorthotics for the treatment of rheumatoid foot deformities
- 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)
- long-term results after joint replacements in degenerative and inflammatory joint diseases using computer-assisted techniques
- rehabilitation research - in cooperation with the Rheumaklinik Bad Füssing und 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: **Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Pullig, Prof. Dr. med. B. Swoboda**.
Mitarbeiter: **Dr. rer. nat. C. Grimmer, Dr. rer. nat. A. Schulte, M. Ebitsch, S. Metzger, H. Rohrmüller.**

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 knowledge of the basic pathomechanisms 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 Investigator: **Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Pullig, Prof. Dr. med. B. Swoboda**.
Collaborator:**Dr. rer. nat. C. Grimmer, Dr. rer. nat. A. Schulte, M. Ebitsch, S. Metzger, H. Rohrmüller.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. S.-M. Käkönen PhD, University of Turku, Finnland

Prof. Dr. T. Kirsch, PhD, Department of Orthopaedics, Musculoskeletal Research Laboratories, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Pullig, Prof. Dr. B. Swoboda
DFG, FKZ: PU 114/4-1-3, „Bedeutung von Matrilin-1, -2, -3, -4 für die humane Arthrose. Expressionsverhalten im arthrotischen Gelenkknorpel - Matrilin-3 Expression und Regulation in der humanen Arthrose"
Laufzeit: 01.07.2000 – 31.05.2004

PM:	2002: 32.000 €	2003: 60.000 €
SM:	17.000 €	17.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Pullig
BMBF, FKZ: 0311577, „Phänotypische Charakterisierung von in vivo hergestelltem 3-dimensionalen Knorpelgewebe"
Laufzeit: 01.10.2001 - 31.09.2004
PM: 2002: 56.000 € 2003: 56.000 €
SM: 18.000 € 18.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. B. Swoboda, Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Pullig
IZKF, Teilprojekt D1, „Druckbelastung und Arthrose - Drucksensitive Regulation der Genexpression"
Laufzeit: 01.10.2001 - 30.09.2004
PM: 2002: 30.000 € 2003: 30.000 €
SM: 20.000 € 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Pullig, Prof. Dr. B. Swoboda
Kooperationsstudie mit Beteiligung der Altana Pharma AG, Konstanz, „Immunhistologischer Nachweis der induzierbaren NO-Synthase im Gelenkknorpel"
Laufzeit: 01.06.2002 – 31.12.2003
SM: 2002: 2.000 € 2003: 8.500 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. B. Swoboda, Priv.-Doz. Dr. rer. nat. O. Pullig
IZKF, Sachzuwendung Kraftmessdose
SM: 2002: 6.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Pullig O, Weseloh G, Klatt AR, Wagener R, Swoboda B (2002) Matrilin-3 in human articular cartilage: increased expression in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 10: 253-263

Swoboda B, Weseloh G (2002) Neue Aspekte zur Arthroseforschung. Z Rheumatol 61: 227-228

Pullig O (2003) Zell- und molekularbiologische Grundlagen der humanen Arthrose. Akt Rheumatol 6: 289-334

2. Die Bedeutung von VEGF und HIF 1a in der humanen Arthrose

Die Osteoarthrose, die mit Abstand häufigste Gelenkerkrankung, ist vor allem durch eine zunehmende Knorpeldestruktion gekennzeichnet, deren multifaktorielle Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. VEGF-A und seine Rezeptoren-1 (Flt-1) und –2 (KDR) werden im gesunden und arthrotischen Gelenkknorpel synthetisiert. Im arthrotischen Gelenkknorpel nimmt die Rezeptorbindung an KDR signifikant zu. VEGF-A inhibiert die mRNA Expression von Typ II Kollagen und Aggrekan in artikulären Chondrozyten *in vitro*. Die Synthese des VEGF-A wird durch mechanische Zugbelastungen, IL-1b und Hypoxie signifikant stimuliert. Alle drei genannten Faktoren sind an der Pathogenese des arthrotischen Knorpelschadens beteiligt. In epiphysären Chondrozyten konnten wir zeigen, dass es durch funktionelle Inaktivierung des Transkriptionsfaktors „Hypoxia-inducible-factor-1a" mittels Cre/loxP-Strategie zum Verlust des durch Hypoxie induzierten Anstiegs der VEGF-A Synthese kommt. Offensichtlich ist HIF-1 der entscheidende Transkriptionsfaktor in der Regulation der Genexpression des VEGF-A und ganz entscheidend an der Energiegewinnung beteiligt. HIF-1a wird offensichtlich im Verlauf des Arthroseprozesses stabilisiert, was zur gesteigerten Expression von HIF-1 Zielgenen führt. Ziel ist es die Rolle von Hypoxie, HIF-1 und dem Mediator VEGF in der Pathogenese des arthrotischen Knorpelschadens aufzuklären. Projektleiter: **Dr. D. Pfander, Prof. Dr. B. Swoboda.** Mitarbeiter: **M. Gesslein, M. Rothe.**

VEGF and HIF 1a in human osteoarthritis

Osteoarthritis, the most common joint disease, is characterized by a progressive damage of the articular cartilage. The multifactor pathogenesis of OA is under further investigation. VEGF-A and VEGF-receptors -1 (Flt-1) and –2 (KDR) are synthesized by human normal and osteoarthritic chondrocytes. In OA cartilage VEGF-A binding to its receptor KDR is significantly increased. VEGF-A inhibits mRNA expression of type II collagen and aggrecan by articular chondrocytes *in vitro*. VEGF-A synthesis is significantly induced by mechanical stretching, IL-1b and low oxygen tensions. These three factors are considered to be centrally involved in the pathogenesis of OA. In epiphyseal chondrocytes, with cre/lox-P mediated deletion of hypoxia-inducible-factor-1 (HIF-1a), we found, that functional inactivation of the transcription factors leads to a complete loss of the hypoxia induced increase in VEGF-A synthesis. HIF-1a seems to be the critical factor in the regulation of VEGF-A gene expression and energy synthesis by epiphyseal chondrocytes. HIF-1a is stabilized during OA progression, leading to an increased gene expression of HIF-1 target genes. The aim of this research project is to characterize the functions of hypoxia, HIF-1 and VEGF in the pathogenesis of cartilage degradation. Principal Investigator: **Dr. D. Pfander, Prof. Dr. B. Swoboda.** Collaborator: **M. Gesslein, M. Rothe.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. T. Kirsch, PhD, Department of Orthopaedics, Musculoskeletal Research Laboratories, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

Prof. Dr. Randell Johnson, MD, Division of Cell Biology, UCSD, San Diego, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. D. Pfander, Prof. Dr. B. Swoboda
DFG, FKZ: PF 383/ 1-1 und 1-2, "Zellproliferation und Apoptose im humanen osteoarthrotischen Gelenkknorpel"
Laufzeit: 01.7.1999 - 30.6.2002
PM: 2002: 27.000 €
SM: 13.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. D. Pfander
IZKF, Teilprojekt D5, "Expression von VEGF im humanen Gelenkknorpel: Einfluss auf den Knorpelstoffwechsel und Bedeutung in der humanen Arthrose"
Laufzeit: 1.10.2002 - 30.9.2004
PM: 2002: 9.000 € 2003: 31.000 €
SM: 4.000 € 15.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kirsch T, Wang W, Pfander D (2003). Functional differences between growth plate apoptotic bodies and matrix vesicles. J Bone Miner Res 18: 1872-1881

Pfander D, Cramer T, Schipani E, Johnson RS (2003). HIF-1alpha controls extracellular matrix synthesis by epiphyseal chondrocytes. J Cell Sci 116: 1819-1826

3. Histomorphometrische und biochemische Validierung des kernspintomographischen Signalverhaltens hyalinen Gelenkknorpels bei degenerativen und entzündlichen Gelenkerkrankungen

Die Knorpeldestruktion im Rahmen entzündlicher und degenerativer Gelenkerkrankungen ist gekennzeichnet durch den kontinuierlichen Verlust der Knorpelmatrix. Frühe Stadien der Knorpeldegradation sind gekennzeichnet durch vermehrten Wassergehalt sowie einer Abnahme des Proteoglykangehalts. Durch parallel stattfindende knorpelkatabole und –anabole Prozesse wandelt sich das Spektrum der Makromoleküle innerhalb der zellulären Matrix in Abhängigkeit vom Stadium der Knorpelschädigung.
Zur nichtinvasiven Darstellung hyalinen Gelenkknorpels hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) etabliert. Allerdings ist bislang eine Validierung des Signalverhaltens hyalinen Knorpels im MRT nicht erfolgt.
Ziel der Studie ist es, eine Validierung des MRT zur Darstellung verschiedener Stadien der Knorpeldegradation zu erreichen. Zu diesem Zweck werden MRT-Untersuchungen an Patienten durchgeführt, bei denen die Indikation zur Implantation einer Knie-Totalendoprothese gestellt wurde. Ferner werden an intraoperativ gewonnenen Knorpel-Knochenresektaten MRT- und CT-Messungen durchgeführt. Anschließend erfolgen an diesen Resektaten biochemische und histomorphometrische Analysen zur Knorpel- und Knochenbeschaffenheit.
Projektleiter: **Dr. H.-D. Carl, Prof. Dr. B. Swoboda.**

Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Human Articular Cartilage: Validation by histomorphometry and biochemistry

The process of cartilage degradation in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) is characterized by continuous loss of cartilage matrix. The imbalance between anabolic and catabolic pathways leads to a metaboilc activation of chondrocytes and changes of he matrix composition. Early stages show an increasing water content and a decrease of proteoglycans.
MRI has been used in several studies to visualize human articular cartilage. However, this method has to date not been validated fully for the qualitative assessment of human articular cartilage. For this study, various MRI sequences are applied in patients prior to total knee arthroplasty. Intraoperatively, fragments containing bone and articular cartilage are gained, investigated by MRI and computed tomography and finally analyzed by histomorphometry and different biochemical procedures.
Principal Investigator: **Dr. H.-D. Carl, Prof. Dr. B. Swoboda.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Phillip Lang, M. D., M. B. A., Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Bosten, M.A., USA

4. Pedographie als Instrument zur Qualitätssicherung der Einlagenversorgung beim rheumatischen Fuß

Bei Rheumatoider Arthritis (RA) kommt es in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer bei nahezu allen Betroffenen zu pathologischen Veränderungen der Füße. Orthopädische Einlagen werden zur Prophylaxe rheumatischer Fußdeformitäten eingesetzt, wobei bislang kaum Studien zur Qualitätskontrolle der Einlagenversorgung publiziert wurden. Ziel einer prospektiven Studie ist es, die Pedographie als ein Instrument zur Qualitätskontrolle für die Einlagenversorgung beim rheumatischen Fuß zu etablieren. Zu diesem erfolgt derzeit bei 20 Patienten mit rheumatischer Fußdeformität eine klinische, radiologische und pedobarographische Datenerhebung. Vorläufige Ergebnisse dieser Studie zeigen eine signifikante Verbesserung klinischer Parameter durch adäquate Einlagenversorgung, die Auswertung der pedobarographischen Daten erfolgt derzeit.
Projektleiter: **Dr. H.-D. Carl, Prof. Dr. B. Swoboda.**

Pedography as an instrument for the quality control of insoles used in the treatment of rheumatoid foot disorders.

In rheumatoid arthritis, the forefoot is affected in up to 100 percent of patients. Although insoles are frequently used to treat rheumatoid forefoot disorders, there is a lack of evidence-based studies dealing with the quality control in pedorthotics. We are currently conducting several studies using a computer-based system for plantar pressure measurement. In prospective studies, the effectiveness of insoles in patients with rheumatoid forefoot disorders is investigated by assessing clinical, radiological and pedographic data with a 6 month follow-up. Preliminary data display a significant improve in all clinical parameters assessed, pedographic data is being analysed.
Principal Investigator: **Dr. H.-D. Carl, Prof. Dr. B. Swoboda.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. H.-D. Carl, Prof. Dr. B. Swoboda
Projektförderung durch die Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren in der DGRh

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Baer W, Schaller P, Carl HD (2002) Spongy hydroxylapatite in hand surgery – a five year follow up. J Hand Surg 27B;1: 101-103

5. Arthroskopische Synovektomie

Im Rahmen dieses klinisch orientierten Projektes wurden zwei Multicenterstudien über arthroskopische Synovektomien und/oder Radiosynoviorthesen am Kniegelenk bei chronischer Polyarthritis 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. S. Klug, Dr. H.-D. Carl.**

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 Investigator: **Dr. S. Klug, Dr. H.-D. Carl**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kaufmann J, Mueller A, Voigt A, Carl HD, Gursche A, Zacher J, Stein G, Hein G (2003) Hydroxypyridinium collagen crosslinks in serum, urine, synovial fluid and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. Rheumatology 42: 314-320

6. Weitere Projekte

Verbesserung der Versorgung Rheumakranker durch interdisziplinäre Versorgungsstrukturen (Rheumazentrum Erlangen)

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Swoboda (Sprecher des Rheumazentrums Erlangen)
Arbeitsgemeinschaft Kooperativer Regionaler Rheumazentren, Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin
Laufzeit: seit 1993
PM: 2002: 5.500 € 2003: 5.500 €

Pharmakologische Studien

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Swoboda
Novartis AG, Einwöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy Parallelgruppen-Studie mit wiederholter Einnahme zum Vergleich der analgetischen Wirksamkeit und Sicherheit von COX189 in zwei Dosierungen von 200 mg und 400 mg 1 x täglich, Celecoxib 200 mg 2 x täglich und Placebo bei der Behandlung von Kniegelenksarthrose
Laufzeit: 01.09.2002 – 31.12.2002
SM: 2002: 4.800 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Swoboda
Merkle GmbH/Parexel GmbH, Sicherheit und Wirksamkeit von 200mg ML3000 zweimal täglich im Vergleich zu Celecoxib 200mg einmal täglich bei Patienten mit Osteoarthrose des Knies. Eine 12wöchige randomisierte, prospektive, doppelblinde Parallelstudie
Laufzeit: 01.03.2002 – 31.07.2002
SM: 2002: 1.600 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Swoboda
Merkle Gmbh/Quintiles GmbH, Wirksamkeit und Verträglichkeit von 200mg ML3000 zur zweimal täglichen Einnahme im Vergleich zu Placebo und 200mg Celecoxib zur einmal täglichen Einnahme bei Patienten mit Knie- und Hüftarthrose. Eine randomisierte, prospektive doppelblinde Studie in parallelen Gruppen über 12 Wochen
Laufzeit: 01.01.2003 – 30.04.2004
SM: 2002: 35.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Swoboda
GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo- und verumkontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase II in parallelen Gruppen zur Sicherheit und Wirksamkeit von GW406381 über 42 Tage bei Patienten mit Osteoarthrose des Kniegelenkes
Laufzeit: 01.09.2003 – 31.03.2004
SM: 2003: 14.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Swoboda
in Kooperation mit der Firma Depuy GmbH, Evaluation von Software- und Hardware-Produkten zur Planung und Navigation von Knieendoprothesen
Laufzeit: seit Juli 2000 bis auf weiteres
zur Verfügung gestellte Geräte im Wert von ca. € 175.000

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 232.000 €2003: 244.000 €

Andere Drittmittel

2002: 13.900 € 2003: 63.000 €

Habilitationen

Dr. rer. nat. Oliver Pullig, Chondrozytendifferenzierung in der humanen Arthrose, 2002

Facharztausbildung (Schwerpunkt Rheumatologie)

Dr. med. Stefan Klug, 2002
Dr. med. T. Kobes, 2002
Dr. med. Frank Rößler, 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Deuerling, Dieter: Immunhistologische Charakterisierung des Glykoproteins Thrombospondin-1, des Thrombospondinrezeptors CD36 und des Wachstumsfaktors TGF-beta1 im humanen gesunden und arthrotischen Gelenkknorpel (2002)

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

Prof. Dr. med. B. Swoboda
Sprecher des Rheumazentrums Erlangen
Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Assoziation für Rheumaorthopädie /ARO)
Sprecher des Arbeitskreises Arthrose der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
Mitglied der Kommission Forschung und Lehre der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
Mitglied des Arbeitskreises Arthrose der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
Mitglied der EULAR-Kommission zur Erstellung von Behandlungsrichtlinien bei Arthrosen (European League against Rheumatism)
Editorial Board: Zeitschrift für Rheumatologie
Editorial Board: Aktuelle Rheumatologie
Editorial Board: Zeitschrift für Orthopädie

Dr. rer. nat. O. Pullig
Mitglied im Arbeitskreis Arthrose der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
Mitglied in der Kommission "Telekommunikation" der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Dr. med. D. Pfander
Mitglied im Arbeitskreis Arthrose der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Dr. med. S. Klug
Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie (stellvertretender Bezirksobmann)
Mitglied im Arbeitskreis Arthroskopie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie

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

Prof. Dr. med. B. Swoboda, Arbeitsseminar Arthroseforschung in Deutschland (in Kooperation mit dem IZKF Erlangen) Osteoarthritis - pathogenesis early diagnosis and disease monitoring joint repair and regeneration -, Erlangen, 26./27. September, 2003

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Fortbildungsveranstaltungen des Rheumazentrums Erlangen unter Mitbeteiligung der Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

"Spondylarthropathie", Erlangen, 06.07.2002

"Die beginnende rheumatoide Arthritis", Erlangen, 10.05.2003

Stiftungsprofessur für Orthopädische- und Rheumatologische Rehabilitation

Endowed Chair of Orthopaedic and Rheumatologic Rehabilitation

Rheumaklinik Bad Füssing
Waldstraße 12, 94074 Bad Füssing
E-Mail: lva@rheumaklinik-bad-fuessing.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Wolfgang F. Beyer
Tel.: ++49 (0)8531 / 959470
Fax: ++49 (0)8531 / 959413
E-Mail: wolfgang.beyer@lva-oberbayern.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Beyer, Wolfgang F.	Prof. Dr. med.	wolfgang.beyer@lva-oberbayern.de	08531/959470

Forschungsschwerpunkte

- Studien zur Therapie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen
- Implementation und Evaluation eines Work-Hardening-Programms
- Studie zur Evaluation der Kompaktkur
- Studie zur Evaluation von Physiotherapie (Krankengymnastik und Massage) in der stationären medizinischen Rehabilitation
- Effektivitätsanalyse eines posturalen Koordinationsprogramms für stationäre und ambulante Patienten

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)
- Evaluation of classic physiotherapeutic treatments in an inpatient treatment setting
- Effectivity of a postural coordination treatment in inpatient and outpatient settings

1. Implementierung und Evaluation des "Work Hardening" bei chronisch unspezifischen Rückenschmerzen in der stationären medizinischen Rehabilitation

Der chronisch unspezifische Rückenschmerz ("Chronic low back pain" – CLBP) ist volkwirtschaftlich 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 demzufolge 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 sollte bei Versicherten der bayerischen LVA´en mit chronischen Rückenschmerzen (Höchstalter 57 Jahre), die sowohl nach §51 SGB V als auch über das normale Antragsverfahren an stationären Rehabilitationsmaßnahmen teilnehmen, folgende Fragen prüfen, (1) welche Behandlungseffekte (körperliche Funktionsfähigkeit, psychologische Variablen) durch das WH im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung erzielt werden, (2) welche Prädiktoren hinsichtlich der Hauptzielgröße (Funktionsfähigkeit - FFbH-R) ermittelt werden können, (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 handelte 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 (t1 und t2: Wirbelsäulenbeweglichkeit, Muskelkraft, Ausdauerleistung, Funktionseinschränkungen, Schmerzintensität, psychologische Variablen) sowie Katamnesen nach 3 und nach 12 Monaten (t3 bzw. t4: u.a. Fragebögen zur Gesundheitsökonomie, Funktionseinschränkungen, Gesundheitsstatus, Schmerzintensität, psychologische Variablen). Die Rücklaufquoten für beide Katamnesezeitpunkte waren sehr gut: 100% (t3) und 95.8% (t4).
Die Studie wurde in der Rheumaklinik Bad Füssing, einer orthopädisch-rheumatologischen Rehabilitationsklinik der LVA Oberbayern, durchgeführt. Die in Betracht kommenden Patienten wurden von den LVA´en zugewiesen. Dabei wurden auch Patienten mit kurzer und ohne AU-Zeit angesprochen, um einer Chronifizierung rechtzeitig entgegenzuwirken.
Projektleiter: **Prof. Dr. W. Beyer**, Mitarbeiter: **Dipl.-Psych. B. Kleist, Dipl. Sportl. S. Winter, Dr. K. Alliger.**

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 und 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 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 were 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 for superiority of the WH-program 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). Principal Investigators: **Prof. Dr. W. Beyer**, Collaborator: **Dipl.-Psych. B. Kleist, Dipl. Sportl. S. Winter, Dr. K. Alliger.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Beyer
VDR, BMBF; FKZ: 0109889608
Laufzeit: 1.11.1998 - 30.9.2002
PM/SM: 2002: 21.241 €

2. 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 bei den Patienten eine Beweglichkeitsanalyse der Wirbelsäule mit dem Zebris 50 CMS-Bewegungsanalysegerät, eine Propriozeptionsanalyse auf der Proxomed-Propriozeptions-Meßstation (Biodex) durchgeführt und die Kraftwerte der Rumpfmuskulatur werden am Back-Check-System ermittelt. Zur Erfassung somatischer, funktionaler und psychosozialer Aspekte wird der IRES-2-Fragebogen (Gerdes & Jäckel) sowohl bei Aufnahme und Entlassung, als auch bei der Katamnese nach drei und zwölf Monaten eingesetzt. Projektleiter: **Prof. Dr. W. Beyer**, Mitarbeiter: **Dipl.-Psych. B. Kleist, R. Wiedmann**. In Kooperation mit der Europa Therme Bad Füssing und der Johannesbad Reha-Kliniken AG.

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 200 patients. Each patient is treated with suitable standard therapy of outpatient balneotherapy. Outcome measures are obtained at baseline and after treatment (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-2, Gerdes & Jäckel). These outcome measures are also obtained at baseline, after treatment and at 3- and 12-months follow-up. Principal Investigator: **Prof. Dr. W. Beyer**, Collaborator: **Dipl.-Psych. B. Kleist, R. Wiedmann.** In Cooperation with Europa Therme Bad Füssing and Johannesbad Reha-Kliniken AG.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Beyer
Institut zur Erforschung von Behandlungsverfahren mit natürlichen Heilmitteln e.V.
Laufzeit: 1.1.2001 - 30.6.2003

3. Chronischer Rückenschmerz – Evaluation der Wirksamkeit physiotherapeutischer Behandlungsmethoden bei chronischen Rückenschmerzen

Obwohl sich eine Vielzahl von Behandlungsansätzen für Patienten 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. Design: Es handelt sich um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einem 6- und 12-Monats-Follow-up, die multizentrisch durchgeführt wird. Nach einer objektiven Fallzahlberechnung sollen ca. 280 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen erfasst werden. Diese Patienten werden - neben einem standardisierten Basisprogramm - entweder mit Einzelkrankengymnastik oder mit Massage behandelt; eine dritte Gruppe dient als Kontrollgruppe und erhält eine unspezifisch ausgerichtete Bindegewebsmassage. Die Behandlungsdauer umfasst 3 volle Wochen. Neben der Funktionsfähigkeit (Haupt-Outcome-Kriterium) werden die Schmerzintensität und Lebensqualität und gesundheitsökonomische Kosten erfasst. Darüber hinaus soll untersucht werden, welche psychologischen Variablen als Prädiktoren für eine besonders erfolgreiche Resonanz bei einer speziellen Behandlungsmethode herausgestellt werden können. Projektleiter: **Prof. Dr. W. Beyer**, Mitarbeiter: **Dipl.-Psych. B. Kleist, Dr. T. Gottfried, Dr. W. Scharl** (Klinik Höhenried gGmbH, Orthopäd. Abteilung).

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 multicentered trial with a 6- and 12-months follow-up with a sample of 280 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). Functional capacity (main outcome), pain intensity and life quality, 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. Principal Investigator: **Prof. Dr. W. Beyer**, Collaborator: **Dipl.-Psych. B. Kleist, Dr. T. Gottfried, Dr. W. Scharl** (Klinik Höhenried gGmbH, Orthopäd. Abteilung).

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Beyer
BMBF; DLR; FKZ: 01 EM 0115
Laufzeit: 1.5.2002 - 30.4.2005
PM/SM: ges: 89.739 €

Effektivitätsanalyse eines posturalen Koordinationsprogramms für Patienten mit chronischen Rückenschmerzen

Die Bedeutung des Effektivitäts- und Effizienznachweises für innovative Methoden zur Behandlung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ist seit Jahren unumstritten. In der vorliegenden Studie wird auf ein neues Therapieprinzip Bezug genommen, in welchem koordinative und propriozeptive Ziele und Therapieansätze im Vordergrund stehen. Dieses Konzept wurde in den letzten Jahren unter Leitung von Dr. Rasev (Karlsuniversität Prag) eingeführt. Hierzu wurden 2 neue Therapiegeräte entwickelt, das POSTUROMED und das PROPRIOMED, die zur Stabilisierung der tiefen monosegmentalen Rückenmuskulatur dienen; sie sollen die gängigen Konzepte erweitern und ergänzen. Mit Hilfe dieser Studie soll nun aufgezeigt werden, inwieweit ein spezielles Koordinationstrainingsprogramm Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten nimmt. Zielkriterien sind: Analyse der Koordination (statisch und dynamisch), die maximale Rumpfkraft sowie die aerobe Ausdauerleistung. Zusätzlich sollen die Akzeptanz dieses Trainingsprogramms durch die Teilnehmer sowie die Unterschiede zwischen einem stationären und ambulanten Setting und hinsichtlich des Trainingszeitraums erfasst werden. Es handelt sich um eine prospektive randomisierte multizentrische Studie mit einem 6-monatigen Follow-up. Insgesamt sollen 200 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eingeschlossen werden: 100 aus der stationären Rehabilitation, 100 aus der ambulanten Behandlung / Rehabilitation. Die jeweilige Interventionsgruppe erhält neben einer Standardbehandlung ein postturales Koordinationstraining mittels der neuentwickelten Geräte Posturomed und Propriomed. Die stationären Gruppen trainieren über 2 Wochen hinweg je 5x/Woche (10 TE); die ambulanten Gruppen erhalten das Trainingsprogramm 2x/Woche über 8 Wochen (16 TE). Projektleiter: **Prof. Dr. W. Beyer**, Mitarbeiter: **Dipl.-Sportl. G. Eichner, Dipl.-Sportwiss. D. Swiniarek.** In Kooperation mit Chefarzt Dr. med. Wein, Klinik Niederbayern Bad Füssing, Waldburg-Zeil Kliniken GmbH & Co., Chefarzt Dr. Dittmann, Johannesbad Reha-Kliniken AG sowie Dr. med. E. Holzapfel und Dr. med. W. Irlacher.

Evaluation of the Effectiveness of a Special Postural Coordination Treatment for Chronic Low Back Pain

Evaluating efficiency and efficacy of an innovative treatment program for patients suffering on chronic low back pain is main topic of this study. In this treatment ccordinative and proprioceptive steps are focussed, for the first time presented by K. Rasev, MD of the Karl´s University of Prague. Two new training instruments were developped, called "Posturomed" and "Propriomed", in order to help stabilizing the low back muscles.. In this study it is intended to investigate the relevance of a coordination therapy program for patient´s health. A randomized, controlled multicentered trial with a 6- follow-up is proposed. A sample of 200 patients with chronic low back pain should be included: 100 patients in an inpatient rehabilitation setting, and 100 patients in an outpatient treatment setting. The intervention groups will be treated with a special postural coordination training with the instruments "Posturomed" and "Propriomed": the inpatient group is treated with 10 training-units about 2 weeks (5x per week), the outpatient group is treated with 16 training-units about 8 weeks (2x per week). The control groups are treated as usual. Main outcomes are the analysis of the coordination level (static and dynamic), maximal strength of the back and the stamina in an aerobe level. Secondary, the patient´s acceptance for this treatment will be investigated. Principal Investigator: **Prof. Dr. W. Beyer**, Collaborator: **Dipl.-Sportl. G. Eichner, Dipl.-Sportwiss. D. Swiniarek.** In Cooperation with Dr. med. Wein, Klinik Niederbayern Bad Füssing, Waldburg-Zeil Kliniken GmbH & Co., Dr. Dittmann, Johannesbad Reha-Kliniken AG, Dr. med. E. Holzapfel, and Dr. med. W. Irlacher.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Beyer
Institut zur Erforschung von Behandlungsverfahren mit natürlichen Heilmitteln e.V.
Laufzeit: 1.4.2002 - 31.10.2004

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Küster M, Grosser M, Fitzner-Ott G, Beyer WF (2002) Untersuchungen zum motorischen Leistungsvermögen 12- bis 14-jähriger Schulkinder. Orthopädische Praxis 38, 11

Beyer W F (2003) Die Rolle der Muskulatur in der Manuellen Medizin. Manuelle Medizin, 4, 41: 264-267

Anhang / Appendix

Doktorarbeiten / Doctoral theses

Winter, Stefan (2002) Evaluation des Work Hardening bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen – Eine empirische Vergleichsstudie

Seyler, Frank (2003). Häufigkeit von Beckenasymmetrien in Abhängigkeit zur Körperlateralisation und zur funktionellen Hirnasymmetrie

Weber, Annette (2003). Derzeitiger Stand der Nachbehandlung von Patienten nach Implantation einer Totalendoprothese der Hüfte in Deutschland

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

Prof. Dr. W. Beyer
Arbeitsgemeinschaft Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V.
Assoziation für Orthopädische Rheumatologie e.V. (ARO)
Berufsverband der Ärzte für Orthopädie e.V. (BVO)
Berufsverband Deutscher Rheumatologen
Deutsche Ärztegesellschaft für Akupunktur e.V. (DÄGfA)
Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin - Ärzteseminar Hamm-Boppard (FAC) e.V.
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Rehabilitation (DEGEMED)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie e.V. (DGOT)
Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V.
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V. (DGPMR)
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)
Deutsche Rheuma-Liga, LV Bayern
European Rheumatoid Arthritis Surgical Society
Gesellschaft "Traditionelle Chinesische Akupunkturpraxis" e.V.
Institut zur Erforschung von Behandlungsverfahren mit natürlichen Heilmitteln e.V.
Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie (SICOT)
Vereinigung Süddeutscher Orthopäden e.V.

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Manuelle Medizin (2002 und 2003)
LBB für Ärzte und Physiotherapeuten (2002 und 2003)
Thoracic-outlet-Syndrom (2002)
Untersuchung und Therapie des Schmerz- und Nervensystems (2002 und 2003)
Orthopädische Woche - in Zusammenarbeit mit der FAC zur Erlangung der Zusatzbezeichnung Chirotherapie (2002 und 2003)
Physikalische Therapie, Kurs I: Hydro- und Thermotherapie, Kurs III: Massage und Ergotherapie (2002 und 2003)
Fortbildung zum Übungsleiter der Deutschen Rheumaliga (2002 und 2003)
Rheumasymposium - Thema: "Aktuelles aus Traumatologie und Unfallversicherung" in Zusammenarbeit mit der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden (2002)
Extremitäten-Manipulationskurs für Ärzte und Physiotherapeuten (2003)
Neuromuskuläre Therapie (2003)
Schmerztherapie – Kopfschmerz (2003)
Rheumasymposium - Thema: "Arthrose - Neues aus Diagnostik und Therapie" in Zusammenarbeit mit der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden (2003)

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, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-35000(Pforte)
Fax: ++49 (0)9131 / 85-35209
http://www.med1.med.uni-erlangen.de
E-Mail: eckhart.hahn@med1.imed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Eckhart Georg Hahn
Tel.: ++49 (0)9131/85-35204
Fax: ++49 (0)09131/85-35209
E-Mail: eckhart.hahn@med1.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Hahn, Eckhart G.	Prof. Dr. med.	eckhart.hahn@med1.imed.uni-erlangen.de	-35204, -35200
Leiter der Institution / Chairman of the Department			
Schuppan, Detlef	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	detlef.schuppan@med1.imed.uni-erlangen.de	-35211, -35210
Harsch, Igor	Priv.-Doz. Dr. med.	igor.harsch@med1.imed.uni-erlangen.de	-35229
Herold, Christoph	Priv.-Doz. Dr. med.	christoph.herold@med1.imed.uni-erlangen.de	-35057
Konturek, Peter	Priv.-Doz. Dr. med.	peter.konturek@med1.imed.uni-erlangen.de	-35145
Mayinger, Brigitte	Priv.-Doz. Dr. med.	brigitte.mayinger@med1.imed.uni-erlangen.de	-35170
Raithel, Martin	Priv.-Doz. Dr. med.	martin.raithel@med1.imed.uni-erlangen.de	-35037
Schwab, Dieter	Priv.-Doz. Dr. med.	dieter.schwab@med1.imed.uni-erlangen.de	-35037
Strauß, Richard	Dr. med.	richard.strauss@med1.imed.uni-erlangen.de	-35182
Strobel, Deike	Priv.-Doz. Dr. med.	deike.strobel@med1.imed.uni-erlangen.de	-35263
Wein, Axel	Priv.-Doz. Dr. med.	axel.wein@med1.imed.uni-erlangen.de	-35061
Wiest, Gunther	Priv.-Doz. Dr. med.	gunther.wiest@med1.imed.uni-erlangen.de	-35045

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 (mit 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 Nutrion
- Clinical and Experiment. Lung Dis. (Sleep Apnoea)
- Intensiv Care, Infectious Diseases, Tropical- and Travel Diseases
- Physical Therapy and Complementary Medicine
- General Topics (Clinical Pharmacology, Information Systems, Quality Assurance, Telemedicine)

1. Klinische und Experimentelle Gastroenterologie

Ulkusentstehung, Ulkusheilung, Magenprotektion
Es wurden tierexperimentelle Untersuchungen zur Rolle von Wachstumsfaktoren bei der Heilung von akuten und chronischen Ulzera durchgeführt. Es ergibt sich, dass eine lokale Applikation von Gastrin und „Hepatocyte growth factor" (HGF) die Heilungsvorgänge der peptischen Läsionen fördert und eine Stimulation der COX-2-Expression und Prostaglandine im Ulkusbereich bewirken. Leptin fördert zusätzlich zur Gastroprotektion auch die Ulkusheilung. Eine wichtige vermittelnde Rolle dabei spielen die sensorischen Nerven, Stickstoffmonoxid (NO) sowie Cholezystokininrezeptoren (CCK-B). Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, Dipl. Biol. A. Duda, Dipl. Biochem. Löber, H. Meixner, A. Maniatoglou, T. Hess.**

Akute Pankreatitis
Im Tiermodell konnte gezeigt werden, daß die akute Pankreatitis (cerulein-induzierte Pancreatitis) mit einem ausgeprägten Anstieg des Plasma-Spiegels von Leptin assoziiert ist. Exogenes Leptin schützt das Pankreas vor der Entwicklung einer akuten Pankreatitis bei Ratten. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, A. Maniatoglou, H. Meixner.**

Ischämie/Reperfusionsschaden
Ein neues Tiermodell wurde für die Ulkusgenese etabliert, womit die einzelnen Etappen einer spontanen Ulkusentstehung verfolgt werden können. Die Bedeutung der proinflammatorischen Zytokine sowie der Säuresekretion bei der Progression von akuten und chronischen Magenschleimhautläsionen werden untersucht. Basierend auf dem Ischämie/Reperfusions-Modell konnte auch ein neues Modell für H.pylori bei Ratten etabliert werden. Projektleiter: **Prof. Dr. T. Brzozowski, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, Dr. A. Ptak, R. Pajdo.**

Gastrale Karzinogenese
Es konnte gezeigt werden, dass sowohl im Karzinom des Magens als auch im MALT-Lymphom eine verstärkte Synthese von Gastrin stattfindet. Der Nachweis von Gastrin-Rezeptoren im Tumorgewebe deutet auf eine autokrine Regulation des Tumorwachstums durch Gastrin hin. Es ergab sich weiterhin eine verstärkte lokale Synthese von Wachstumsfaktoren im Tumorgewebe, sowie eine Hochregulierung des antiapoptotischen Bcl-2. Die Untersuchungen von Serum- und Magenschleimhautproben von Magenkarzinompatienten zeigten im Vergleich zu einem gesundem Kontrollkollektiv eine signifikant höhere Infektionsrate mit H.pylori. Ein Tiermodell für *H.pylori*-induzierte gastrale Karzinogenese im mongolischen Gerbil wurde etabliert. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, Prof. Dr. K. Marlicz, Dr. A. S. Hartwich, Priv.-Doz. Dr. T. Starzynska.**

Extragastrale Manifestationen einer H.pylori-Gastritis
Spruepatienten zeigen eine signifikant höhere Prävalenz der H. pylori-Infektion als Gesunde. Wir untersuchen den Einfluß von *H.pylori*-Infektion auf die Manifestationen einer Nahrungsmittelallergie (Kooperation mit Priv.-Doz. Dr. M. Raithel). Ferner zeigte sich bei Patienten mit KHK eine signifikant höhere Prävalenz der H. pylori-Infektion als bei Gesunden. Eine erfolgreiche Eradikation verzögert signifikant die Restenoserate der Herzkranzgefäße nach PTCA-Therapie (Kooperation mit Dr. Kowalski). Ferner konnte eine signifikant höhere Prävalenz der H.pylori-Infektion bei Patienten mit Kolonkarzinom gezeigt werden. Die potentielle karzinogene Rolle von H. pylori bei der Entstehung kolorektaler Karzinome könnte die Hypergastrinämie im Rahmen der H. pylori-Gastritis und die bekannten mitogenen Effekte von Gastrin auf die Kolonschleimhaut erklären. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, Priv.-Doz. Dr. M. Raithel, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. G. Badra, Dr. M. Grauer.**

NSAR-Gastroenteropathie
Es konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass NO-NSAR im Gegensatz zu herkömmlichen NSAR keinen negativen Einfluss auf die Ulkusheilung haben und sogar die Magenschleimhaut vor schädigenden Faktoren schützen können. Ein weiterer wichtiger Arbeitsschwerpunkt ist der Einfluß von selektiven COX-2-Inhibitoren auf die Heilung von chronischen Ulzera im Tiermodell. Projektleiter: **Prof. Dr. T. Brzozowski, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, H. Meixner, R. Pajdo.**

Chronische entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa (CED), Nahrungsmittelallergie)
Das interdisziplinären Datenregisters wurde weiter ausgebaut. Es wurden makroskopische und chromoendoskopische Kriterien erarbeitet, die eine Abschätzung des Expansionsgrades von Lymphgewebe bei Nahrungsittelallergien erlaubt **(Priv.-Doz. Dr. M. Raithel, Dr. M. Weidenhiller)**. Bei Nahrungsmitttelallergien wurde der degradierende Effekt von Pankreasenzymen auf die Allergenstruktur mit zwei verschiedenen Pankreasenzympräparaten in vivo am Menschen als auch in vitro in der Elektrophorese nachgewiesen *(***Priv.-Doz. Dr. M. Raithel**, **Priv.-Doz. Dr. P. Konturek***)*.
Bei den CED wurde der Effekt des topischen Steroids Budesonid auf die Mediatorensekretion der Darmmukosa untersucht **(Priv.-Doz. Dr. M. Raithel, Dr. M. Weidenhiller)**. Zur Evaluation der systemischen und lokalen Krankheitsaktivität erfolgte ein Vergleich der Serum – TNF- und der Lavage – TNF – Konzentrationen. Vergleichend wurden die Eosinophilen bei Patienten mit gastrointestinal-vermittelter Allergie immunhistologisch und funktionell untersucht **(Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Dr. D. Müller,** Prof. Dr. T. Kirchner), sowie die Mastzellaktivität bei kollagener Kolitis und gastrointestinal vermittleter Allergie bestimmt **(Priv.-Doz. Dr. D. Schwab).**
Im Rahmen des BMBF-Netzwerkes „chronisch-entzündliche Darmerkrankungen" wurden in der AG Prof. Schuppan in Kooperation mit der Berliner Fa. Brahms zwei neue Autoantigene bei Colitis ulc. und M. Crohn identifiziert. Durch Förde-

rung im Rahmen des Bayerischen Prionenverbundes wird die Aufnahme des nicht pathogenenen Prionproteins PrPC und seine Prozessierung zum pathogenen PrPSc im Gastrointestinaltrakt und in der Leber untersucht (**Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, Dr. Kucharsky, B. Stransky**).
Der Einfluss alimentärer „advanced glycation end products" (AGE) und ihres zellulären Rezeptors (RAGE) auf die Proliferation, Apoptose und Matrixsynthese intestinaler und hepatischer Zellen wird untersucht (**Prof. Dr. Dr. D. Schuppan,** Prof. Dr. M. Pischetsrieder, **C. Lohwasser, J. Distler**).

Sprue/Coeliakie
Ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt ist die Pathobiochemie der Sprue/Coeliakie (**Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. W. Dieterich, Dr. B. Esslinger, Dr. T. Freitag, D. Trapp, G. Amtmann, M. Leidenberger**). Größere epidemiologische Studien mit einem patentierten Test für Autoantikörper gegen das von **Prof. Dr. Dr. D. Schuppan und Dr. W. Dieterich** entdeckte Autoantigen Gewebstransglutaminase (tTG) zeigen eine nahezu 100%-ige Sicherheit für die Diagnose einer Sprue. 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.
Pankreas: Die Effekte von Röntgen-Kontrastmittel auf epitheliale Zellen des pankreatikobiliären Systems wurde an Zellkulturen untersucht **(Dr. M. Wehler).** Die Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom durch eine Spezialdokumentation erfasst **(Dr. M. Wehler).**
Eine weitere Studie analysiert die Ursachen der Okklusion von Pankreasgangendoprothesen **(Dr. M. Wehler,** Dr. Farnbacher, Klinikum Fürth). Die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Pankreatitis wird erfaßt und analysiert **(Dr. M. Wehler)**.
Asserviertes Pankreassekret von Patienten mit chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom wird einer vergleichenden Micorarray-basierten Expressionsanalyse unterzogen **(Dr. W. Brückl, Dr. A.-K. Strebel, Priv.-Doz Dr. B. Mayinger, Priv.-Doz Dr. M. Raithel, Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Priv.-Doz Dr. A. Wein).**

Gastroenterologische Onkologie
Eine Studie für Patienten mit einem Kolorektalem Karzinom (12 – 16 cm) wurde initiiert. Primäres Zielkriterium ist dabei die Prädiktion des Rezidivs mittels Genexpressionsprofilen anhand des Primärtumors **(Dr. W. Brückl, Dr. I. Schirner, Dr. V. Brückl, Dr. C. Meier, Dr. F. Boxberger, Priv.-Doz Dr. A. Wein).** In einer Phase III – Studie wird der Wert eines Tyrosinkinaseinhibitors bei der palliativen Erstbehandlung des kolorektalen Karzinoms überprüft. In einer weiteren randomisierten Phase II – Studie wird der Stellenwert des oralen Capecitabins in Kombination mit Oxaliplatin bzw. Gemcitabin in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms untersucht. Nicht zuletzt wird der Stellenwert des COX2 – Inhibitors Celecoxib randomisiert und doppelblind in Bezug auf die Reduktion einer irinotecaninduzierten Diarrhoe überprüft. **(Dr. I. Schirner, Dr. V. Brückl, Dr. C. Meier, Dr. F. Boxberger, Priv.-Doz. Dr. A. Wein).** Derzeit werden außerdem anhand eines prospektiven Registers die Therapiestrategien bei Magenkarzinompatienten der Medizinischen Klinik I von 1995 bis 2003 untersucht **(Dr. F. Boxberger, cand. med. Mamozai, Priv.-Doz. Dr. A. Wein).**
Einen Überblick über die derzeit laufenden Studien der Gastroenterologischen Onkologie erhalten Sie auf den Internetseiten unter der Adresse **http://med1.med.uni-erlangen.de**.
In serologischen Untersuchungen wurde die Bedeutung von Zytokinen, MMP und Angiogenesefaktoren als Prognosefaktoren, prädiktive Faktoren und Monitoringparameter bei der palliativen Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms analysiert (**Dr. W. Brückl, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, Dr. B. Hautmann, Priv.-Doz. Dr. A. Wein, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). Es konnte eine prognostische Bedeutung von MMP-2 und TIMP-1 bei Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen gezeigt werden. Anhand des kolorektalen Karzinomregisters der Medizinischen Klinik I wurde der Stellenwert des AIO-Regimes bei der palliativen Erstbehandlung des kolorektalen Karzinoms erarbeitet (**Dr. F. Boxberger, cand. med. G. Reuter, Priv.-Doz. Dr. A. Wein**).
Im Rahmen des Nationalen Genomnetzwerkes (BMBF) befasst sich die Arbeitsgruppe mit dem Metastastasierungsverhalten kolorektaler Karzinome. Mittels Microarray-Analyse wurden die genetischen Expressionen kolorektaler Primärkarzinome und deren korrespondierende Lebermetastasen verglichen. In Microarray-Analysen zeigten sich signifikante ($p<0.01$) Expressionsunterschiede in 115 Genen zwischen kolorektalen Karzinomen und deren Lebermetastasen.
Einzelne dieser Gene wurden mittels RT-PCR, Light cycler Analyse und immunohistochemischer Analyse überprüft **(Dr. W. Brückl, Priv.-Doz. Dr. A. Wein).** Der Insulin-like growth factor (IGF) pathway scheint für die Metastasierung von wichtiger Bedeutung zu sein. **(Dr. B. Gentner, Dr. W. Brückl)**. Darüber hinaus wurden 74 Gene identifiziert, die eine Prädiktion des Ansprechens auf eine 5-FU basierte palliative Chemotherapie vorhersagen konnten. **(Dr. W. Brückl, Priv.-Doz. Dr. A. Wein).**
In einer interdisziplinären Kooperation mit der Chirurgischen Klinik (Priv.-Doz. Dr. S. Merkel, Prof. Dr. W. Hohenberger) und dem Institut für Pathologie (Prof. Dr. T. Papadopoulos, Prof. Dr. T. J. G. Kirchner) wurde damit begonnen, einen Gewebe-Microarray zu erstellen. (**Dr. W. Brückl, Priv.-Doz. Dr. A. Wein**)
Ein weiterer Forschungsansatz beschäftigt sich mit Tumorsuppressorgenen, die exonische Basenwiederholungen (Repeats) aufweisen und in Form von Leserasterverschiebungen eine pathogenetische Bedeutung für mikrosatelliteninstabile kolorektale Karzinome haben. (**Dr. W. Brückl, Priv.-Doz. Dr. A. Jung**). Somatische Frameshift-Mutationen wurden darüber hinaus im TIMP-3 Gen entdeckt. Zusammen mit einer Hypermethylierung von CpG Islands im TIMP-3 Promotor

scheinen diese Veränderungen bei Tumoren des sog. Mutator-Phänotyps eine wichtige Bedeutung zu besitzen **(Dr. W. Brückl, cand. med. J. Grombach, Priv.-Doz. Dr. A. Wein)**.
Unter Förderung der Deutschen Krebshilfe und eines vom BMBF geförderten Genomnetzwerkes (Kolonkarzinom) wurde zunächst auf zellkultureller Ebene die Effektivität kombinierter vs. allein applizierter Biomodulatoren (VEGF-Rezeptorblocker, Tamoxifen, Retinoide, COXII-Hemmer und Histondeazetylasehemmer) untersucht. Sowohl für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) als auch für das kolorektale Karzinom (CC) konnten erhebliche synergistische Effekte hinsichtlich der Proliferationshemmung und Apoptoseinduktion nachgewiesen und publiziert werden In vivo bestätigte sich makroskopisch (Tumorgrösse, Metastasierung) und immunhistochemisch (Apoptosemarker, Proliferationsmarker) ein erheblicher additiver Effekt für die Kombinationstherapie. **(Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. M. Ganslmayer, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).**
Im Rahmen des vom BMBF geförderten nationalen Genomforschungsnetzes werden derzeit Expressionsanalysen durchgeführt, um die molekularbiologische Grundlage für die synergistischen Effekte zu erforschen **(Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. M. Ganslmayer, Dr. S. Zopf, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).**
Als Nebenprojekt entwickelte sich die vergleichende Analyse einer Reihe von Histondeazetylasehemmern. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bislang unbekannt und wird mittels knock-out Zelllinien und Genexpressionsanalysen erforscht werden **(Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. M. Ganslmayer, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).**
Es konnte durch Wirkung doppelsträngiger RNS (Genblock-RNS) die hochselektive Ausschaltung des antiapoptotischen Bcl-2 in vitro nachgewiesen werden. **(Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. M. Ocker, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).**
Das Differenzierungspotential unterschiedlicher humaner Pankreas-Karzinomzelllinien wird unter dem Einfluss von Inhibitoren der DNA-Methyltransferasen und Histondeacetylasen in vitro und in vivo (Nacktmausmodell) morphologisch und mittels unterschiedlichen Markern der Differenzierung charakterisiert. Zusätzlich soll der jeweilige Methylierungszustand der p16/INK4a-Promoter/Exon 1 Region erfaßt werden. Es konnte gezeigt werden, dass humane Pankreaskarzimomzellinien unterschiedliche Expressionsmuster aufweisen und diese durch Inhibitoren der DNA-Methyltransferasen und Histondeacetylasen epigenetisch moduliert werden. Zudem zeigen sich synergistische Effekte beider Inhibitoren bezüglich einer Apoptoseinduktion **(Dr. S. Zopf, Priv.-Doz. Dr. C. Herold)**.
Weiterhin wird die Wirksamkeit eines viralen Transfers der kostimulatorischen Moleküls B7 in Kombination mit Zytokingenen in Tumoren in vivo **(Dr. K. Wehr, J. Distler, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan)** geprüft. Hierzu konnten die Gene für B7, IL-7, IL-12 und GMCSF der Ratte isoliert und sequenziert werden. Der natürliche Tumorverlauf für die syngeneischen Rattenmodelle für ein Colonkarzinom (cc531), ein Sarkom (DS-Sarkom) und das Morrishepatom wurden evaluiert Es konnte gezeigt werden, das eine effektive Transfektion von Genen mittels mechanischer Methoden (Gene Gun) in die Leber nicht möglich ist. Auch eine chemische Transfektion mit mehreren kationischen Überträgersystemen (Lipofectaminen) zeigte sich nicht erfolgreich.
Ein DFG-gefördertes Projekt in Kooperation mit der Med. Klinik I in Tübingen **(Dr. M. Bauer, I. Zöller-Utz, E. Heidenreich, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan)** befasst sich mit dem adenoviralen Transfer des endogenen Angiogenesehemmers Endostatin in experimentelle Leberzellkarzinome.
Das DFG- Projekt über Einfluß von Endostatin und CTGF auf die Neoangiogenese untersucht die grundlegende Voraussetzung für fortschreitenden Fibrosierungsprozesse, wie auch Metastasierung. CTGF ist bei der Nierenfibrose stark hochreguliert und induziert, wie auch Leptin, in mesenchymalen Zellen die Proliferation, Matrixsynthese und Neoangiogenese. Endostatin ist dagegen ein potenter Hemmstoff der Neoangiogenese. Es wurde ein in-vitro-Modell der Neoangiogenese mit glomerulären Endothelien aus Mausnieren sowie mit humanen mikrovaskulären Endothelien etabliert. An diesem Modell wurde die Wirkungen CTGF, Leptin und Endostatin charakterisiert. Weiterhin wird der Einsatz von Integrin-Inhibitoren, Untersuchungen zur Signaltransduktion, sowie die Charakterisierung der resultierenden Veränderungen im Expressionsmuster von z. B. Integrinen und Wachstumsfaktoren wie TGF-ß und CTGF untersucht. **(Dr. J. Bork, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).**

Clinical and Experimental Gastroenterology

Pathogenesis and Healing of Peptic Ulcers, 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. Dr. 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, Finnland

Prof. K. Marlicz, Medizinische Klinik, Medizinische Akademie, Stettin, Polen

Prof. TT McDonald, Dept. Immunology, Univ. of Southampton, Großbritannien

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, Ljubliana, 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

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
DFG, FKZ: 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
PM/SM: ges: 337.500 €, BAT IIa

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
EU 5th framework, „Pathogenesis, Immunology and Epidemiology of Celiac Disease." Laufzeit: 2000-2003
PM/SM:ges: 332.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
FORPRION, Projekt Erl5, "Studies on the uptake, expression and propagation of prions in the gastrointestinal tract."
Laufzeit: 2001-2004
PM/SM:ges: 335.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
Deutsche Zoeliakiegesellschaft, „Rolle der Transglutaminase (tTG) und einer Immunreaktion gegen tTG bei intestinaler Entzündung (Zöliakie)"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
BMBF, DLR, Kompetenznetzwerk Intestinales Lymphom, „Rolle der humoralen und T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen Gewebetransglutaminase (tTG) und tTG-induzierter Neoepitope bei refraktärer Sprue und dem Enteropathie-assoziierten T Zell-Lymphom."
Laufzeit: 2002-2006
PM/SM:ges: 150.000 €, BAT Vb/2

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Wein, Dr. W. Brückl
BMBF, IZKF, Teilprojekt A3, „H.pylori und gastrale Karzinogenese"
Laufzeit: 1997-2002
PM/SM:ges: €90.000, BAT II/2, BAT Vc

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Wein, Dr. W. Brückl
BMBF, Genomforschungsnetz Krebs, "Expression profiling as a method of detecting molecular predictors of response to a first-line palliative chemotherapy for metastatic colorectal cancer."
Laufzeit: 2002/2003
PM/SM: ges: 265.600 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Theo und Friedl Schöller – Stiftung, "InTACT - Interdisciplinary Trial for Adjuvant Colon Cancer Treatment (UICC III)."
Laufzeit: 2002/03
PM/SM: 2002: 66.000 € 2003: 66.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
BMBF, Genomforschungsnetz Krebs, "Genomische Determinanten des Wachstums des Colon-Karzinoms und seiner Metastasen"
Laufzeit: 2001-2004
PM/SM:ges: 302.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, F. Graeple, M. Gregor, Tübingen
DFG, „Molekulare Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) durch gentherapeutisch-vermittelte Expression des Angiogenese-Inhibitors Endostatin"
Laufzeit: 2000-2003
PM/SM: ges: 135.000 €, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
BMBF, DLR, Kompetenznetzwerk Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, „Neue Autoantigene bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Validierung der Autoantikörpertests"
Laufzeit: 2002-2004
PM/SM: ges: 30.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, B. Esslinger
DFG, SFB 263, „Identifizierung tolerogener T-Zellepitope bei Sprue"
PM/SM:ges: 330.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Ocker, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
DFG, „Hemmung des Wachstums gastrointestinaler Karzinome durch RNA-Interferenz *in vitro* und *in vivo*"
Laufzeit: 2003-2005
PM/SM:ges: 159.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Ocker, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
Deutsche Krebshilfe, „Therapie colorektaler Karzinome durch Kombination von Hemmern der Cyclooxygenase 2, Histondeazetylase, Farnesyltransferase, Matrixmetalloproteinasen und der Angiogenese"
Laufzeit: 2002-2004
PM/SM:ges: 160.000 €, BAT IIa/2, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Herold
„Hemmung des Wachstums und der Invasivität des hepatozellulären Karzinoms: Einsatz von Retinolsäure und Tamoxifen sowie Inihibitoren der MMPS und der Angiongenese"
Laufzeit: 2002-2004
PM/SM: ges: 150.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Raithel
Marohn-Stiftung, „Klinische, immunologische und biochemische Evaluation des Effekts von Pankreasenzymen auf die Manifestation von allergischen Magen und Darmerkrankungen"
Laufzeit: 2001-2003
PM/SM: ges: 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Wein, Dr. W. Brückl
Elan-Fonds, FKZ: 01.09.20.1, „Mutationen und Promotor-Methylierung des TIMP-3 Gens in der Karzinogenese"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. S. Zopf
Elan-Fonds, FKZ: 03.08.01.1, „Einfluß von Inhibitoren der DNA-Methyltransferase und der Histondeacetylase auf das Differentierungspotential humaner Pankreas Karzinomzellen in vitro und in vivo"
Laufzeit: 2003-2004
PM/SM: ges: 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Raithel
Elan-Fonds, „Einfluss von UDCA auf die ex vivo Mediatorenproduktion und die Expression von COX-2 im vital inkubierten Barrett-Ösophagus"
Laufzeit: 2003-2004
PM/SM: ges: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Konturek
Elan-Fonds, FKZ: 01.03.05.1, „Pathophysiologie der portal-hypertensiven Gastropathie."
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Konturek
Elan-Fonds, FKZ: 1.10.05.1, „Der Einfluß von *H.pylori*-Infektion auf die Manifestationen einer Nahrungsmittelallergie"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. M. Raithel, Priv.-Doz. Dr. D. Schwab
Elan-Fonds, FKZ: 00.05.04.1, „Effekt von Pankreasenzymen auf die Manifestation von allergischen Magen – Darmerkrankungen"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 22.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Elan-Fonds, FKZ: 00.05.03.1, „Mutationen und Promotor-Methylierung des "Tissue Inhibitor of Metalloproteinase" Gens (TIMP-3) in der Karzinogenese"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges:25.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. M. Ocker, Priv.-Doz. Dr. C. Herold
Elan-Fonds, FKZ: 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
PM/SM: ges: 11.060 €, BAT Vb/2

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. F. Stickel
Elan-Fonds, „Medikamentöse Chemoprävention beim Alkohol-assoziierten hepatozellulären Karzinom der Ratte"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 24.750 €, BAT Vb/2

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Ocker, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
Elan-Fonds, „Hemmung des Wachstums gastrointestinaler Tumore durch RNA-Interferenz.„
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 17.500 €, BAT Vb/2

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Grauer, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Priv. Doz. Dr. P. Konturek
Elan-Fonds, FKZ: 02. 01.151, „Identifikation von Helicobacter species in Leber- und Magenbiopsaten ägyptischer Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom, Leberzirrhose und chronischer Hepatitis C Infektion"
Laufzeit: bis 2004
PM/SM: ges: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Raithel
Fa Solvay, "Ex vivo analysis of immune mediator secretion an d allergen degradation at the human gastroinstestinal mucosal barrier by the pancreas enzyme preparation Kreon and it´s components"
Laufzeit: 2003-2004
PM/SM: ges: 23.687 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Konturek
Astra-Zeneca, „Einfluß von Nexiumtherapie auf Entzündung und Dysplasieentstehung im Barrett-Ösophagus"
PM/SM: ges: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
N:aip Deutschland GmbH, „Studie zur Überprüfung des Ernährungszustandes, des KMI und des ECOG-Index bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen unter Chemotherapie"
Laufzeit: 2002
PM/SM: 2002: 50.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Baxter Deutschland GmbH, „Multizentrische Phase II-Studie zum Einsatz von Irinotecan, 5-FU als 24h- Infusion und Natriumfolinat nach Progression einer oxaliplatinhaltigen Erstbehandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom"
Laufzeit: 2002/03
PM/SM: ges: 40.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Hoffmann-La Roche AG, „Response Prediction durch Genmicroarray-Analyse bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms UICC Stadium III"
Laufzeit: 2002
PM/SM: 2002: 3.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Medac Deutschland GmbH, „Multizentrische Phase II Studie zum Einsatz von Irinotecan mit 5-FU als 24h-Infusion und Natriumfolinat nach Progression einer oxaliplatinhaltigen Erstbehandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom"
Laufzeit: 2002/03
PM/SM: ges: 50.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Aventis Pharma Deutschland GmbH, „Multizentrische Phase II Studie zum Einsatz von Irinotecan mit 5-FU als 24h Infusion und Natriumfolinat nach Progression einer oxaliplatinhaltigen Erstbehandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom" Laufzeit: 2002/03
PM/SM: ges: 60.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Aventis Pharma Deutschland GmbH und Medac Deutschland GmbH, „Phase II Studie zum Einsatz von Irinotecan mit 5-FU als 24h-Infusion und Natriumfolinat bei Patienten mit fortgeschrittenen inoperablen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus"
Laufzeit: 2003
PM/SM: 2003: 13.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Medac Deutschland GmbH, „Response Prediction durch Gen-Microarray-Analyse bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms UICC Stadium III (InTACT II – GeMicAn – Studie)"
Laufzeit: 2003
PM/SM: 2003: 25.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Medac Deutschland GmbH und Sanofi-Synthelabo GmbH, „Prospektive Phase III-Studie einer Erstbehandlung mit 5-FU/Natriumfolinat als 24-h Infusion ± Oxaliplatin beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit nachfolgender Metastasen resektion"
Laufzeit: 2003
PM/SM: 2003: 45.925 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Reinraumlaboratorien, Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Arzneimittelverordnung im Rahmen von „strukturierten Behandlungsprogrammen"
Laufzeit: 2003
PM/SM: 2003: 37.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Drittmittel über Arzneimittelabgabeverordnung, Ambulante Therapie gastrointestinaler Karzinome
Laufzeit: 2003
PM/SM: 2003: 28.162 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Wein
Lilly Deutschland GmbH, „Prospektive Phase II – Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Palliative Behandlung mit Gemcitabin und 5-FU als 24h-Infusion"
Laufzeit: 2002
PM/SM: 2002: 6.900 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Raithel
Fa. Ferring, Kiel, „Klinische Anwendung von Pentasa Sachets bei M. Crohn und Colitis ulcerosa: Subjektive Verträglichkeit, Effektivität und Nebenwirkungen"
Laufzeit: 2001-2003
PM/SM: ges: 12.500 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Ocker, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
Ribopharma, Bayreuth, „Hemmung von Fibrose, Tumorwachstum und HCV-replikation durch RNA-Interferenz"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 37.500 €, BAT Vb/2

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Boxberger F, Happich K, Schirner I, Brückl WM, Hohenberger W, Hahn EG, Wein A (2002) Palliative Second-Line Treatment with oxaliplatin, gemcitabine and weekly high-dose 5-Ffluorouracil as 24-h infusion in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Z Gastroenterol 40: 881-883

Brzozowska I, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecien S, Pajdo R, Drozdowicz D, Pawlik M, Ptak A, Hahn EG (2002) Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan. J Pineal Res 32: 1-14

Budzynski A, Bobrzynski A, Lorens K, Konturek PC, Thor P, Konturek SJ (2002) The influence of cholecystokinin on gastric myoelectrical activity in duodenal ulcer following helicobacter pylori eradication- an electrogastrographic study. J Physiol Pharmacol 53: 171-182

Herold C, Ganslmayer M, Deynet C, Hahn EG, Schuppan D (2002) Quantitative testing of liver function compared to prognostic scores in patients with primary biliary cirrhosis. Liver 22: 159-65

Herold C, Ganslmayer M, Ocker M, Hahn EG, Schuppan D (2002) Combined in vitro anti-tumoral action of tamoxifen and retinoic acid derivatives in hepatoma cells. Int J Oncol 20: 89-96

Herold C, Ganslmayer M, Ocker M, Herrmann M, Geerts A, Hahn EG, Schuppan D (2002) Trichostatin A blocks proliferation and triggers apoptotic programs in hepatoma cells. J Hepatol 36: 233-240

Herold C, Ocker M, Ganslmayer M, Gerauer H, Hahn EG, Schuppan D (2002) Ciprofloxacin induces apoptosis and inhibits proliferation of human colorectal carcinoma cells. Br J Cancer 86: 443-448

Herold C, Ocker M, Ganslmayer M, Hermann M, Hahn EG, Schuppan D (2002) 9-cis retinoic acid potentiates the antiproliferative and proapoptotic effect of tamoxifen in hepatoma cells. Int J Oncol 20: 89-96

Herold C, Reck T, Ott R, Schneider HAT, Hohenberger W, Hahn EG, Schuppan D (2002) Prognosis of a large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European center. Liver 22: 23-28

Jaworek J, Bonior J, Pierzchalski P, Tomaszewska R, Stachura J, Sendur R, Leja A, Jachimczak B, Konturek PC, Bielanski W, Pawlik W, Konturek SJ (2002) Leptin protects the pancreas from damage induced by caerulein overstimulation by modulating cytokine production. Pancreatology 2: 89-99

Karczewska E, Konturek JE, Konturek PC, Czesnikiewicz M, Sito E, Bielanski W, Kwiecien N, Obtulowicz W, Ziemniak W, Majka J, Hahn EG, Konturek SJ (2002) Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by helicobacter pylori. Dig Dis Sci 47: 978-86

Konturek PC, Bielanski W, Konturek SJ, Hartwich A, Pierzchalski P, Gonciarz M, Marlicz K, Starzynska T, Zuchowicz M, Darasz Z, Götze JP, Rehfeld JF, Hahn EG (2002) Progastrin and cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. Dig Dis Sci 47: 1984-1991

Konturek PC, Konturek SJ, Czesnikiewicz M, Plonka M, Bielanski W (2002) Interaction of helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on gastric mucosa and risk of ulcerations. Med Sci Monit 8: RA 197-209

Konturek PC, Brzozowski T, Kwiecien S, Drozdowicz D, Harsch IA, Meixner H, Stachura J, Hahn EG, Konturek SJ (2002) Effect of helicobacter pylori on delay in ulcer healing induced by aspirin in rats. Eur J Pharmacol 451: 191-202

Konturek PC, Brzozowski T, Ptak A, Kania J, Kwiecien S, Hahn EG, Konturek SJ (2002) Nitric oxide releasing aspirin protects the gastric mucosa against stress and promotes healing of stress-induced gastric mucosal damage: role of heat shock protein 70. Digestion 66: 160-172

Konturek PC, Jaworek J, Maniatoglou A, Bonior J, Meixner H, Konturek SJ, Hahn EG (2002) Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. Digestion 65: 149-160

Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Starzynska T, Marlicz K, Hartwich A, Zuchowicz M, Darasz Z, Papiez D, Hahn EG (2002) Gastric MALT-lymphoma, gastrin and cyclooxygenases. Acta Gastro-Enterologica Belgica 65: 17-23

Konturek S, Konturek PC, Bielanski W, Lorens K, Sito E, Konturek J, Kwiecien S, Bobrzynski A, Pawlik T, Karcz D, Areny H, Stachura T (2002) Case presentation of gastrinoma combined with gastric carcinoid with the longest survival record - Zollinger-Ellison syndrome: pathophysiology, diagnosis and therapy. Med Sci Monit 8: CS 43-59

Konturek SJ, Starzynska T, Konturek PC, Karczewska E, Marlicz K, Lawniczak M, Jaroszewicz-Heigelman H, Bielanski W, Hartwich A, Ziemniak A, Hahn EG (2002) Helicobacter pylori and cagA status, serum gastrin, interleukin-8 and gastric acid secretion in gastric cancer. Scand J Gastroenterol 37: 891-8

Kowalski M, Rees W, Konturek PC, Grove R, Scheffold T, Meixner H, Brunec M, Franz N, Konturek JW, Pieniazek P, Hahn EG, Konturek SJ, Thale J, Warnecke H (2002) Detection of h. pylori specific DNA in human atheromatous coronary arteries and ist association to prior myocardial infarction and unstable angina. Digest Liver Dis 34: 398-402

Kwiecien S, Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ (2002) The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. J Physiol Pharmacol 53: 761-773

Majka J, Rog T, Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Kowalsky M, Szczudlik A (2002) Influence of chronic helicobacter pylori infection on ischemic cerebral stroke risk factors. Med Sci Monit 8: CR 675-84

Raithel M, Hahn EG, Baenkler HW (2002) Klinik und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien (Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I-IV). Dtsch Ärzteblatt 99: A 780-786

Raithel M, Weidenhiller M, Abel R, Nabe A, Hahn EG (2002) Ernährung und Allergie: Schlecht vertragen oder doch allergisch. MMW - Fortschr Med 144: 30-33

Stremmel C, Wein A, Hohenberger W, Reingruber B (2002) DNA microarrays: a new diagnostic tool and its implications in colorectal cancer Int J Colorect Dis 17: 131-136

Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, Jaworek J, Konturek PC, Dembinski M, Bilski J, Konturek SJ (2002) Influence of leptin administration on the course of acute ischemic pancreatitis. J Physiol Pharmacol 53: 775-790

Winterkamp S, Weidenhiller M, Otte P, Stolper J, Schwab D, Hahn EG, Raithel M (2002) Urinary excretion of n-methylhistamine as a marker of disease activity in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 92: 3071-7

Boxberger F, Jungert B, Brueckl V, Brueckl WM , Hautmann M, Hohenberger W, Hahn EG, Wein A (2003) Palliative chemotherapy with gemcitabine and weekly high-dose 5-fluorouracil as 24-h infusion in metastatic biliary tract and gall bladder adenocarcinomas. Anticancer Drugs 14: 87-90

Brueckl WM, Moesch C, Brabletz T, Koebnick C, Riedel C, Jung A, Merkel S, Schaber S, Boxberger F, Kirchner T, Hohenberger W, Hahn EG, Wein A (2003) Relationship between microsatellite instability, response and survival in palliative patients with colorectal cancer undergoing first-line chemotherapy. Anticancer Res 23: 1773-1777

Brzozowski T, Konturek PC, Kwiecien S, Konturek SJ, Pajdo R, Drozdowicz D, Ptak A, Pawlik M, Stachura J, Pawlik WW, Hahn EG (2003) Triple eradication therapy counteracts functional impairment associated with Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils. J Physiol Pharmacol 54: 33-51

Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Kwiecien S, Sliwowski Z, Pajdo R, Duda A, Ptak A, Hahn EG (2003) Implications of reactive oxygen species and cytokines in gastroprotection against stress-induced gastric damage by nitric oxide releasing aspirin. Int J Colorectal Dis 18: 320-9

Brzozowski T, Konturek PC, Moran AP, Kwiecien S, Pajdo R, Konturek SJ, Drozdowicz D, Ptak A, Pawlik W, Hahn EG (2003) Enhanced resistance of gastric mucosa to damaging agents in the rat stomach adapted to Helicobacter pylori lipopolysaccharide. Digestion 67: 195-208

Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Tomaszewska R, Stachura J, Konturek SJ, Konturek PC (2003) Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat. J Physiol Pharmacol 54: 561-73

Harsch IA, Brzozowski T, Bazela K, Konturek SJ, Pawlik WW, Kukharskyy V, Pawlowski WE, Hahn EG, Konturek PC (2003) Impaired gastric ulcer healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines. European Journal of Pharmacology 481: 249-260

Hartmann JT, Oechsle K, Quietzsch D, Wein A, Hofheinz RD, Honecker F, Nehls O, Kohne CH, Kafer G, Kanz L, Bokemeyer C (2003) Protracted infusional 5-fluorouracil plus high-dose folinic acid combined with bolus mitomycin C in patients with gastrointestinal cancer: a phase I/II dose escalation study. Br J Cancer 89: 2051-2056

Herold C, Ganslmayer M, Ocker M, Blauberger S, Zopf S, Hahn EG, Schuppan D (2003) Overadditive anti-proliferative and pro-apoptotic effects of a combination therapy on colorectal carcinoma cells. Int J Oncol 23: 751-756

Herold C, Ganslmayer M, Ocker M, Zopf S, Gailer B, Hahn EG, Schuppan D (2003) Inducibility of microsomal liver function may differentiate cirrhotic patients with maintained compared with severely compromised liver reserve. J Gastroenterol Hepatol 18: 445-449

Kania J, Konturek SJ, Marlicz K, Hahn EG, Konturek PC (2003) Expression of survivin and caspase-3 in gastric cancer. Dig Dis Sci 48: 266-71

Konturek PC, Brzozowski T, Kania J, Konturek SJ, Hahn EG (2003) Nitric oxide-releasing aspirin protects gastric mucosa against ethanol damage in rats with functional ablation of sensory nerves. Inflamm Res 52: 359-65

Konturek PC, Brzozowski T, Kania J, Konturek SJ, Kwiecien S, Pajdo R, Hahn EG (2003) Pioglitazone, a specific ligand of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, accelerates gastric ulcer healing in rat. Eur J Pharmacol 472: 213-20

Konturek PC, Brzozowski T, Kania J, Kukharsky V, Bazela K, Kwiecien S, Harsch I, Konturek SJ, Hahn EG (2003) Pioglitazone, a specific ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma reduces gastric mucosal injury induced by ischemia/ reperfusion in rat. Scand J Gastroenterol38: 468-76

Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecien S, Pajdo R, Drozdowicz D, Stachura J, Karczewska E, Hahn EG (2003) Functional and morphological aspects of Helicobacter pylori-induced gastric cancer in Mongolian gerbils. Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 745-54

Konturek PC, Kania J, Konturek JW, Nikiforuk A, Konturek SJ, Hahn EG (2003) H pylori infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. Review, Med Sci Monit 9: 53-66

Konturek PC, Kania J, Kukharsky V, Ocker S, Hahn EG, Konturek SJ (2003) Influence of gastrin on the expression of cyclooxygenase-2, hepatocyte growth factor and apoptosis-related proteins in gastric epithelial cells. J Physiol Pharmacol 54: 17-32

Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Kania J, Zuchowicz M, Hartwich A, Rehfeld JF, Hahn EG (2003) Influence of COX-2 inhibition by rofecoxib on serum and tumor progastrin and gastrin levels and expression of PPARgamma and apoptosis-related proteins in gastric cancer patients. Dig Dis Sci 48: 2005-17

Konturek PC, Rembiasz K, Konturek SJ, Stachura J, Bielanski W, Galuschka K, Karcz D, Hahn EG (2003) Gene expression of ornithine decarboxylase, cyclooxygenase-2, and gastrin in atrophic gastric mucosa infected with Helicobacter pylori before and after eradication therapy. Dig Dis Sci 48: 36-46

Konturek SJ, Bielanski W, Plonka M, Pawlik T, Pepera J, Konturek PC, Czarnecki J, Penar A, Jedrychowski W (2003) Helicobacter pylori, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. Scand J Gastroenterol 38: 923-30

Konturek SJ, Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W, Mazur W, Mularczyk A, Konturek PC, Goetze JP, Rehfeld JF (2003) Progastrin and its products from patients with chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 38: 643-7

Konturek SJ, Konturek PC, Bielanski W, Karczewska E, Zuchowicz M, Hartwich A, Rehfeld JF, Goetze JP, Hahn EG (2003) Serum progastrin and its products, gastric acid secretion and serum pepsinogen I in gastric Digestion 68: 169-77

Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K, Konturek PC, Pawlik T, Szlachcic A, Hahn EG (2003) Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. J Physiol Pharmacol 54: 293-317

Kwiecien S, Brzozowski T, Konturek PC, Pawlik MW, Pawlik WW, Kwiecien N, Konturek SJ (2003) The role of reactive oxygen species and capsaicin-sensitive sensory nerves in the pathomechanisms of gastric ulcers induced by stress. J Physiol Pharmacol 54: 423-37

Muller S, Schwab D, Aigner T, Kirchner T (2003) Allergy-associated colitis Characterization of an entity and its differential diagnoses. Pathologe 24:28-35

Ocker M, Herold C, Ganslmayer M, Hahn EG, Schuppan D (2003) The synthetic retinoid adapalene inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells in vitro. Int J Cancer107: 453-9

Papiez D, Konturek PC, Bielanski W, Plonka M, Dobrzanska M, Kaminska A, Szczyrk U, Bochenek A, Wierzchos E (2003) Prevalence of Helicobacter pylori infection in Polish shepherds and their families. Dig Liver Dis 35: 10-5

Raithel M, Dormann H, Schwab D, Winterkamp S, Weidenhiller M, Fischer B, Hahn EG, Schneider T (2003) Immunoglobulin E production in chronic pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 1-7

Rödel F, Brückl W (2003) Prädiktion des Nutzens einer adjuvanten 5-Fluorouracilterapie bei Patienten mit Kolonkarzinom durch DNA Marker: eine molekulare Studie. Strahlenther Onkol 179: 273-274

Schwab D, Hahn EG, Raithel M (2003) Enhanced histamine metabolism: a comapartive analysis of collagenous coltiis and food allergy with respect to the role of diet and NSAID use. Inflamm Res 52: 142-7

Schwab D, Müller S, Hahn EG, Aigner T, Raithel M (2003) Functional and morphological characterisation of eosinophils in the lower intestinal mucosa of patients with food allergy. Am J Gastroenterol 98: 1525-1534

Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, Konturek SJ, Tomaszewska R, Stachura J, Konturek PC (2003) IGF-1 stimulates production of interleukin-10 and inhibits development of caerulein-induced pancreatitis. J Physiol Pharmacol 54: 575-90

Wein A, Riedel C, Bruckl W, Merkel S, Ott R, Hanke B, Baum U, Fuchs F, Gunther K, Reck T, Papadopoulos T, Hahn EG, Hohenberger W (2003) Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. Oncology 64: 131-138

Wein A (2003) Die isolierte hepatische Perfusion bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit nichtresektablen Lebermetastasen eines Kolorektalen Karzinoms. Stahlenther Onkol 179: 272-273

2. Diagnostische und interventionelle bildgebende Verfahren in der Gastroenterologie und Hepatologie (Endoskopie, Ultraschall)

Endoskopie: Medizintechnik und Entwicklung neuer endoskopischer diagnostischer Verfahren
Endoskopische photodynamische Diagnostik (PDD) mit oraler Applikation von 5-Aminolävulinsäure zur Tumorfrüherkennung und Erkennung dysplastischer Läsionen im GI-Trakt ist ein neues optisches Verfahren zur endoskopischen Tumorfrüherkennung. Im Rahmen von klinischen wird die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens evaluiert und mit den Daten der Weißlicht-Endoskopie verglichen. **(Priv.-Doz. Dr. B. Mayinger, Dr. H. Reh, cand. med. S. Neidhardt, Priv.-Doz. Dr. D. Martus).**
Die lichtinduzierte Fluoreszenz-Spektroskopie (LIFS) zur Tumorfrüherkennung von (Früh)karzinomen im oberen GI-Trakt und unteren GI-Trakt in vivo dient zur spektroskopischen Differenzierung von Tumor und Normalgewebe in vivo. In diesem Verfahren wird die emittierte, native Autofluoreszenz nach Induktion mit Licht spezifischer Wellenlängen zur Tumorerkennung eingesetzt. Nach medizintechnischer Entwicklung und Validierung dieses Verfahrens, erfolgen klinische Studien an Patienten mit dysplastischen und malignen Läsionen an Ösophagus, Magen und Colon. **(Priv.-Doz. Dr. B. Mayinger, Dipl.-Ing. M. Jordan, Dipl-Phys. C. Gerlach,** Dipl.-Ing. P. Horner, TU München).
Bei der farbtexturbasierten optischen Biopsie auf hochauflösenden endoskopischen Farbbildern des Ösophagus wird versucht eine automatisierte Bild-Gewebediagnostik zu entwickeln, um mit Hilfe bestimmter Simualtions- und Rechenmodelle Dysplasien und Karzinome von gesundem Gewebe zu unterscheiden. Klinisches Einsatzgebiet ist der Barrett-Ösophagus. **(Priv.-Doz. Dr. S. Mühldorfer, Priv.-Doz. Dr. B. Mayinger, Y. Öztürk, C. Münzenmayer, H. Volk, M. Grobe,** T. Wittenberg, Fraunhoferinstitut Erlangen).
Die Chromo- und Lupen-Endoskopie wird bei Barrett-Ösophagus und Barrett-Dysplasien evaluiert **(Priv.-Doz. Dr. S. Mühldorfer, Priv.-Doz. Dr. B. Mayinger).**
Der frequenzverdoppelte Doppelpuls-Nd: YAG-Laser (FREDDY) wurde weiterentwickelt, so daß eine deutlich bessere Steinfragmentation und gute biologische Verträglichkeit resultiert **(Priv.-Doz. Dr. J. Hochberger, Dr. J. Maiß).**
Weiterhin wurden die Trainingskurse an dem in Erlangen entwickelten Endoskopie Trainingsmodell (compactEASIE®) für Ärzten und Pflegepersonal (EASIE-Team-Training) fortgeführt. **(Priv.-Doz. Dr. J. Hochberger, Dr. J. Maiß, Dr. A. Nägel).** In Zusammenarbeit mit der New York Society for Gastrointestinal Endoscopy (NYSGE) und mit der Societé Francaise d' Endoscopie Digestive (S.F.E.D.) konnte prospektiv und randomisiert der Nutzen und Lerneffekt dokumentiert werden. **(Priv.-Doz. Dr. J. Hochberger, Dr. J. Maiß, Dr. N. Krauss, Dr. A. Nägel).** Endoskopische Novizen können durch den Simulator auf ein vergleichbares Niveau wie angehende gebracht werden **(Dr. J. Maiß, Dr. N. Krauss, cand. med. K. Heinemann, cand. med. L. Millermann, Dr. A. Nägel)**.
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. **(Dr. J. Maiß, cand. med. M. Rückert).**
Die die Wirksamkeit und Sicherheit von ENTERYX wurde getestet. Hierbei wird zur Therapie der Refluxerkrankung eine Flüssigkeit in den unteren Ösophagussphinkters injiziert polymerisiert dort schwammig und führt zu einer Verengung des Sphinkters. **(Priv.-Doz. Dr. J. Hochberger, Dr. J. Maiß).** Im Herbst 2003 wurde eine nationale Befragung zur endoskopischen und medikamentösen Therapie der akuten Ulcus-Blutung begonnen. Es wird ermittelt, welche Verfahren derzeit bundesweit eingesetzt werden. Zusätzlich sollte das begleitende medikamentöse Regime erfasst werden **(Dr. J. Maiß, cand. med. Molzahn)**.
Weiterhin wird die Sekretion von Moxifloxacin in die Galle pharmakokinetisch untersucht **(Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Dr. M. Grauer)**, sowie die hämodynamische Effektivität zweier endoskopischer Clip Applikatoren bei der Behandlung von blutenden Gefäßstümpfen im oberen GI-Trakt untersucht. **(Dr. J. Maiss, C. Dumser, Dr. N. Krauss, Dr. A. Nägel, Y. Oztürk, Dr. A. Stegmaier, Priv.-Doz. Dr. D. Schwab).**
Mit der Kapsel-Endoskopie ist 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 **(Dr. F. Kraus, Priv.-Doz. Dr. J. Hochberger)**. Weiterhin wird die Kapselendoskopie bei Zöliakie-Patienten mit persistierenden Beschwerden unter einer glutenfreien Diät evaluiert. Gleichzeitig wird hierbei die Sensitivität und Spezifität der Kapselendoskopie bei der Sprue ermittelt. **(Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. F. Kraus).** In enger Zusammenarbeit mit der Firma Siemens wird an der Weiterentwicklung der Kapsel gearbeitet **(Dr. F. Kraus).**

Ultraschall

Neue Bildgebungsverfahren und der Einsatz von Echosignalverstärkern (sog. Ultraschallkontrastmitteln) ermöglichen eine sehr exakte Differenzierung von soliden Lebertumoren, sowie ist eine verbesserte Detektierbarkeit von Lebertumoren, z.B. durch Bestimmung der Lebertransitzeit. In Zusammerabeit mit der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin wurden drei prospektive Studien multizentrisch in Deutschland initiiert:1) Charakterisierung b-bild-morphologisch unklarer Lebertumore 2) Lebermetastasen-dedektion bei kolorektalem Karzinom 3) Lebermetastasendetektion bei Pankreaskarzinom **(Priv.-Doz. Dr. D. Strobel, Dr. T. Bernatik).** Darüber hinaus beteiligen wir uns an einer multizentrischen internationalen Studie der FDA zur Lebertumorcharakterisierung mittels Kontrastmittelsonographie **(Priv.-Doz. Dr. D. Strobel, Dr. T. Bernatik).**
Unsere Arbeitsgruppe untersucht 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. Durch die Radiofrequenzablation wurden zusätzlich zur lokalen effektiven Tumorzerstörung auch immunstimulatorische Effekte im Tiermodell nachgewiesen. **(Dr. J. Hänsler, T. Wissnowski, Dr. S. Schaber, Dr. M. Frieser, Priv.-Doz. Dr. D. Strobel).**

Diagnostic and Therapeutic Imaging Procedures in Gastroenterology and Hepatology (Endoscopy, Ultrasound)

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 **(Priv.-Doz. Dr. D. Strobel, Dr. T. Bernatik).** Treatment of liver tumors with percutaneous ethanol injection is a well known therapeutic procedures. We investigate whether sonographically guided percutaneous radio-frequency ablation of liver tumors is more effective and more gentle for the patients. These investigations are performed using in-vitro and in-vivo models (VX-2 tumors in rabbits) as well as early treatment of patients with hepatocellular carcinoma in a prospective trial **(Dr. J. Hänsler, Dr. M. Frieser, Dr. S. Schaber, Priv.-Doz. Dr. D. Strobel).** Differentiation between pancreatic carcinomas and inflammatory pseudotumors is a clinical dilemma. Conventional endoscopic ultrasound only plays a minor role. Depicting the blood perfusion in the mass (Endosocopic ultrasound and Power-Doppler) and increasing the backscatter by echo-enhancing agents increases the possibility to differentiate between thes two entities **(Priv.-Doz. Dr. D. Strobel, Dr. T. Bernatik).**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. E. Leen, Royal Infirmary Hospital, Glasgow, Großbritannien

Prof. Dr. Luigi Solbiati, Ospedale Busto Arsizo, Italien

ATL Ultrasound Systems, Bothell, WA, USA

Siemens Medical Systems, Ultrasound Group, Issaquah, WA, USA

Mallinckrodt Corp., St. Louis, MO, USA

Brakko Imaging S.p.A., Mailand, Italien

Esaote S.p.A., Genua-Florenz, Italien

Prof. J. Cohen, New York University, New York Society for Gastrointestinal Endoscopy (NYSGE), USA

Prof. S. Chaussade, Paris, Prof. Sauteraud, Université Limoges, Société Francaise d´Endoscopie Digestive (S.F.E.D.), Frankreich

Prof. J. Deviere, Université Libre, Hôpital Erasme, Brüssel (Enteryx-Studie), Belgien

Prof. R. Schöfl, Östereichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Wien (EASIE-Kurse, EMR-Studie), Österreich

Prof. F. Schreiber, Universität Graz, Östereichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Wien (EASIE-Kurse), Österreich

Priv. Doz. Christa Meyenberger, Kantonspital St. Gallen, Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Wien (EASIE-Kurse), Österreich

Dr. med. B. Madgeburg, Inselspital, Universität Bern (EASIE-Kurse, Laserlithotripsie), Schweiz

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. D. Strobel
Landesgewerbeamt Bayern, High-Tech-Offensive-Bayern, „Traumaminimierung durch minimal invasive Technik"
PM/SM: ges: 337.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. D. Strobel
Fa. Berchtold, Experimentelle Tumortherapie – Hochfrequenzthermotherapie
PM/SM: ges: 112.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Dr. M. Grauer
Fa. Bayer AG, „Sekretion von Moxifloxacin in die Galle – bei Patienten mit Cholestase. Eine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Cholangitis und Röhrenstenose des Gallenganges"
Laufzeit: bis 06./04
PM/SM: ges: 18.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Wehler
ELAN_Fonds, FKZ: 00.03.31.1, „Proteinbiochemische Analyse okkludierter Endoprothesen" Laufzeit: 2001-2003
PM/SM: ges: 24.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Wehler
Industriegeförderte Drittmittel
Laufzeit: 1999-2002
SM: ges: 11.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. J. Hochberger
W.O.M Berlin Untersuchungen zur Fragmentationsrate /Gewebeschädigungspotential des FREDDY-Lasers im Vergleich mit anderen Lasertypen.
Laufzeit: 1998-2002
PM/SM: ges: 75.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D (2002) Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? Eur J Gastroenterol Hepatol 14: 383-7

Bernatik T, Strobel D, Hänsler J, Wein A, Hahn EG, Becker D (2002) Hepatische Transitzeit eines Echosignalverstärkers als Indikator einer Lebermetastasierung – erste klinische Ergebnisse. Ultraschall Med 23: 91-95

Hansler J, Harsch IA, Strobel D, Hahn EG, Becker D (2002) Treatment of solitary adenoma of the parathyroid gland with ultrasound-guided percutaneous Radio-Frequency-Tissue-Ablation (RFTA). Ultraschall Med 23: 202-6

Hansler J, Neureiter D, Strobel D, Muller W, Mutter D, Bernatik T, Hahn EG, Becker D (2002) Cellular and vascular reactions in the liver to radio-frequency thermo-ablation with wet needle applicators. Study on juvenile domestic pigs Eur Surg Res 34: 357-63

Ott R, Fellner F, Aichinger U Greeß H, Herold C, Yedibela S, Bussenius-Kammerer M, Müller V, Hohenberger W, Reck T (2002) Clinical value of magnetic resonance cholangiography (MRC) in the follow-up of liver transplant patients with choledochojejunostomy. Abd Imag 27: 336-343

Rabenstein T, Maiss J, Naegele-Jackson S, Liebl K, Hengstenberg T, Radespiel-Tröger M, Holleczek P, Hahn EG, Sackmann M (2002) Tele-andoscopy in a gigabit-testbed: Influence of data compression, bandwidth and simulated impairments on the usability of digital endoscopic video transmission for medical diagnosis. Endoscopy 34: 703-710

Schwab D, Muhldorfer S, Nusko G, Radespiel-Troger M, Hahn EG, Strauss R (2002) Endoscopic placement of nasojejunal tubes: a randomized, controlled, prospective trial comparing suitability and technical success for two different tubes. Gastrointest Endosc 56: 858-863

Bernatik T, Becker D, Neureiter D, Hansler J, Frieser M, Schaber S, Hahn EG, Strobel D (2003) Detection of liver metastases—comparison of contrast—enhanced ultrasound using first versus second generation contrast agents. Ultraschall Med 24: 175-9

Hansler J, Frieser M, Schaber S, Kutschall C, Bernatik T, Muller W, Becker D, Hahn EG, Strobel D (2003) Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with a saline solution perfusion device: a pilot study. J Vasc Interv Radiol 14: 575-80

Hänsler J, Wissniowski TT, Neureiter D, Frieser M, Schaber S, Esslinger B, Voll R, Strobel D, Hahn EG, Schuppan D (2003) Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. Cancer Res 63: 6496-6500

Hansler J, Witte A, Strobel D, Wein A, Bernatik T, Pavel M, Muller W, Hahn EG, Becker D (2003) Radio-frequency-ablation (RFA) with wet electrodes in the treatment of primary and secondary liver tumours. Ultraschall Med 24: 27-33

Maiss J, Hahn EG, Hochberger J (2003) Trainingssimulatoren in der Endoskopie. Endoskopie heute 1: 20-26

Mayinger B, Jordan M, Horbach T, Horner P, Gerlach C, Mueller S, Hohenberger W, Hahn EG (2003) Evaluation of in vivo endoscopic autofluorescence spectroscopy in gastric cancer. Gastrointest Endosc 59: 191-198

Mayinger B, Jordan M, Horner P, Gerlach C, Muehldorfer S, Bittorf BR, Matzel KE, Hohenberger W, Hahn EG, Guenther K (2003)Diagnosis of rectal cancer and adenoma with light-induced autofluorescence spectroscopy. J Photochem Photobiol B 70: 13-20

Münzenmayer C, Mühldorfer S, Mayinger B, Volk H, Grobe M, Wittenberg T (2003) Farbtexturbasierte optische Biopsie auf hochauflösenden endoskopischen Farb-bildern des Ösophagus.Bildverarbeitung für die Medizin 2003: Algorithmen - Systeme – Anwendungen Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003, ISBN 3-540-00619-2, 191-195

Strobel D, Raeker S, Martus P, Hahn EG, Becker D (2003) Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler sonography for the characterization of focal liver lesions. Int J Colorectal Dis 18: 63-72

Wissniowski TT, Hansler J, Neureiter D, Frieser M, Schaber S, Esslinger B, Voll R, Strobel D, Hahn EG, Schuppan D (2003) Activation of tumor-specific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. Cancer Res 63: 6496-500

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 Initiation und Leitung von oder zur Teilnahme an verschiedenen vernetzten Forschungsprojekten und Studien geführt. Voraussetzung für eine rasche klinische Umsetzung molekularer Forschungsergebnisse 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 (**Dr. M. Bauer, M. Plommer, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). Die Untersuchung der Wirkung von Kollagen VI auf die Expression von Matrixmetalloproteinasen wurde fortgesetzt (**T. Strefeld, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). 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, Endothelin$_a$-Rezeptorantagonisten und spezifische Phosphodiesterase-Inhibitoren auf ihre antifibrotische Wirksamkeit als Monosubstanz und in der Kombination geprüft (**Dr. A. Krebs, Dr. M. Bauer, Dr. M. Ocker, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. Y. Popov, J. Kressel, E. Niedobitek, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Biochemie und der Zellbiologie der extrazellulären Matrix und matrixassoziierter Zytokine und Proteasen (Matrix Metalloproteinasen, MMPs). Hier fliessen die Projekte zur Angiogeneseforschung/Endothelzellbiologie, Fibroseforschung (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 (**Dr. A. Krebs, Dr. M. Bauer, Dr. M. Ocker, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. Y. Popov, J. Kressel, M. Plommer, J. Distler, E. Heidenreich, I. Zöller-Utz, E. Niedobitek, W. Zhang, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). Eine intensive Kooperation besteht mit dem ehemaligen Labor an der FU Berlin (Dr. Rühl, Dr. Somasundaram, Prof. Zeitz).

Klinische Forschungsschwerpunkte bleiben weiterhin die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B und C sowie die Therapie der Autoimmunhepatitis. Die Effektivität der Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegyliertem Interferon und Ribavirin, der chronischen Hepatitis B mit pegyliertem Interferon, Lamivudin und Adefovir wird in multizentrischen, u.a. FDA-Studien weitergeführt. (**Dr. Berg, Dr. T. Bernatik,**

Dr. J. Bork, Dr. M. Frieser, Dr. M. Ganslmayer, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. P. Michaeli, Dr. Y. Öztürk, Dr. A. Stegmaier, Priv.-Doz. Dr. F. Stickel, Dr. D. Strobel, Dr. K. Wehr, Dr. S. Zopf, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan). Für Patienten mit chronischer Hepatitis C, welche auf die Standardtherapie mit Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben wurde eine multizentrische Studie etabliert und fortgeführt (**Dr. K. Wehr, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). Eine Multizenterstudie mit Studienzentrale an der Medizin I zur Therapieoptimierung der naiven, chronischen Hepatitis C mit pegyliertem Interferon wurde initiiert (15 Zentren) und erste Patienten eingeschlossen **(Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. S. Zopf, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).** 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 Fibroseprogession bei der chronischen Hepatitis C Virusinfektion" findet hier die entsprechende Forschung statt. (**Dr. A. Krebs, J. Kressel, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). 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 Piezolith 3000 wird im Rahmen des Medizinproduktegesetztes bei Patienten mit Gallengangs-, Gallenblasen- und Prankreaskonkrementen evaluiert **(Dr. J. Benninger, Dr. J. Rabenstein, Dr. S. Schaber).**

Clinical and Experimental Hepatology (Hepatitis, Oncology, Fibrogenesis and Fibrolysis, Lithotripsie)

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.nC. Dent/Dr. F. Gray, Glaxo Hepatitis Res., Greenford, Großbritannien

Prof. R. dePinho, Dept. of Mol. Biol., Harvard Med. School, Boston, USA

Dr. J.nD. Jia, Capital Institute of Medicine, Beijing Friendship Hospital, Beijing, VR China

Prof. A. Geerts, Institute for Cell Biology, Univ. of Newcastle upon Tine, Großbritannien

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. Meijer, Dept. of Pharmacology and drug targeting, 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, Institute of Medicine, Beijing Friendship Hospital, Beijing, VR China

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. J. Bork
DFG, SFB 423, „Einfluß von Endostatin und CTGF auf die renale Angiogenese und Fibroblasie"
Laufzeit: 2002-2004
PM/SM: 2002: 82.200 € 2003: 82.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Prof. Dr. E. G. Hahn
BMBF, IZKF, Teilprojekt: B18, „Quantifizierung der Fibrogenese und Fibrolyse in diagnostischen Biopsien: Validierung serologischer Marker der Leberfibrose."
Laufzeit: 1998-2002
PM/SM:ges: 600.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
BMBF, IZKF, Teilprojekt: B21, „Mechanismen der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis C."
Laufzeit: 1999-2004
PM/SM:ges: 550.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
BMBF, DLR, Kompetenznetzwerk „Virushepatitis: Hep-Net". Schwerpunkt „Progression/Fibrose", „Modellregion Süd"
Laufzeit: 2001-2006
PM/SM: ges: 220.000 €, BAT.Vb/2

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. M. Bauer
DFG, GRK 750, "Modulation von Proliferation, Apoptose und Genexpression von Myofibroblasten und mikrovaskulären Endothelzellen durch extrazelluläre Matrix".
Laufzeit: 2001-2004
PM/SM: ges: 50.000 €, BAT IIa/3

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Prof. Dr. 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
PM/SM: ges: 24.750 €, BAT Vb/2

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
European Assoc. For the Study of the Liver, Fellowship für Dr. Y. Popov, Belarus
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 15.000 €, BAT IIa/3

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. F. Stickel, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
DFG, „Untersuchung der Mechanismen der Kokarzinogenität von Ethanol bei der chemisch-induzierten Hepatokarzinogenese der Ratte und dem Hepatitis C assoziierten Leberzellkarzinom des Menschen."
PM/SM:ges: 230.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Rühl, Berlin, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
DFG, „Modulation der Aktivität und Verfügbarkeit von Matrix-Metalloproteinasen durch Matrixbindung."
Laufzeit: 2002-2004
PM/SM:ges: 190.000 €, BAT IIa/2, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. M. Bauer
DFG, „Hemmung der Fibrogenese bei chronischen Lebererkrankungen."
Laufzeit: 2002-2004
PM/SM:ges: 260.000 €, BAT IIa, BAT Vb

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. K. Wehr, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan
Otsuka GmbH, „Wirksamkeit einer Therapie mit INF/Ribavirin nach Senkung der Viruslast durch Apharese"
Laufzeit: 2003-2004
PM/SM: ges: 80.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Dr. K. Wehr
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"
Laufzeit: 2000-2003
PM/SM: ges: 150.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Herold
Hoffmann LaRoche, „Therapieoptimierungstudie zur Behandlung der naiven, chronischen Hepatitis C"
Laufzeit: 2002-2004
PM/SM: ges: 250.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Herold C, Regn S, Ganslmayer M, Ocker M, Hahn EG, Schuppan D (2002) Can quantitative tests of liver function discriminate between different etiologies of liver cirrhosis? Dig Dis Sci 47: 2669-73

Herold C, Wehler M, Schuppan D, Hahn EG, Strauss R (2002) Changes in hepatic perfusion after administration of hydroxyethyl starch in intensive care patients assessed using color-coded Doppler sonography. Clin Imaging 26: 173-176

Isbert C, Boerner A, Ritz JP, Schuppan D, Buhr HJ, Germer CT (2002) In situ ablation of experimental liver metastases delays and reduces residual intrahepatic tumour growth and peritoneal tumour spread compared with hepatic resection. Br J Surg 89: 1252-9

Lorentz A, Schuppan D, Mierke C, Gebert A, Manns MP, Bischoff SC (2002) Stem cell factor is a unique cytokine promoting adhesion of human intestinal mast cells to extracellular matrix proteins. Blood 99: 966-972

Raetsch C, Boigk G, Herbst H, Riecken EO, Schuppan D (2002) Pentoxifylline retards collagen acumulation in early but not in advanced rat secondary biliary fibrosis. Gut 50: 241-7

Rombouts K, Niki T, Greenwel P, Vandermonde A, Wielant A, Hellemans K, DeBleser P, Yoshida M, Schuppan D, Rojkind M, Geerts A (2002) Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses collagen synthesis and prevents TGF-beta(1)-induced fibrogenesis in skin fibroblasts. Exp Cell Res 278: 184-191

Ruehl M, Somasundaram R, Schoenfelder I, Farndale RW, Knight CG, Schmid M, Ackermann R, Riecken EO, Zeitz M, Schuppan D (2002) The epithelial mitogen keratinocyte growth factor binds to collagens via the consensus sequence glycine-proline-hydroxyproline. J Biol Chem 277: 26872-26878

Schuppan D, Ciccocioppo R (2002) Coeliac disease and secondary autoimmunity. Dig Liver Dis 34: 13-15

Schuppan D, Hahn EG (2002) Gluten and the gut: lessons for immune regulation. Science 297: 2218-20

Somasundaram R, Ruehl M, Schaefer B, Schmid M, Ackermann R, Riecken EO, Zeitz M, Schuppan D (2002) Interstitial collagens I, III and VI sequester and modulate the multifunctional cytokine oncostatin M. J Biol Chem 277: 3242-3246

Stickel F, Brinkhaus B, Krahmer N, Seitz HK, Hahn EG, Schuppan D (2002) Antifibrotic properties of botanicals in chronic liver disease. Hepatogastroenterology 49: 1102-1108

Stickel F, Schuppan D, Hahn EG, Seitz HK (2002) Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. Gut 51: 132-139

Stölzel U, Schuppan D, Tillmann HL, Manns MP, Tannapfel A, Doss MO, Zimmer T, Kostler E (2002) Autoimmunity and HCV infection in porphyria cutanea tarda: a controlled study. Cell Mol Biol 48: 43-47

Teubner A, Tillmann HL, Schuppan D, Gericke G, Manns MP, Stolzel U (2002) Prevalence of circulating autoantibodies in healthy individuals. Med Klin 97: 645-9

Dieterich W, Trapp D, Esslinger B, Piper J, Hahn EG, Schuppan D (2003) Autoantibodies of patients with celiac disease are insufficient to block tissue transglutaminase activity. Gut 52: 1562-6

Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D (2003) Pathomechanisms in celiac disease. Int Arch Allergy Immunol 132: 98-108

Hanke B, Wein A, Martus P, Riedel C, Voelker M, Hahn EG, Schuppan D (2003) Serum markers of matrix turnover as predictors for the evolution of colorectal cancer metastasis under chemotherapy. Br J Cancer 88: 1248-1250

Lin Foon Pender S, Braegger C, Günther U, Monteleone G, Meuli M, Schuppan D, MacDonald TT (2003) Matrix metalloproteinases in necrotising enterocolitis. Pediatr Res 54: 160-4

Ott R, Schuppan D, Tannapfel A, Wittekind C, Erhardt W, Henke J, Kilic N, Kockerling F, Reck T, Hohenberger W, Muller V (2003) Portal vein arterialisation as a technical option in liver transplantation: impact on function, regeneration, and morphology of the liver following hemihepatectomy in pigs. Liver 23: 54-62

Rombouts K, Kisanga E, Hellemans K, Wielant A, Schuppan D, Geerts A (2003) Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on proliferation and protein synthesis by rat hepatic stellate cells. J Hepatol 38: 564-72

Schaefer B, Rivas-Estilla AM, Meraz-Cruz N, Reyes-Romero MA, Hernandez-Nazara ZH, Dominguez-Rosales JA, Schuppan D, Greenwel P, Rojkind M (2003) Reciprocal modulation of matrix metalloproteinase-13 and type I collagen genes in rat hepatic stellate cells. Am J Pathol 162: 1771-80

Sedlaczek N, Hasilik A, Neuhaus P, Schuppan D, Herbst H (2003) Focal overexpression of insulin-like growth factor 2 by hepatocytes and cholangiocytes in viral liver cirrhosis. Br J Cancer 88: 733-9

Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Popov Y, Hahn EG (2003) Hepatitis C and fibrosis progression. Cell Death Diff 10: 59-67

Schuppan D, Dieterich W (2003) A molecular warhead and its target. Tissue transglutaminase and celiac sprue. Chem Biol 10: 199-201

Schuppan D, Esslinger B, Dieterich W (2003) Celiac disease and innate immunity: friend or foe? Lancet 362: 3-4

Schuppan D, Ocker M (2003) Integrin-mediated control of cell growth. Hepatology 38: 289-291

Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK (2003) Nutritional therapy in alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 18: 357-373

Stickel F, Seitz HK, Hahn EG, Schuppan D (2003) Alcoholic liver disease. Z Gastroenterol 41: 333-42

Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D (2003) Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma) J Hepatol 39: 62-7

Stickel F, Jungert B, Brueckl V, Schirner I, Brueckl WM, Mannlein G, Hegewald J, Muhldorfer S, Bittorf B, Hohenberger W, Hahn EG, Wein A (2003) Weekly high-dose 5-fluorouracil as 24-h infusion and folinic acid (AIO) plus irinotecan as second- and third-line treatment in patients with colorectal cancer pre-treated with AIO plus oxaliplatin. Anticancer Drugs 14: 745-749

Stickel F, Poeschl G, Schuppan D, Conradt C, Strenge-Hesse A, Fuchs FS, Hofmann WJ, Seitz HK (2003) Serum hyaluronate correlates with histological progression in alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 945-50

Stickel F, Poschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D (2003) Acute hepatitis induced by Greater Celandine (Chelidonium majus). Scand J Gastroenterol 38: 565-568

Stölzel U, Kostler E, Schuppan D, Richter M, Wollina U, Doss MO, Wittekind C, Tannapfel A (2003) Hemochromatosis (HFE) Gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. Arch Dermatol 139: 309-13

Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, Ludwiczek O, Shawcross D, Zoller H, Alisa A, Mookerjee RP, Graziadei I, Datz C, Trauner M, Schuppan D, Obrist P, Vogel W, Williams R (2003) Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 38: 419-25

Zeitlin L, Resnick MB, Konikoff F, Schuppan D, Bujanover Y, Lerner A, Belson A, Lifschitz B, Reif S (2003) Divergent patterns of extracellular matrix protein expression in neonatal versus adult liver fibrosis. Pediatr Pathol Mol Med 22: 349-62

4. Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin

Endokrinologie, Stoffwechsel und Diabetes und Ernährung
Folgende Themengebiete wurden bearbeitet: Untersuchungen zur Chemokin- und Chemokinrezeptorexpression beim Typ 1 Diabetes **(Dr. C. Seifarth, Prof. Dr. T. Lohmann),** Monitoring der Autoimmunreaktionen nach Pankreastransplantation **(Prof. Dr. T. Lohmann),** Beurteilung von Autoantikörperbefunden beim spätmanifestiertem Typ 1 (LADA) und Gestationsdiabetes **(Prof. Dr. T. Lohmann),** Funktion dendritischer Zellen beim Typ 1 Diabetes (**Dr. C. Seifarth, Prof. Dr. T. Lohmann**), Veränderungen von Adipozytokinen bei Schilddrüsenerkrankungen **(Dr. H. Wallaschofski, Dr. T. Bergmann, Prof. Dr. T. Lohmann,** Prof. Dr. T. Kuwert), Induktion einer Autoimmunthyreoiditis durch Radiojodtherapie **(Dr. H. Wallaschofski, Dr. T. Bergmann, Prof. Dr. T. Lohmann,** Prof. Dr. T. Kuwert), Untersuchung zur Assoziation von kardiovaskulären Risikofaktoren und Schilddrüsensoffwechsellage **(Dr. H. Wallaschofski, Dr. T. Bergmann, Prof. Dr. T. Lohmann,** Prof. Dr. T. Kuwert, Dr. D. Raaz, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Prof. Dr. W. G. Daniel), Immunpathogenese von Pluriglandulären Autoimmunerkrankungen **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Loh-**

mann, Dr. B. Spriewald, Priv.-Doz. Dr. Lorenz Uni-Heidelberg, Prof. Dr. Kahaly Uni-Mainz**),** Interaktionen zwischen Thrombozyten und Prolaktin **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann,** Priv.-Doz. Dr. M. Eigenthaler Uni-Würzburg**),** Thrombozytenaktivierung bei juveniler Adipositas **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann,** Dr. Böttner und Prof. Dr. Kiess Uni-Leipzig**)** Thrombozytenaktivierung bei Prä-Eklampsie **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann,** Priv.-Doz. H. Stephan, Prof. Dr. Faber Uni-Leipzig**),** Thrombozytenaktivierung bei kardiovaskulären Ekrankungen und Prolaktin **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann, Dr. D. Raaz, Dr. C. Stumpf,** Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Prof. Dr. W. G. Daniel, Priv.-Doz. Dr. M. Eigenthaler Uni- Würzburg**),** Interaktionen zwischen Thrombozyten und Wachstumshormon **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann, Dr. J. Kreuzer,** Prof. Dr. J. Fahlbusch, PD Eigenthaler Uni-Würzburg**),** Untersuchung von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Akromegalie **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann, Dr. J. Kreuzer,** Prof. Dr. J. Fahlbusch, Priv.-Doz. Dr. D. Ropers, Prof. Dr. W. G. Daniel, Priv.-Doz. Dr. M. Eigenthaler Uni Würzburg), Langzeiteffekte einer Wachstumshormonsubstitution bei Wachstumshormonmangel des Erwachsenen, Untersuchung von kardiovaskulären Risikofaktoren **(Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann,** Priv.-Doz. Dr. M. Eigenthaler Uni-Würzburg, Prof. Dr. Brabant MH Hannover**).**

Zum Themengebiet neuroendokrine Tumoren wurden serologische und immunhistochemische Untersuchungen zu hormonellen Faktoren und Parametern der Angiogenese durchgeführt und mit dem klinischen Verlauf und der Prognose von NET korreliert **(Dr. M. Pavel, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Prof. Dr. T. Lohmann).** Untersuchungen zum Einfluß von sekretorischen Peptiden auf das Endothelzellverhalten in vitro (Migration und Proliferation) wurden begonnen **(Dr. M. Pavel, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).** Langzeiteffekte einer Wachstumshormonsubstitution wurden untersucht. **(Dr. M. Pavel).** Bei Osteoporose unterschiedlicher Ätiologie werden neue Marker des Knochenstoffwechsels (Bone TRAP, Osteoprotegerin) evaluiert **(Dr. M. Pavel, Prof. Dr. T. Lohmann, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan).**

Weitere Themen waren: sekundäre Insulinresistenz bei Adipositas und Schlafapnoe und deren Besserung nach Wegfall des adrenergen Dauerstimulus (Arousals) durch adäquate CPAP Therapie (**Priv.-Doz. Dr. I. Harsch, Priv.-Doz. Dr. J. Ficker, Prof. Dr. T. Lohmann**), Bestimmung von Leptin und Ghrelin beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom vor und nach Einleitung einer nCPAP-Therapie **(Priv.-Doz. Dr. I. Harsch, Priv.-Doz. Dr. J. Ficker),** Analyse von Leptin und Ghrelin als respiratorischer Stimulus durch serielle nächtliche Bestimmung im Vergleich zum gleichzeitig vorliegenden Schlafrhythmus **(Priv.-Doz. Dr. I. Harsch, Priv.-Doz. Dr. J. Ficker),** Qualitätssicherung in der Betreuung schwangerer Diabetikerinnen/neu aufgetretenem Gestationsdiabetes (**Priv.-Doz. Dr. I. Harsch**), Hypoglycämie und Verkehrssicherheit (**Priv.-Doz. Dr. I. Harsch, Prof. Dr. T. Lohmann).** Die HOPE-Studie wird als HOPE-TOO-Studie fortgeführt **(Dr. R. Riel).** Zudem erfolgt eine Studie zur Anwendbarkeit des CGMS-Gerätes bei Typ 2-Diabetikern **(Dr. R. Riel, Prof. Dr. T. Lohmann, cand. med. K. Weber).**

Ernährungsteam

Die prospektive, randomisierte Untersuchung zur Effektivität einer prophylaktischen vs. symptom-orientierten enteralen Ernährung (PEG) bei Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes vor und während Radiochemotherapie wurde fortgeführt (**Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Priv.-Doz. Dr. S. Mühldorfer).** 2. Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Untersuchung zum Vergleich der Praktikabilität zweier endoskopisch anzulegender nasojejunaler Sonden wurde abgeschlossen (**Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Dr. R. Strauß, Priv.-Doz. Dr. S. Mühldorfer, Priv.-Doz. Dr. G. Nusko**) und erfolgreich publiziert. 3. Der Einfluß von Lipidprofilen (LCT vs. MCT) als Bestandteil einer flüssigen Formuladiät auf die CCK-Ausschüttung und die daraus resultierende Magenentleerunggeschwindigkeit wurde untersucht und publiziert (**Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Priv.-Doz. Dr. S. Mühldorfer**).

Clinical and experimental Endocrinology, Diabetes and Nutrition

Immunology of type 1 diabetes, autoimmune hyperthyrodism, interaction of prolactin with platelets, endocrine tumors, growth hormon 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, Univesity of London, England

Prof. David Leslie, Bartholomew's Hospital, University of London, England

Dr. Roberto Mallone, University of Turin, Italien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Lohmann
Deutsche Diabetesgesellschaft, „Defekte TH2-Immunregulation beim Typ 1 Diabetes"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 6.250 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. I. Harsch
Braun Stiftung, „Insulinresistenz bei Schlafapnoesyndrom"
Laufzeit: 2002-2003
PM/SM: ges: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. C. Seifarth
Stiftung „Das diabetische Kind"
Laufzeit: 2002-2003
PM/SM: ges: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. C. Seifarth
Deutsche Diabetesgesellschaft
Laufzeit: 2002-2003
PM/SM: ges: 6.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. H. Wallaschofski
Deutsche Diabetesgesellschaft, „Untersuchung zur Prolaktin und Leptin induzierten Thrombozytenaktivierung bei juveniler Adipositas"
Laufzeit: 2003-2004
PM/SM: ges: 8.500 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. H. Wallaschofski, Dr. T. Bergmann
Forum Schilddrüse e.V. der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, „Neuroendokrine Interaktion zur Regulation der Adipogenese und des Schilddrüsenstoffwechsels"
Laufzeit: 2003-2004
PM/SM: ges: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Lohmann
ELAN-Fonds, FKZ: 02.07.04.1, „Chemokinrezeptorblockade im NOD-Mausmodell"
Laufzeit: 2002-2003
PM/SM: ges: 52.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. H. Wallaschofski, Prof. Dr. T. Lohmann
Pharmacia GmbH, „Untersuchungen zur Beeinflussung der Thrombozytenfunktion unter Wachstumshormonsubstitution"
Laufzeit: 2003-2004
PM/SM: ges: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. I. Harsch
Fa. Braun
Laufzeit: 2003
PM/SM: 2003: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Pavel
Novartis GmbH, „Therapie Neuroendokriner Tumore"
Laufzeit: 2002
PM/SM: 2002: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Pavel
Pharmacia GmbH, KIMS Studie
Laufzeit: 2002
PM/SM: 2002: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Lohmann
Brahms Diagnostica GmbH, „Autoantikörperdiagnostik beim LADA- und Gestationsdiabetes"
Laufzeit: 1999-2002
PM/SM: ges: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Lohmann
Pharmacia GmbH, „Medikamentöse Therapie hormoninaktiver Hypophysentumore"
Laufzeit: 2000-2002
PM/SM: ges: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. D. Schwab
ELAN-Fonds, FKZ: 01.02.15.1, „Einfluß von Lipidprofilen (LCT vs. MCT) als Bestandteil einer flüssigen Formuladiätauf die Effektivität von Opioide"
Laufzeit: 06/01-05/02
PM/SM: ges: 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. D. Schwab
Ernährungsteam Fresenius, Pfrimmer, Novartis, Caremark
Laufzeit: 2002/2003
PM/SM: ges: 368.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Aust G, Steinert M, Sittig D, Lamesch P, Lohmann T (2002) Grave´s disease is associated with an altered CXCR3 and CCR5 expression in thyroid-derived compared to peripheral blood lymphocytes. Clin Exp Immunol 127: 479-485

Harsch I, Hahn EG, Lohmann T, Ficker J (2002) Respiratorische Effekte von Leptin. DMW 127: 1537-1540

Harsch IA, Pour Shahin S, Fuchs FS, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH (2002) Insulin resistance, hyperleptinemia and obstructive sleep apnoa in Launois-Bensaude Syndrome. Obesity Research 10: 625-632

Harsch IA, Stocker S, Radespiel-Tröger M, Hahn EG, Konturek PC, Ficker JH, Lohmann T (2002) Traffic hypoglycemias and accidents in patients with diabetes mellitus treated with different antidiabetic regimens. J Intern Med 252: 352-360

Lohmann T, Laue S, Nietzschmann U, Lehmann I, Paschke R, Kiess W (2002) Reduced expression of TH1 associated chemokine receptors in type 1 diabetes at diagnosis. Diabetes 51: 2474-2480

Mallone R, Ortolan E, Pinach S, Volante M, Zanone MM, Bruno G, Baj G, Lohmann T, Cavallo-Perin P, Malavasi F (2002) Anti-CD38 Autoantibodies: Characterisation in new-onset type I diabetes and latent autoimmune diabetes of the adult (LADA) and comparison with other islet autoantibodies. Diabetologia 45: 1667-1677

Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J (2002) Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. Clin Endocrinol 57: 457-465

Trenkel S, Seifarth C, Schobel H, Hahn EG, Hensen J (2002) Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 110: 80-5

Wallaschofski H, Miehle K, Mayer A, Tuschy U, Hentschel B, Paschke R (2002) Prediction of remission or relapse for graves' hyperthyroidism by the combined determination of stimulating, blocking and binding TSH-receptor antibodies after the withdrawal of antithyroid drug treatment. Horm Metab Res 34: 383-388

Wallaschofski H, Muller D, Georgi P, Paschke R (2002) Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment. Horm Metab Res 34: 36-39

Witzigmann H, Max D, Uhlmann D, Geissler F, Ludwig S, Schwarz R, Lohmann T, Keim V, Hauss J (2002) Quality of life in chronic pancreatitis – a prospective trial comparing classical whipple procedure and duodenum-preserving pancreatic head resection. J Gastrointestinal Surgery 6: 173-180

Pavel ME, Hensen J, Pfaffle R, Hahn EG, Dorr HG (2003) Long-term follow-up of childhood-onset hypopituitarism in patients with the PROP-1 gene mutation. Horm Res 60: 168-73

Pavel ME, Lohmann T, Hahn EG, Hoffmann M (2003) Impact of growth hormone on central nervous activity, vigilance, and tiredness after short-term therapy in growth hormone-deficient adults. Horm Metab Res 35: 114-9

Seifarth C, Pop S, Liu B, Wong C, Tisch R (2003) More stringent conditions of plasmid DNA vaccination are required to protect grafted versus endogenous islets in nonobese diabetic mice. J Immunol 171: 469-76

Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donne M, Hentschel B, Gertz HJ, Lohmann T (2003) Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. J Clin Psychopharmacol 23: 479-83

Wallaschofski H, Kobsar A, Koksch M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U, Lohmann T, Sokolova O, Eigenthaler M (2003) Prolactin receptor signaling during platelet activation. Horm Metab Res 35: 228-35

Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T (2003) HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. Horm Metab Res35: 120-4

Wallaschofski H, Lohmann T, Stumpf C Daniel WG, Garlichs CD (2003) Lack of relevant association between prolactin and immune responses in patients with chronic heart failure. Eu J Clin Invest 33: 1018

5. Klinische und Experimentelle Pneumologie (einschließlich Schlafapnoe)

Schlafbezogene Atmungsstörungen

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 Verschlußdruck (P crit) zu untersuchen. Internationale multizentrische Studien zum Effekt oberflächenaktiver Substanzen ("Surfactants") wurden unter unserer Leitung durchgeführt. **(Priv.-Doz. Dr. G. Wiest, Dr. F. Fuchs, Dr. S. Pour Schahin, Priv.-Doz. Dr. J. Ficker)**

Inzidenz des Obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Normaldruckglaukom: Im Patientenkollektiv der Normaldruckglaukom-Sprechstunde der Universitätsaugenklinik Erlangen wird die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms ermittelt und die Daten mit ähnlichen Patientenkollektiven ohne Normaldruckglaukom verglichen. **(Priv.-Doz. Dr. G. Wiest,** Prof. Dr. Michaelson (Augenklinik), **Dr. F. Fuchs, Dr. S. Pour Schahin, cand. med. R. Abel).**

Validierung eines selbsttätig druckadaptierenden "CPAP"-Beatmungsgerätes ("APAP") zur Therapie des obstruktiven

Schlafapnoe-Syndroms: Das "intelligente" CPAP-System passt fortlaufend selbsttätig den CPAP-Behandlungsdruck an die aktuellen Erfordernisse an. Dieses Gerät ist zwischenzeitlich kommerziell erhältlich. In einer Studie wird dieses intelligente CPAP-System mit einem baugleichen konventionelle CPAP-Gerät hinsichtlich subjektivem und objektivem Therapieerfolg verglichen. **(Priv. Doz. Dr. J. Ficker, Priv.-Doz. Dr. G. Wiest, Dr. F. Fuchs, Dr. S. Pour Schahin).**
Leptin und Ghrelin beim OSAS – Verlauf unter CPAP Therapie: Leptin wird neben diversen anderen Funktionen auch als atemanaleptisches Hormon diskutiert. Untersucht wurden deshalb die Verläufe von Leptin unter CPAP Therapie. **(Priv.-Doz. Dr. I. Harsch, Dr. S. Pour Schahin, Dr. F. Fuchs, Priv.-Doz. Dr. G. Wiest, Priv.-Doz. Dr. J. Ficker).**
Untersuchung zu Wechselwirkungen zwischen Effekten schlafbezogener Atmungs-störungen und dem Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel: Hierzu werden euglycaemische Insulin-Clamp-Untersuchungen eingesetzt, um Effekte sympathikotoner Aktivierungen im Rahmen eines Schlafapnoe-Sy. auf die Insulinresistenz zu messen. Die Daten zeigen eine deutliche Verbesserung der Insulinsensitivität durch effektive Beamtmungstherapie beim OSAS **(Priv.-Doz. Dr. I. Harsch, Dr. S. Pour Schahin, Priv.-Doz. Dr. G. Wiest, Dr. F. Fuchs, Priv.-Doz. Dr. J. Ficker).**
Untersuchungen zur Länge der Apnoedauer im Verlauf der Nacht beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom (oSAS): Es wird an einem großen Kollektiv von Patienten mit oSAS untersucht, ob die Apnoedauer im Verlauf der Nacht tatsächlich zunimmt. Das zweite Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob Variablen, wie z.B. die biometrischen Daten der Patienten Einfluß auf die Verteilung der Apnoelänge während der Nacht haben. **(Dr. F. Fuchs, cand. med. W. Premm, Priv.-Doz. Dr. G. Wiest).**
Häufigkeit des lageabhängigen obstruktiven Schlafapnoesyndroms und Einfluß der Lage-abhängigkeit auf den minimal effektiven „continuous positive airway pressure": An einem Kollektiv von 282 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom wurde die Häufigkeit des lageabhängigen obstruktiven Schlafapnoesyndroms für verschiedene Definitionen ermittelt. Darüberhinaus wurde untersucht, ob das Vorliegen eines einer Lageabhängigkeit einen Einfluß auf die Höhe des minimal effektiven CPAP-Druckes hat. **(Priv.-Doz. Dr. G. Wiest, Dr. F. Fuchs, Dr. S. Pour Schahin**).

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. Erste Daten zeigen nahezu obligat einen ausgeprägten Selenmangel bei Erwachsenen CF-Patienten. Dessen Bedeutung klinische Bedeutung und die Rolle einer Selensubstitution werden erarbeitet. Im Rahmen multizentrischer Phase II/-III-Studien wird die inhalative Applikation von Antibiotika zur Therapie der chronischen Pseudomonasinfektion der Atemwege evaluiert. **(Priv.-Doz. Dr. G. Wiest, Dr. S. Pour Schahin, Dr. S. Lampert, Priv.-Doz. Dr. J. Ficker).**

Bronchialkarzinom
Verschiedene Phase-II-Studien befaßten 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. G. Wiest, Dr. S. Pour Schahin, Dr. S. Lampert, Dr. F. Fuchs, Priv. Doz. Dr. J. Ficker).**

Clinical and Experimental Lung Diseases (incl. Sleep Apnoea)

Research focus is sleep apnea, utilisation of bronchoalveolar lavage, mucoviscidosis and bronchial carcinoma (see list of published papers for an overview).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. P. Levy, Universität Grenoble, Frankreich

Fa. Fischer & Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland

Fa. CORUS Pharma Inc., Seatle, USA

Fa. Summanus Pharma Inc., Seattle, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. I. Harsch
ELAN-Fonds, „Insulinresistenz bei Schlafapnoesyndrom
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. G. Wiest
Fa. CORUS, "A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Two Period Crossover Trial with Tyloxapol Nasal Solution 1% (TNS) in Patients with Moderate to Severe Sleep Apnea"
PM/SM: ges: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. G. Wiest
Weinmann GmbH, "Klinische Erprobung eines neuartigen miniaturisierten Polysomnographie-Systems" und "APAP therapy based on forced oscillation technique for treatment of obstructive sleep apnoea"
PM/SM: ges: 13.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. G. Wiest
Fa. Chiron, „Inhalative Tobramycin-Therapie bei Cystischer Fibrose"
PM/SM: ges: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. G. Wiest
Fa. Breas, „Vergleich einer konventionellen, druckkonstanten mit einer Auto CPAP-Therapie"
Laufzeit: 2002/2003
PM/SM: ges: 14.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ficker JH, Wiest GH, Fuchs FS, Hahn EG (2002) „Auto-CPAP" und „Auto-Titration"; Möglichkeiten und grenzen selbstregulierender Systeme. Atemw-Lungenkrkh 28: 120-126

Ficker JH (2002) Unilateral anhidrosis of the leg. Lancet 360: 129

Fuchs FS, Wiest GH, Frank M, Harsch IA, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH (2002) Auto-CPAP therapy for obstructive sleep apnea: induction of microarousals by automatic variations of CPAP pressure? Sleep 25: 514-8

Fuchs FS, Winterholler M, Harsch IA, Hahn EG, Ficker JH (2002) [Chronic cough in muscular dystrophy] Med Klin. 97: 556-7

Wiest GH, Harsch IA, Fuchs FS, Kitzbichler S, Bogner K, Brueckl WM, Hahn EG, Ficker JH (2002) Initiation of CPAP therapy for OSA: Does prophylactic humidification during CPAP pressure titration improve initial patient acceptance and comfort? Respiration 69: 406-12

Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kühnlein PP, Fuchs FS, Wiest GH, Lohmann T, Ficker JH (2003) Leptin and Ghrelin levels in OSAS – effect of CPAP treatment European Respiratory Journal 22: 251-257

Harsch IA, Pour Schahin S, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiß H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH (2003) Continuous

positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 169: 156-162

Wiest GH, Fuchs FS, Strauss R, Hahn EG, Ficker JH (2003) Chylothorax in B-cell lymphoma. Med Klin 15: 57-58

6. Internistische Intensivmedizin, Infektiologie, Tropen- und Reisemedizin

Intensivmedizin

Forschungsschwerpunkte sind die Erfassung und Bewertung von Prognosefaktoren bei internistischen Intensivpatienten. Hierbei wurden EDV-gestützt Untersuchungen bei Intensivpatienten mit malignen Gundleiden, mit beatmungspflichtigen Pneumonien sowie mit chronischen Lungen- und Lebererkrankungen, durchgeführt. **(Dr. R. Strauß, Dr. M. Wehler)**. 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) **(Dr. R. Strauß, Dr. M. Wehler,)**. Weitere Studien prüfen die prognostische Bedeutung von Instrumenten zur quantifizierung von Organfunktionsstörungen („Organversagens-Scores") bei nicht-kardiologischen internistischen **(Dr. R. Strauß, Dr. M. Wehler)**.
Eine Multzenterstudie untersucht die therapeutische Wertigkeit von Selen bei Patienten mit systemischer Entzündung (SIRS) oder Sepsis **(Dr. R. Strauß, Dr. M. Wehler)**.

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 **(Dr. M. Grauer, Dr. H. Hübner, Dr. R. Strauß)**. Das Projekt zum Einfluss der Schistosomeninfektion auf Prävalenz und Ulkushäufigkeit bei Helicobacter pylori-infizierten Patienten **(Dr. M. Grauer, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, Dr. G. Badra,** Prof. Dr. M. Sahleh) wurde fortgeführt. Hier wird anhand von in Ägypten gewonnen Magenbiopsaten H.p.-positiver Patienten der Einfluss der Schistosomeninfektion auf Prävalenz und Ulkushäufigkeit untersucht. Die Arbeitsgruppe **(Dr. M. Grauer, Dr. R. Strauss)** nimmt an einer multizentrischen, europäischen Studie zur Diagnose und Behandlung der zystischen Echinokokkose (Studienleitung Dr. Junghanss, Heidelberg) teil.
Zur Identifikation von Helicobacter species in Leber- und Magenbiopsaten ägyptischer Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, Leberzirrhose und chronischer Hepatitis C Infektion wurde in entsprechenden Biopsaten Helicobacter species DNS isoliert und seqenziert. Weiter erfolgen serologische Untersuchungen zum Nachweis enterohepatischer Helicobacterstämme **(Dr. M. Grauer, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek).** Weiter wurden die Ergebnisse endoskopischer Therapieverfahren bei Echinokokkus bedingter biliärer Stenose evaluiert **(Dr. M. Grauer, Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Priv.-Doz. Dr. S. Mühldorfer).**
Um die Effekte auf Versorgung und Resourcennutzung einer Einführung von Behandlungspfaden näher zu untersuchen wurde eine Evaluationsprojekt zur Einführung eines strukturierten klinischen Behandlungspfads „Behandlung ambulant erworbene Pneumonie" eingeleitet **(Dr. R. Strauß)**. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Transfusionsmedizin (Dr. Ringwald) erfolgt eine Fragebogen-gestützte Untersuchung zur Häufigkeit der Rezeption einer Thrombose prophylaxe von Reisenden mit erhöhten Thromboserisiko auf Langstreckenflügen **(Dr. M. Grauer, Dr. R. Strauß)**.
Pharmakokinetische Untersuchungen zur Sekretion von Moxifloxacin in die Galle wurden bei Patienten mit Cholestase durchgeführt. **(Priv.-Doz. Dr. D. Schwab, Dr. M. Grauer).**

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. Dr. M. Sahleh, Prof. G. Badra, National Liver Institute, Menoufiya University, Shebin el Koom, Ägypten

Prof. F. Thakeb, Prof. S. Zakaria, Endoscopy Unit, Dept. of Tropical Medicine, Cairo University, Ägypten

Prof. Dr. T. Wadström, Institute for Medical Microbiology, Lund, Schweden

Prof. M. Abu-Zekry, Pediatric Clinic, Cairo, Ägypten

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. R. Strauß, Dr. M. Wehler
ELAN-Fonds, FKZ: 01.06.21.1, „Erinnerungen und posttraumatisches Stress-Syndrom nach Intensivmedizinischer Behandlung"
Laufzeit: 2001-2003
PM: ges: 18.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Strauß
Industriemittel, Evaluation klinischer Behandlungspfad „ambulant erworbene Pneumonie" PM/SM:ges: 10.000€

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Grauer, Dr. J. Ringwald, Dr. R. Strauß
American Society of Travel Medicine, Fragebogengestützte Untersuchung zur Häufigkeit der Rezeption einer Thromboseprophylaxe von Reisendem mit erhöhten Thromboserisiko auf Langstreckenflügen
Laufzeit: seit Juni 2003
PM/SM: ges: 4.231 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG (2002) Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. Crit Care Med 30: 1765-1771

Wehler M (2002) Überleben nach der Intensivtherapie. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung; 10: 263-266

Wehler M, Geise A, Hadzionerovic D, Aljukic E, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R (2003) Health-related quality of life of patients with multiple organ dysfunction: Individual changes and comparison with normative population. Crit Care Med 31: 1094-1101

Wehler M, Reulbach U, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M, Hahn EG, Schneider HT (2003) Health-related quality of life in chronic pancreatitis: A psychometric assessment. Scandinavian Journal of Gastroenterology 38: 1083-1089

7. Naturheilverfahren und Komplementärmedizin

Offene, Phase-II-Studie zu immunologischen Wirkungen von Weidenrindenextrakt BNO 1455 auf das humane Immunsystem (**Dr. N. Krähmer, R. Klein, Dr. K. Blaßneck, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). In dieser zweistufigen Studie wurden immunologische Parameter (Tx-B2, PGE2, Elastase, TNF-a, IL-6, IL-10, IFN-g, IL-8 und MCP-1) bei gesunden Probanden nach Einnahme von Weidenrindentrockenextrakt und Diclofenac untersucht. **2)** Randomisierte, kontrollierte klinische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer begleitenden Therapie mit Traditioneller Chinesischer Arzneimitteltherapie bei Patienten mit M. Crohn (**Dr. N. Krähmer, Dr. B. Brinkhaus, Dr. T. Schindler, cand. med. S. Wildner, R. Klein, Dr. K. Blaßneck, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan)** Durchführung: 11/01-12/02. **3)** Randomisierte, kontrollierte, einfachblinde klinische Pilotstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Akupunktur als ergänzende Behandlung zur konventionellen Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa (**Dr. G. Joos, Dr. B. Brinkhaus, cand. med. N. Wildau, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan**). **4)** Epidemiologische Studie zum Einsatz von Naturheilverfahren und Komplementärmedizin bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (**Dr. G. Joos, Dr. B. Brinkhaus, Dr. N. Krähmer**).

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

Dr. B. Ausfeld-Hafter, Dr. P. Heusser, Dr. A. Thurneysen, Dr. A. Beck, Department of Complementary Medicine, Univ. of Exeter, Great Britain, Prof. Dr. E. Ernst. Kollegiale Instanz für Komplementärmedizin, KIKOM, Universität Bern, Schweiz

Prof. Dr. R. Saller, Abteilung für Naturheilverfahren, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Prof. Dr. Tingge Ren, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, VR China

Prof. Zhou Duan, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, VR China

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. N. Krähmer
Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung, FKZ: 506, „Begleitende klinische und epidemiologische Forschung zur Poliklinischen Sprechstunde für Naturheilverfahren und Komplementärmedizin bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen."
Laufzeit: 2001 bis 2004
PM/SM: ges: 100.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. N. Krähmer
ELAN-Fonds, FKZ: 01.12.11.1, „Traditionelle chinesische Arzneimitteltherapie als ergänzende Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn"
Laufzeit: 2001-2002
PM/SM: ges: 15.000 €
Dr. N. Krähmer
Fa Bionorica, „Offene Phase II Studie zur immunologischen Wirkung von Weidenrindenextrakt bei gesunden Probanden"
PM/SM: ges: 15.000 €

8. Übergreifende Themen (Klinische Pharmakologie, Telemedizin, Qualitätssicherung, Medizinische Ausbildung)

Klinische Pharmakologie

Mit dem Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie der FAU (Prof. Brune) besteht eine enge Kooperation zur Implementierung eines Netzwerkes zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (**Dr. H. Dormann, Prof. Dr. E. G. Hahn**).

Telemedizin

Im Rahmen eines vom DFN (Deutsches-Forschungs-Netz) und dem BMBF geförderten Projektes wurde eine leistungsstarke Vernetzung zur digitalen Videodatenübertragung zwischen zwei Universitätskliniken genutzt, um die Voraussetzungen für eine telemedizinische Fernbefundung von Videoendoskopien zu überprüfen. In Voruntersuchungen wurde eine MPEG-2 Digitalisierung des Live-Videoendoskopie-Bildes mit einer Bandbreite von 40 Mbps als Optimum ermittelt. Dieses wurde teleendoskopischen Konsultation zwischen Erlangen und München verwendet. Zielkriterien dieser prospektiven Machbarkeitsuntersuchung waren technische Handhabbarkeit, Bild- und Übertragungsstörungen, sowie die Qualität des Empfangsbildes. Daneben wurde prospektiv der Einfluss von Datenkomprimierung, Übertragungsgeschwindigkeit (Bandbreite) und Bildstörungen auf die Qualitätsbeurteilung des endoskopischen Videobildes überprüft. Hauptzielkriterium war die auf der Qualität des Bildmaterials beruhende medizinisch-diagnostische Beurteilbarkeit.

Videolabor

Die Dokumentation von interessanten Befunden und endoskopsichen Interventionen stellt einen wichtigen Beitrag für die Lehre und Forschung in der klinischen Gastroenterologie dar. Im Videolabor werden regelmäßig interessante Befunde dokumentiert und Videokasuistiken zusammengestellt.

Qualitätssicherung

Als Grundlage für einen kontinuierlichen Qualitätsmanagement-Prozess an der Medizinischen Klinik I mit Poliklinik wurde Ende 2000 eine regelmässig stattfindende Ereigniskonferenz gegründet, die sich seit 2001 als integraler Bestandteil des Klinikmanagements etabliert hat. Mehrere Qualitätsmanagementprojekte wurden erfolgreich durchgeführt.

EDV und Klinikkommunikation

Aktuell sind alle Stationen, Funktionsbereiche und wiss. Plätze EDV-technisch vernetzt. Das Bild-Dokumentationssystems PIA wurde erweitert. Allen Stationen stehen Laborwerte und Bilder der Radiologie jetzt online zur Verfügung. Bei den

strategischen Planungen des Klinikums zur Einführung eines umfassenden klinischen Arbeitsplatzsystems war die Arbeitsgruppe EDV der Medizinischen Klinik I eng eingebunden. **(Dr. J. Maiss, M. Weikum, Prof. Dr. E. G. Hahn).**

Medizinische Ausbildung

Die Ausbildung von Studierenden im Praktischen Jahr (PJ) des Tertials Innere Medizin wurde im Rahmen eines mehrstufigen Projektes neu strukturiert, der Erfolg evaluiert und die Inhalte weiterentwickelt. Ziel des Projektes ist die Frage, ob eine Portfolio-Technik für die Ergebnisse der Ausbildung (Kenntnisse und Fertigkeiten; Zufriedenheit der PJ-Studierenden) eine meßbare Verbesserung bringt. Es wird dabei auch untersucht, ob das Portfolio außer für die formative Evaluation auch für eine summative Abschlußprüfung genutzt werden kann.

Clinical Pharmacology, Quality Management, Telemedicine, Medical Education

Several groups of interdiciplinary 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-grouping were introduced. Application of portfolio-techniques in medical education was investigated (ongoing).

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dormann H., Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, Schneider T, Levy M, Hahn EG., Brune K (2003) Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. Drug Safety 26(5): 353-62

Egger T, Dormann H, Ahne G, Runge U, Neubert A, Criegee-Rieck M, Gassmann KG, Brune K (2003) Identification of adverse drug reactions in geriatric inpatients using a computerised drug database. Drugs Aging 20(10): 769-76

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 739.907 €2003: 1.222.794 €

Andere Drittmittel

2002: 683.736 €2003: 869.594 €

Habilitationen

Dr. Deike Strobel, 05.12.2002

Dr. Axel Wein, 05.08.2002

Dr. Gunther Wiest, 02.05.2002

Dr. Dieter Schwab, 10.07.2003

Facharztausbildungen

Dr. Thomas Bernatik, FA Innere Medizin (2002)

Dr. Wolfgang Brückl, FA Innere Medizin (2002)

Dr. Gernot Schindler, FA Innere Medizin (2002)

Dr. Klaus Wehr, FA Innere Medizin (2002)

Dr. Sandra Winterkamp, FA Innere Medizin (2002)

Dr. Jens-Peter Bork, FA Innere Medizin (2003)

Dr. Harald Dormann, FA Innere Medizin (2003)

Dr. Martin Grauer, FA Innere Medizin (2003)

Dr. Jan Hänsler, FA Innere Medizin (2003)

Dr. Christian Seifarth, FA Innere Medizin (2003)

Dr. Andreas Steigmaier, FA Innere Medizin (2003)

Dr. Henri Wallaschofski, FA Innere Medizin (2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Bieringer Martina: Ein reproduzierbares Testsystem für den Mykobakteriennachweis mittels PCR aus formalinfixiertem, paraffineingebetteten Gewebe. (2002)

Bökemeier Katja Helga: Prognostische Faktoren bei Intensivpatienten mit gastrointestinaler Blutung. (2002)

Brückl Valeska: Systemisch appliziertes Lidocain vermindert mechanische Hyperalgesie und Axon-Reflexreaktion im humanen UVB Erythem. (2002)

Fischer Sonja: Effekte von Röntgenkontrastmittel auf benigne und maligne humane Zellen des biliären Systems. (2002)

Höfer Arne: Situation der kontrastmittelverstärkten Power-Doppler-Sonographie zur Charakterisierung von Lebertumoren. (2002)

Kokoska Judith: Prognostische Faktoren bei Intensivpatienten mit Leberzirrhose (2002)

Krodel Udo: Stellenwert der kontrastmittelverstärkten Farbdopplersonographie in der Differentialdiagnose von Lebertumoren. (2002)

Kuefner M: Integrative Bestimmung des Histaminkatabolismus am Gastrointestinaltrakt: Quantitative Analyse der Diaminoxidase und der Histamin N-Methyltransferase bei Patienten mit kolorektalen Adenomen. (2002)

Limmert Tanja: Mikrosatelliteninstabilität bei sporadischen synchronen kolorektalen Karzinomen. (2002)

Neubert Eva: 13C-Leberfunktions-Atemtests: eine einfache Methode zur Klassifikation und quantitativen Determination der Leberfunktion. (2002)

Preuß Judith: Proliferationsrate (Ki-67) und kurative Resektion (R0) als unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Rezidivs bei Desmoidtumoren. (2002)

Regn-Poertzl: Retrospektive Auswertung der quantitativen Leberfunktion imVergleich zur Child Pugh Klassifikation bei Patienten mit Leberzirrhose. (2002)

Rötger Julia: Untersuchungen zur T-Zellreaktivität gegen das Inselzellantigen IA2 beim Typ 1 Diabetes, Universität Leipzig, (2002)

Schirmer Klaus: Häufigkeit des lageabhängigen obstruktiven Schlafapnoesyndroms und Einfluß der Lageabhängigkeit auf den minimal effektiven „continuous positive airway pressure". (2002)

Schmoczer Mark: Prognostische Faktoren bei Intensivpatienten mit beatmungspflichtiger Pneumonie. (2002)

Schneider Carmen: In vitro - Effekte von Röntgenkontrastmitteln auf maligne humane Zellen des pankreatischen Systems. (2002)

Bergmann Tanja: Untersuchung zur Interaktion zwischen Hormonen der Adipogenese und der Stoffwechsellage der Schilddrüse (2003)

Krause Kaja: Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit von Endosonogrphie und Computertomographie für die Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms. (2003)

Krodel Udo: Wertigkeit der Farbdoppler-Sonographie mit Echosignalverstärker in der Differentialdiagnose von Lebertumoren. (2003)

Neidhardt, Sabine: Photodynamische Diagnostik zur Erkennung von Präkanzerosen und Frühkarzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes nach Sensibilisierung mit 5-ALA. (2003)

Ottmann B: Evaluation des immunologischen Effektes des Antihistaminikums Loratadin auf den Verlauf des Morbus Crohn und der Colitis ucerosa. (2003)

Räker Sabine: Contrast harmonic imaging in der Differtialdiagnose von Lebertumoren. (2003)

Schaber Stefan: Radio-Frequenz-Ablation mit perfundierten Nadelapplikatoren-Untersuchung kontinuierlicher und intermittierender Dreifachapplikation an einem ex vivo-Modell. (2003)

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

Prof. Dr. Eckhart Georg Hahn
Fellow of the American College of Physicians
Korrespondierendes Mitglied der American Association for the Study of the Liver (AASLD)
Internationales Mitglied der Amercan Gastroenterological Association (AGA)
Mitglied der International Association for the Study of the Liver (IASL)
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Klinische Informatik (DGKI)
Mitglied im Landesgesundheitsrat des Freistaates Bayern.
Mitglied im Vorstand des Vereins Deutscher Elektroingenieure (VDE)
Vorsitzender der Germen-Egyptian Association for Gastroenterology and Hepatology (GEAGH)
Vorsitzender des Beirats des „Kompetenzzentrums für Hochschuldidaktik in Medizin", Tübingen
Vorsitzender der Gesellschaft für Medizinische Ausbildung, GMA (Deutsche Sektion der Association for Medical Education in Europe) e. V.
Vorsitzender des Stiftungsrats der Stiftung Lehre an der Medizinischen Fakultät der FAU.
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. Dr. Detlef Schuppan
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
German Association for the Study of the Liver (GASL)
Bundesverband der Internisten (BDI)
Deutsche Krebsgesellschaft
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
Bayerische Internistenvereinigung
European Association for the Study of the Liver (EASL)
Council Member, International Liasion Bureau, American Gastroenterological Association (AGA)
American Gastroenterological Association (AGA)
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
American Society for Cell Biology (ASCB)
Administrative Secretary European Association for the Study of the Liver (EASL)
Council Member, United European Gastroenterology Foundation (UEGF)
Council Member, International Association for the Study of the Liver (IASL)
Council Member, Liasion 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

Priv.-Doz. Dr. Jürgen Hochberger
Beirat der deutschen Gesellschaft für Endoskopie-Bildgebende Verfahren (DGE-BV)

Priv.-Doz. Dr. Joachim 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

Marius-Tausk-Preis der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2002: Priv.-Doz. Dr. H. Wallaschofski

Posterpreis auf dem 22nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine 2002 in Brüssel: Health-related quality of life of multiple organ dysfunction patients: changes and comparison with normative population data: Priv.-Doz. Dr. M. Wehler, D. Hadzionerovic, E. Aljukic, U. Reulbach, Prof. Dr. E. G. Hahn, Dr. R. Strauß

Posterpreis der European Histamine Research Society 05/2002 für die Arbeit J. Petersen, A. Drasche, Priv.-Doz. Dr. M. Raithel, H. Schwelberger: Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism.

Dr. J. Hänsler: Ultraschall-Dreiländertreffen Deutschland, Österreich, Schweiz 2002 (Basel): (Beste Vortragspräsentation): Hochfrequenz bei primäre Lebertumoren.

Priv.-Doz. Dr. I. A. Harsch, Dr. S. Pour Schahin, et al.: Pulmedica-Preis der Gesellschaft für Lungen- und Atemwegsforschung 2002 (5000€): Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with obstructive sleep apnoea syndrome

Young Investigator Award, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, April, 2002, Wiesbaden: „Mycophenolsäure induziert Apoptose in aktivierten, nicht aber in ruhenden hepatischen Sternzellen/Myofibroblasten." Dr. A. Krebs, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, J. Kressel, Prof. Dr. E. G. Hahn, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan

Posterpreis der Südwestdeutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel-erkrankungen, Juni 2002, Stuttgart: „Squalamin und Trichostatin A als kombinierte Therapie zur Behandlung desMorris-Hepatoms." Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. M. Ganslmayer, Dr. M. Ocker, Prof. Dr. E. G. Hahn, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan

Vortragspreis der bayrischen Gesellschaft für Gastroenterologie, Oktober 2002, Bad Kissingen: „Kombinierte Therapie eines Angiogenese-Inbibitors und eines Histondeactylase-Inbibitors im Morris-Hepatom-Modell der Ratte." Dr. M. Ganslmayer, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Dr. M. Ocker, Prof. Dr. E. G. Hahn, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan

Posterpreis der bayrischen Gesellschaft für Gastroenterologie, Oktober 2002, Stuttgart: „RNA-Interferenz zur Behandlung des Pancreaskarzinom in vitro und in vivo." Dr. M. Ocker, Dr. M. Ganslmayer, Priv.-Doz. Dr. C. Herold, Prof. Dr. E. G. Hahn, Prof. Dr. Dr. D. Schuppan

Presidential Poster der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, Oktober 2003, Herzogenaurach: „SAM (Significance Analysis of Microarray) der Genexpression von kolorektalen Karzinomen und deren Lebermetastasen". Dr. W. M. Brückl, Dr. R. Croner, T. Förtsch, Priv.-Doz. Dr. A. Jung, Dr. F. Boxberger, Dr. W. Hopfer, Prof. Dr. T. Papadopoulos, Prof. Dr. T. Kirchner, Prof. Dr. W. Hohenberger, Prof. Dr. E. G. Hahn, Priv.-Doz. Dr. A.Wein

Presidential Poster der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, Oktober 2003, Herzogenaurach: „Genomweite Microarray basierte Expressionsanalyse beim kolorektalen Karzinom: Bedeutung der MMP-Genfamilie für die Metastasierung". Dr. W. M. Brückl, I. Zeitträger, Dr. R. Croner, L. Dorlaque, Dr. M. Hautmann, Dr. A. Jung, Prof. Dr. T. Papadopoulos, Prof. Dr. T. Kirchner, Prof. Dr. W. Hohenberger, Prof. Dr. E. G. Hahn, Priv.-Doz. Dr. A, Wein

Bester Vortrag an A. Nabe, Dr. M. Weidenhiller, Priv.-Doz. Dr. P. Konturek, J. Kressel, Prof. Dr. E. G. Hahn, Priv.-Doz. Dr. M. Raithel: Bestimmung der in vivo TNFalpha Konzentrationen im terminalen Ileum und der intestinalen IgE – Antikörperkonzentrationen am unteren Gastrointestinaltrakt bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und bei Nahrungsmittelallergikern mittels der endoskopisch gesteuerten segmentalen Darmlavage auf dem XXXI. Kongreß der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V., 11/2003, Herzogenaurach

Best Abstract Award and Travel Grant an A. Tränkner, Dr. M. Weidenhiller, Dr. U. Reulbach, Prof. Dr. E. G. Hahn, Priv.-Doz. Dr. M. Raithel für die Arbeit „Non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAID) as a risk factor for the development of extra-intestinal manifestations (EM) in immune – inflammatory bowel disease auf der United European Gastroenterology Week, 11/2003 Madrid, Spain

Posterpreis DGVS: Priv.-Doz. Dr. B. Mayinger

Posterpreis XXXI Kongress der bayerischen Gastroenterologen: Dr. J. Maiß, K. Heinemann, L. Millermann, Dr. N. Krauss, Dr. A. Nägel, Dr. A. Peters, Prof. Dr. E. G. Hahn, Prof. Dr. J. Hochberger: Prädiktion endoskopischen Geschicks anhand allgemeiner unspezifischer Hand-Augen-Koordinationstests.

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

02.02.2002 und 01.02.2003: 24 und 25. Onkologische Fortbildungsveranstaltung
08./09.02.2002 und 07./08.02.2003:35 und 36. Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin

15./16.02.2002 und 14./15.02.03: 23 und 24. Erlanger Fortbildungskurs für Endoskopieschwestern und –pfleger

23.03.2002: Erlanger Pneumologische Seminare - 20. Pneumologische Bronchoskopiekurs Stufe 1 (Einsteiger)

04.05.2002 und 10.05.2003: 10 und 11. Erlanger Symposium für Endokrinologie und Stoffwechsel

21./22.06.200 und 28.06.2003: XIII und XIV. ERLANGER KLINISCHE KONFERENZEN

08.-10.10.2002: 55. Erlanger Kurs für Endoskopie und Ultraschall

12.10.2002: 37. Erlanger Tagung für Praktische Gastroenterologie und Hepatologie

29./30.11.2002: Erlanger Pneumologische Konferenzen

15.03.03 und 15.11.03: 22. und 23. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung

22.03.2003: Malaria-Kurs

22./23.07.2003: 2nd Biannual Conference of the German-Egyptian Society of Gastroenterology and Hepatology

26.11.2003: 13. Ludwig-Demling-Vorlesung

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Siemens Acuson Sequoia (Siemens Medical Solution AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

Siemens Acuson Aspen (Siemens Medical Solution AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

Hitachi EUS 6500

Siemens Acuson Sequoia (Siemens Medical Solution AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

Vernetztes Datenverarbeitungs-System/Dokumentastionssystem Endoskopie, Sonographie, Pneumologie und Stosswellenlithotripsie

Pneumologisches Schlaflabor (Leitung: Priv.-Doz. Dr. G. Wiest) mit 4 Meßplätzen (Standardpolysomnographie plus Möglichkeit zur kontinuierlichen invasiven Ösophagusdruckmessung, kontinuierlichen Blutdruckmessung, kontinuierlichen oszilloresisto-metrischen Messung der oberen Atemwegsimpedanz, kontinuierlichen Messung der Puls-Transit-Zeit, Infrarot-Videometrie und Möglichkeit für komplexe Beatmungstherapie).

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, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-35301
Fax: ++49 (0)9131 / 85-35303
http://www.med2.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med Werner G. Daniel
Tel.:++49 (0)9131 / 85-35301
Fax: ++49 (0)9131 / 85-35303
E-Mail: Werner.G.Daniel@rzmail.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Werner G. Daniel *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	Werner.G.Daniel@rzmail.uni-erlangen.de	-35301
Stephan Achenbach	Priv.-Doz. Dr. med.	Stephan.Achenbach@rzmail.uni-erlangen.de	-35316
Frank A. Flachskampf	Prof. Dr. med.	Frank.Flachskampf@rzmail.uni-erlangen.de	-35308
Christoph Garlichs	Priv.-Doz. Dr. med.	Christoph.Garlichs@med2.med.uni-erlangen.de	-35398
Josef Ludwig	Priv.-Doz. Dr. med.	Josef.Ludwig@web.de	-35390
Uwe Nixdorff	Priv.-Doz Dr. med.	Uwe.Nixdorff@rzmail.uni-erlangen.de	-35311
Dieter Ropers	Priv.-Doz. Dr. med.	dieter.ropers@rzmail.uni-erlangen.de	-35315
Christian Seligmann	Priv.-Doz. Dr. med.	cseligmann@t-online.de	-35410
Dierk Werner	Priv.-Doz. Dr. med	Dierk.Werner@nexgo.de	-35301

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare und Experimentelle Kardiologie
- Elektronenstrahltomographie / Computertomographie
- Magnetresonanztomographie
- Echokardiographie
- Invasive Kardiologie und Angiologie
- Elektrophysiologie
- Traditionelle Chinesische Heilverfahren

Research Focus

- Molecular and experimental cardiology
- Electron beam CT / Multislice spiral CT
- Magnetic resonance imaging
- Echocardiography
- Invasive Cardiology and Angiology
- Electrophysiology
- Traditional Chinese Medicine

1. Molekulare und experimentelle Kardiologie

(1) Inflammatorische / immunologische Mechanismen der Atherosklerose. Unter besonderer Berücksichtigung der immunmodulatorischen Moleküle CD40-CD154 sollen Mechanismen innerhalb der Atherogenese aufgedeckt werden. Die Arbeiten konzentrieren sich auf proinflammatorische Effekte von CD40/CD154 in vaskulären Zellen. Patientenstudien eruieren bisher die Rolle des CD40-Systems in kardiovaskulären Erkankungen wie z.B. akuten koronaren oder zerebralen Syndromen oder aber atherogenen Risikofaktoren wie der Hypercholesterolämie oder arteriellen Hypertonie.
(2) 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.
(3) Dem ischämie- und reperfusionsinduzierten Schaden des Herzens kommt im Rahmen aktueller Reperfusionsstrategien bei Herzinfarktpatienten eine große Bedeutung zu. Die Mechanismen des Ischämie- und Reperfusionsschadens im Herzen werden jedoch bisher nur unzureichend verstanden. In eigenen Studien an ischämischen und reperfundierten Meerschweinchenherzen konnten wir zeigen, daß homologe und humane Thrombozyten eine myokardiale Dysfunktion zu induzieren vermögen. Freie Sauerstoffradikale konnten als eine Ursache dieser thrombozyteninduzierten Dysfunktion identifiziert werden. Weiterhin konnten wir zeigen, daß neue, hocheffektive thrombozytenhemmende Substanzen nur unzureichend in der Lage sind, das Auftreten dieses Schadens zu verhindern. Unklar blieb bisher die Art der myokardialen Schädigung (reversibel oder irreversibel) und die Herkunft der Sauerstoffradikale (Thrombozyten oder Endothel). Andere Arbeitsgruppen konnten darüberhinaus auf humanen Thrombozyten Zelloberflächenmoleküle aus der Familie des Tumor-Nekrose-Faktors identifizieren (fas-Ligand, CD40-Ligand), für die eine Apoptose-induzierende bzw. modulierende Wirkung bekannt ist. Ziel unserer Untersuchungen ist daher herauszufinden, welcher Art die thrombozyteninduzierte myokardiale Schädigung ist, woher die Sauerstoffradikale stammen und ob über die auf Thrombozyten neu identifizierten Rezeptoren eine vermehrte Apoptose vermittelt wird, die Grundlage der von uns beobachteten, thrombozytenvermittelten myokardialen Dysfunktion ist.
(4) Inflammatorische Mechanismen bei der chronischen Herzinsuffizienz. In klinischen Studie wie auch im Tiermodell wird 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.
(5) Rolle von ‚connective tissue growth factor (CTGF)' bei der Atherosklerose. Die Bedeutung des Fibrosefaktors CTGF in der Plaqueentstehung sowie Restenose wird untersucht.
Mitarbeiter: **Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Priv.-Doz. Dr. C. Seligmann, Dr. C. Stumpf, Dr. A. Yilmaz, Dr. T. Anger, Dr. D. Raaz, Dr. M. Kusus, Dr. C. Reis, Dr. I. Cicha.**

Molecular and experimental cardiology

(1) 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. Our work concentrates on CD40/CD154 induced inflammation in vascular cells. Studies in patients evaluate the role of CD40/CD154 in cardiovascular diseases such as acute coronary or cerebral syndromes and in atherogenic risk factors such as hypercholesterolemia and arterial hypertension.
(2) 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 canditates for therapeutic interventions.
(3) Ischemia- and reperfusion-induced injury of the heart is of major importance considering current reperfusion-strategies in patients with acute myocardial infarction. Mechanisms of ischemia- and reperfusion-induced injury of the heart are, however, not yet well understood. In recent studies, our group could demonstrate that homologous or human thrombocytes are able to induce a myocardial dysfunction in ischemic and reperfused guinea pig hearts. Free radicals could be identified as a mediator of platelet-induced myocardial dysfunction. Moreover, state-of-the-art and powerful anti-platelet substances were not able to prevent this kind of myocardial dysfunction. Kind of myocardial injury (reversible or irreversible) and source of free radicals (thrombocytes or endothelium), however, are still to be identified. In newer studies, other working groups could demonstrate the expression of cell-surface molecules on thrombocytes deriving from the tumor-necrosis-factor family (fas-ligand, CD40-ligand) and known for their potential to induce or modulate apoptosis. Aim of our investigations is, therefore, to identify the kind of platelet-induced myocardial dysfunction and the source of free radicals. Furthermore, we want to investigate, whether or not platelet-bound fas- or CD40-ligands are responsible for mediation of apoptosis and thereby myocardial dysfunction, in ischemic and reperfused hearts.
(4) 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.
(5) Evaluation of 'connective tissue growth factor' and its role in atherogenesis and restenosis after angioplasty.

Investigators: **Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Priv.-Doz. Dr. C. Seligmann, Dr. C. Stumpf, Dr. A. Yilmaz, Dr. T. Anger, Dr. D. Raaz, Dr. M. Kusus, Dr. C. Reis, Dr. I. Cicha.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs
DFG, GRK 750, „Die Rolle von CD40/CD154 bei der Hypercholesterolämie"
Laufzeit: 10/2000 bis 2004
PM: 2002/2003: 22 500 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Prof. Dr. W. G. Daniel
DFG, KFG, Teilprojekt 1, „Die Rolle von CD40/CD154 bei der arteriellen Hypertonie"
Laufzeit: 2001-2003
PM/SM: 2002/2003: 25 100 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. A. Yilmaz, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs
BMBF, IZKF, Teilprojekt B 35, *„Bedeutung von dendritischen Zellen bei der Atherosklerose und Plaque-Destabilisierung"*
Laufzeit: 10/2002 bis 9/2004
PM/SM: 2002/2003: 135 000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Seligmann
ELAN-Fonds, FKZ: Az 00.04.14.1 „Myokardiale Dysfunktion"
Laufzeit: 7/2000-30. 9. 2004
PM/SM. Gesamt 25.477 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. C. Stumpf, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs
BMBF; IZKF, Teilprojekt B 36, „CD40-CD40 Ligand Interaktion bei der chronischen Herzinsuffizienz"
Laufzeit: 10/2002 - 9/2004
PM/SM: 2002/2003: 82.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. A. Yilmaz, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs
DFG, GRK 750, „Untersuchungen zu zirkulierenden dendritischen Zellen in kardiovaskulären Patienten"
Laufzeit: 10/2003 bis 2004
PM/SM: 2002/2003: 4.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Garlichs CD, Geis T, Goppelt-Struebe M, Eskafi S, Schmidt A, Schulze-Koops H, Ludwig J, Daniel WG, Schmeißer A (2002) Induction of cyclooxygenase-2 and enhanced release of prostaglandin E_2 and I_2 in human endothelial cells by engagement of CD40. Atherosclerosis 163: 9-16

Seligmann C, Simsek Y, Schimmer M, Leitsch T, Bock A, Schultheiss HP (2002) Human thrombocytes are able to induce a myocardial dysfunction in the ischemic and reperfused guinea pig heart mediated by free radicals-role of the GPIIb/IIIa-blocker tirofiban. Life Sci 71: 2319-29

Garlichs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Handschu R, Tomandl B, Stumpf C, Eskafi S, Raaz D, Schmeisser A, Yilmaz A, Ludwig J, Neundörfer B, Daniel WG (2003) Upregulation of CD40-CD40 Ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. Stroke; 34: 1412-8

Seligmann C, Leitsch T, Kusus M, Bock A, Schimmer M, Simsek Y, Daniel WG (2003) PMN/platelets coinfused in guinea pig hearts exposed to a low-flow ischemia have no additive cardiodepressive effect. J Vasc Res 40: 501-8

Stumpf C, Lehner C, Eskafi S, Raaz D, Yilmaz A, Ropers S, Schmeisser A, Ludwig J, Daniel WG, Garlichs CD (2003) Enhanced levels of CD154 (CD40 ligand) in platelets in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail; 5: 629-37

Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, Garlichs CD (2003) Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. Clin Sci (Lond)105: 45-50

2. Elektronenstrahltomographie / Computertomographie

(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 Visualisierung nicht-kalzifizierter atherosklerotischer Plaque der Koronararterien mittels Spiral-CT
(4) Entwicklung und Validierung von Datenverarbeitungsmethoden zur 2- und 3-dimensionalen Bildrekonstruktion im Rahmen der Koronararteriendarstellung mit Elektronenstrahltomographie, Mehr-Zeilen-Computertomographie und Magnetresonanztomographie.
Mitarbeiter: **Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. D. Ropers, Dr. K. Pohle, Dr. M. Schmid, R. Mäffert, Dr. M. Kusus, Dr. C. Schlundt, Dr. J. v. Erffa, Dr. T. Giesler, G. Muschiol.**

Electron beam CT / Multislice spiral CT

(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) Methodological and clinical studies concerning the visualization and characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multislice spiral CT
(4) Validation of image reconstruction methods for 2- and 3-dimensional coronary artery visualization.
Investigators: **Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. D. Ropers, Dr. K. Pohle, Dr. M. Schmid, R. Mäffert, Dr. M. Kusus, Dr. C. Schlundt, Dr. J. v. Erffa, Dr. T. Giesler, G. Muschiol.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Paolo Raggi, Center of Noninvasive Cardiac Imaging, Tulane University, New Orleans, LA, USA

Department of Radiology (T. Brady) and Division of Cardiology (J. Muller, I.K. Jang), Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Finanzierung / Funding

Deutsche Stiftung für Herzforschung vom 26.6.2001, "Ermittlung der Bewegungsgeschwindigkeit der Koronararterien aus dem biplanen Koronarangiogramm"
PM/SM: 2002: 15.000 €

Pfizer AG, Multizentrische Studie, "Electron Beam Computed Tomography Assessment of Coronary Calcification in High-Risk Patients with Minimal or Moderate Coronary Atherosclerosis Receiving Intensified Lipid Lowering Atorvastatin Therapy"
PM/SM: 2002/2003: 34.377 €

Staedtler-Stiftung vom 7.3.2002, "Einsatz der Elektronenstrahltomographie zur Detektion intraatrialer Thromben bei Patienten mit Vorhofflimmern"

PM/SM: 2002: 30.000 €

ELAN-Fonds, FKZ: 02.07.31.1, "Einfluss überlappender Schnittführung auf die Variabilität des Koronarkalknachweises mittels Elektronenstrahltomographie"
PM/SM: 2003: 15.000 €

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, FKZ: AZ Ach/2002 vom 23.1.2003, "Beurteilung des Remodeling atherosklerotischer Läsionen der Koronararterien in vivo durch Mehrzeilen-Spiral-CT"
PM/SM: 2003: 16.000 €

ELAN-Fonds, FKZ: 01.07.26.1 vom 8.2.2002, "Risikostratifizierung in der Primärprävention der Koronaren Herzerkrankung"
PM/SM: 2002: 20.000 €

ELAN-Fonds, FKZ: 02.01.29.1 vom 8.2.2002, "Quantifizierung der Koronararterienkalzifizierungen bei HIV-infizierten Patienten mit Hilfe der Elektronenstrahltomographie (Quer- und Längsschnittuntersuchung)".
PM/SM: 2002: 21.000 €

Else Kröner-Fresenius-Stiftung vom 24.10.2003, "Quantifizierung des Atherosclerotic Plaque Burden durch kontrastmittelverstärkte Angiographie mittels 16 Zeilen Mehrschicht-CT: Validierung durch intravaskulären Ultraschall"
PM/SM: 2003: 46.400 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maeffert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steinbeck G, Moshage W, Daniel WG (2002) Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. Circulation 106: 1077-1082

Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group (2002) Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney International 62: 245-252

Giesler T, Baum U, Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Mennicke M, Bautz W, Kalender W, Daniel WG, Achenbach S (2002) Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: Influence of heart rate on image quality and stenosis detection. Am J Roentgenol 179: 911-916

Ropers D, Gehling G, Pohle K, Maeffert R, Regenfus M, Moshage W, Schuster P, Daniel WG, Achenbach S (2002) Anomalous course of the left main or left anterior descending coronary artery originating from the right sinus of valsalva – identification of four common variants by electron beam tomography. Circulation 105: e42-e43

Ropers D, Regenfus M, Stilianakis N, Birke S, Kessler W, Moshage W, Laub G, Daniel WG, Achenbach S (2002) A direct comparison of noninvasive coronary angiography by electron beam tomography and navigator-echo-based magnetic resonance imaging for the detection of restenosis following coronary angioplasty. Invest Radiol 37: 386-392

Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Anders K, Wenkel E, Pohle K, Kachelriess M, Derlien H, Kalender WA, Daniel WG, Bautz W, Baum U (2003) Comparison of image quality in contrast-enhanced coronary-artery visualization by electron beam tomography and retrospectively ECG-gated multi-slice spiral CT. Invest Radiol 38: 119-28

Achenbach S, Hoffmann U, Ferencik M, Wicky S, Brady TJ (2003) Tomographic Coronary Angiography by EBCT and MDCT. Prog Cardiovasc Dis 46: 185-195

Achenbach S, Schmermund A, Erbel R, Silber S, Haberl R, Moshage W, Daniel WG (2003) Klinische Bedeutung des quantitativen Nachweises von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie (EBT) und Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (MSCT). Z Kardiol 92: 899-907

Achenbach S, Nomayo A, Coutourier G, Ropers D, Pohle K, Schlundt C, Schmermund A, Matarazzo TJ, Hoffmann U, Daniel WG, Killip T (2003) Relationship between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients. Am J Cardiol 92: 1471-1475

Budoff M, Achenbach S, Duerinckx A (2003) Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. J Am Coll Cardiol 42: 1867-1878

Chan RC, Ferencik M, Wu T, Hoffmann U, Brady TJ, Achenbach S (2003) Evaluation of arterial wall imaging with 16-slice multi-detector computed tomography. Computers in Cardiology 30: 661-664

Ferencik M, Ferullo A, Achenbach S, Abbara S, Chan RC, Booth SL, Brady TJ, Hoffmann U (2003) Coronary Calcium Quantification Using Various Calibration Phantoms and Scoring Thresholds. Invest Radiol 38: 559-566

Ferencik M, Moselewski F, Ropers D, Hoffmann U, Baum U, Anders K, Pomerantsev EV, Abbara S, Brady TJ, Achenbach S (2003) Quantitative Parameters of Image Quality in Multi-detector Spiral Computed Tomography Coronary Imaging with Submillimeter Collimation. Am J Cardiol 92: 1257-1262

Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, Achenbach S, Manger B (2003) Factors associated with coronary calcification in young female patients with SLE. Ann Rheum Dis 62: 846-850

Pohle K, Ropers D, Mäffert R, Geitner P, Moshage W, Regenfus M, Kusus M, Daniel WG, Achenbach S (2003) Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: a risk factor matched analysis by electron beam tomography. Heart 89: 625-628

Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S (2003) Detection of Coronary Artery Stenoses with Thin-slice Multi-detector Row Spiral Computed Tomography and Multiplanar Reconstruction. Circulation 107: 664-666

3. Magnetresonanztomographie

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische Radiologie (Prof. Dr. W. Bautz) und Siemens Medical Solutions, Erlangen, mit der Weiterentwicklung und Validierung neuer Methoden zur kardialen Magnetresonanztomographie. Hierzu zählen insbesondere:
(1) Methodische und klinische Arbeiten zur Magnetresonanz-Koronarangiographie mit Breath hold- und Navigator-Echo-Sequenzen
(2) Untersuchungen zur Beurteilung der myokardialen Perfusion und Vitalität mittels kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie.
(3) Evaluierung von kardialer Magnetresonanztomographie am Hochfeld-Scanner (3T).
(4) Differenzierung der Plaque-Komposition mittels kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie.
Mitarbeiter: **Dr. M. Regenfus, Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Dr. C. Schlundt, Dr. J. v. Erffa, Dr. R. Krähner.**

Magnetic resonance imaging

In close collaboration with the Department of Diagnostic Radiology (Prof. Dr. W. Bautz) and Siemens Medical Solutions, Erlangen, the research group focuses on the development and validation of new cardiac magnetic resonance techniques. Major research topics are:
(1) Use of magnetic resonance imaging for coronary artery visualization with breath-hold and navigator-echo-techniques
(2) Investigation of myocardial perfusion and viability by contrast-enhanced magnetic resonance imaging
(3) Evaluation of high-field (3T) cardiac magnetic resonance imaging.
(4) Evaluation of plaque composition using contrast-enhanced magnetic resonance imaging.
Investigators: **Dr. M. Regenfus, Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Dr. C. Schlundt, Dr. J. v. Erffa, Dr. R. Krähner.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Feinberg Cardiovascular Research Institute (Raymond Kim, MD, Robert M Judd, Phd, Francis J Klocke, MD), Northwestern University, Chicago, IL, USA

Duke Cardiovascular Magnetic Resonance Center (Raymond Kim, MD, Robert M Judd, Phd) Duke University, Durham, NC, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. M. Regenfus, Dr. J.U. Voigt
Bracco/Byk-Gulden, „Nachweis von No-reflow Zonen bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt: Vergleich Kontrast-Echokardiographie und kontrastverstärkte MRT."
PM/SM: 2002/2003: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. J. v. Erffa, Dr. M. Regenfus
ELAN-Fonds, FKZ: 02.09.08.1, Kontrastverstärkte MRT zur Detektion der transmuralen Ausdehung von Infarktnarben und zur Einschätzung der funktionellen Erholung des Myokards durch operative Revaskularisation: Vergleich zum histopathologischen Befund der Myokardbiopsie.
PM/SM: 2003: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Regenfus
ELAN-Fonds, FKZ: 98.08.03.1, „Kernspintomographische Bestimmung der koronaren Flußreserve zur Detektion von hochgradigen, hämodynamisch signifikanten Koronarstenosen und Rezidivstenosen nach Stent-Implantation."
PM/SM: 2002/2003: 20.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Regenfus M, Ropers D, Achenbach S, Schlundt C, Kessler W, Laub G, Moshage W, Daniel WG (2002) Comparison of contrast-enhanced breath-hold and free-breathing respiratory.gated imaging in three-dimensional magnetic resonance coronary angiography. Am J Cardiol 90: 725-730

Mahrholdt H, Wagner A, Parker M, Regenfus M, Fieno DS, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM (2003) Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 42: 505-512

Regenfus M, Ropers D, Achenbach S, Schlundt C, Kessler W, Laub G, Moshage W, Daniel WG (2003) Diagnostic Value of Maximum Intensity Projections Versus Source Images for Assessment of Contrast-Enhanced Three-Dimensional Breath-Hold Magnetic Resonance Coronary Angiography. Invest Radiol 38: 200-206

Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM (2003) Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. Lancet 361: 374-379

4. Echokardiographie

(1) Untersuchungen zur systolischen und diastolischen linksventrikulären Myokardfunktion, insbesondere bei akuter und chronischer koronarer Herzkrankheit zur Quantifizierung ischämischer und postinfarzieller Myokardareale. Innovative Bildgebungsalgorithmen wie die Gewebe-Doppler-Echokardiographie (Strain Rate Imaging) werden evaluiert. Zusammenarbeit mit der Gynäkologischen Klinik zur Evaluierung der kardiotoxischen Wirkung der Herzeptin-Therapie.
(2) Neue stressechokardiographische Methoden: Strain Rate Imaging, Backscatteranalyse (Color Kinesis) und Myokardkontrastechokardiographie.
(3) Echokardiographie zur Evaluierung von „engineered heart tissue" am Infarktmodell in Kleintieren (Wistar-Ratten). Neben konventioneller hochauflösender Echokardiographie werden Perfusionanalysen mit Signalverstärkern und Strain Rate Imaging durchgeführt. Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie im Universitätsklinikum.
(4) Echokardiographische Perfusionsmessung am Myokard mit Ultraschall-Kontrastmitteln. Nachweis von No-Reflow-Zonen nach Infarkt. Myokardperfusion im Streßecho.
(5) In-vitro Bioeffekte von Kontrastechokardiographie auf Endothelzellen.
(6) Ultraschall-Thrombolyse. In vitro Untersuchungen zum Einfluss physikalischer Faktoren auf den thrombolytischen Effekt von Hochintensitäts-Ultraschall auf menschliche Vollblutthromben.
Mitarbeiter: **Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff, Dr. J. U. Voigt, Dr. G. Wasmeier, Prof. Dr. F. A. Flachskampf.**

Echocardiography

(1) Investigation of systolic and diastolic left ventricular myocardial function, especially in acute and chronic coronary artery disease for the quantification of ischemic and postinfarct viable myocardial areas. Use of tissue Doppler and strain rate imaging to evaluate global and regional left ventricular myocardial function. Cooperation with the Department of Gynecology to evaluate the cardiotoxic effects of herceptin therapy.
(2) New stress echocardiographic techniques and methods: strain rate imaging, myocardial contrast echocardiography, backscatter analysis (Color Kinesis).
(3) Echocardiography for evaluating engineered heart tissue in an infarct model in small animals (Wistar rats). Beside high frequency, high resolution echocardiography myocardial contrast echocardiography and strain rate imaging are performed. Cooperation with the Institute for Clinical Pharmacology and Toxicology.
(4) Myocardial contrast echocardiography with quantitative assessment of myocardial perfuusion. Detection of no reflow zones after myocardial infarction. Assessment of myocardial perfusion by contrast stress echocardiography.
(5) In-vitro bioeffects of contrast echocardiography on endothelial cells.
(6) Ultrasound thrombolysis. Role of physical ultrasound characteristics on thrombolytic efficiency in human whole blood thrombi.
Investigators: **Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff, Dr. J. U. Voigt, Dr. G. Wasmeier, Prof. Dr. F. A. Flachskampf.**

Finanzierung / Funding

Training Fellowship der European Society of Cardiology für Dr. Ruxandra Bogdan
PM: 2002: 10.000 €

Stipendium der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für Dr. Ruxandra Bogdan
PM: 2002: 8.750 € 2003: 10.990 €

DFG, GRK 750, „Ultraschall-Thrombolyse"
PM: 2003: 5.488 €
Projektleiter / Principal Investigator: Dr. J. U. Voigt
Bracco Byk Gulden, „Echokardiographischer Nachweis von No-Reflow-Zonen"
PM/SM: 2002: 10.225 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Flachskampf FA (2002) Warum kontrollierte Studien irreführend und unbewiesene therapeutische Konzepte wegweisend sein können - ein kritischer Blick auf Evidence-based Medicine. Z Kardiol 91:197-202

Giesler T, Lamprecht S, Voigt JU, Ropers D, Pohle K, Ludwig J, Flachskampf FA, Daniel WG, Nixdorff U (2002) Long term follow up after deferral of revascularisation in patients with intermediate coronary stenoses and negative dobutamine stress echocardiography. Heart 88: 645-6

Stellbrink C, Hanrath P, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Kühle K, Fetsch T, Grewe R, Schmidt-Lucke J-A on behalf of the ACE Study Group (2002) Low molecular weight heparin for prevention of thromboembolic complications in cardioversion - rationale and design of the ACE study (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin). Z Kardiol 91: 249-254

Voigt JU, Lindenmeier G, Werner D, Flachskampf FA, Nixdorff U, Hatle L, Sutherland GR, Daniel WG (2002) Strain rate imaging for the assessment of preload-dependent changes in regional left ventricular diastolic longitudinal function. J Am Soc Echocardiogr 15: 13-9

Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, Korkmaz ME, Flachskampf F, Garcia M, Thomas JD (2002) Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? Heart 87: 336-9

Yalcin F, El-Amrousy M, Muderrisoglu H, Korkmaz M, Flachskampf F, Tuzcu M, Garcia MG, Thomas JD (2002) Pulmonary venous flows reflect changes in left atrial hemodynamics during mitral balloon valvotomy. Angiology 53: 323-7

Zimmermann WH, Didié M, Wasmeier GH, Nixdorff U, Hess A, Melnychenko I, Boy O, Neuhuber WL, Weyand M, Eschenhagen T (2002). Cardiac grafting of engineered heart tissue. Circulation 106 (Suppl I): I-151-I-157

Gaul C, Heckmann JG, Bremer J, Wasmeier G, Huk WJ, Schräder R, Neundörfer B, Nixdorff U (2003) Thrombus am Sideris-Okkludersystem nach 6 Jahren. Dtsch Med Wochenschr 128: 87-90

Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA (2003) Strain Rate Imaging During Dobutamine Stress Echocardiography Provides Objective Evidence of Inducible Ischemia. Circulation 107: 2120-6

Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U, Nixdorff U, Flachskampf FA, Daniel WG (2003) Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic and scarred myocardium. J Am Soc Echocardiogr 16: 415-23

5. Invasive Kardiologie und Angiologie

(1) Anwendung innovativer Kathetertechniken und Kathetermaterialien bei der Behandlung v.a. koronarer aber auch peripherer Gefäßobstruktionen. Insbesondere wird hierbei Wert auf den Zugangsweg über die Arteria radialis gelegt. In den letzten Jahren wurde das Verfahren über die Arteria radialis vor allem bei älteren Patienten untersucht.
(2) Prävention der Rezidivstenose mit sog. medikamentenfreisetzenden Stents (Drug Eluting Stents). In Zusammenarbeit mit der Mayo-Clinic in Rochester, dem Cardiovascular Institute Lennox Hill in New York sowie anderen Zentren werden mehrere Studien gemeinsam durchgeführt. Besonderes Interesse gilt weiter der Verhinderung der peripheren Embolisation beim akuten Myokardinfarkt mittels Thrombusextraktion und Embolisationsschutz.
(3) Telemedizinische Erfahrungen aus dem DLR-geförderten Projekt TEMOS unter Federführung der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz in Zusammenarbeit mit der International Space University Strasbourg und dem Cardio Research Center Moscow sind für erste eigene telekardiologische Anwendungen in der Klinik umgesetzt. Der Schwerpunkt liegt auf webbasierten Technologien incl. der Nutzung neuester XML-Standards für Datenbankanbindung und Bildverteilung in Adaptation an die Modalitäten der Klinik und an die telemedizinische Infrastruktur des Klinikums.
(4) Untersuchung von hämodynamischen und Mikroperfusions-Effekten der externen pneumatischen Gegenpulsation (EECP). Dieses Verfahren wird in den letzten Jahren als alternativer therapeutischer Ansatz bei Angina pectoris und chronischer Herzinsuffizienz evaluiert.
(5) Intrakoronare Sonotherapie zur Prävention der In-Stent-Restenose (Teilnahme an der multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Euro-SPAH-Studie).
(6) In Zusammenarbeit mit der Med.Klinik IV (Nephrologie) wurde der Einfluss einer simultanen Hämodialyse während der Koronarangiographie auf die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz untersucht.
Mitarbeiter: **Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig, Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Prof. Dr. F. A. Flachskampf, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Priv.-Doz. Dr. D. Ropers, Priv.-Doz. Dr. C. Seligmann, Dr. K. Pohle, Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff, Dr. L. Klinghammer, Dr. M. Regenfus.**

Invasive Cardiology and Angiology

(1) New-catheter based approaches to coronary and peripheral artery 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 stenosis.
(2) Prevention of recurring stenosis with so called "Drug Eluting Stents". Several studies were performed in collaboration with the Mayo-Clinic in Rochester, the Cardiovascular Institute Lennox Hill in New York as well as other centres. Special focus was placed on the prevention of microvascular embolism during percutaneous intervention for the treatment of myocardial infarction using thrombectomy and distal protection devices.
(3) Telemedical work experiences from the project "TEMOS", sponsored by the German Aerospace Centre (DLR) under auspices of the Johannes-Gutenberg-University Mainz in collaboration with the International Space University (ISU) Strasbourg and the Cardio Research Centre (CRC) Moscow were implemented in the clinic for the firsts telecardiological applications. Emphasis was placed on web based technologies including the newest XML standards for data mining and image distribution in adaptation to clinical modalities and the available telemedical infrastructure of the clinical center.
(4) Therapeutic hemodynamic and microcirculatory mechanisms of pneumatic external counterpulsation (EECP). This procedure is being evaluated as an alternative regimen in non-revascularizable chronic coronary artery disease.
(5) Intracoronary sonotherapy for the prevention of in-stent-restenosis (multicentric, randomized, placebo-controlled Euro-SPAH study).
(6) Evaluation of the effects of simultaneous hemodialysis during coronary angiography on renal function in patients with severely impaired renal function.
Investigators: **Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig, Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Prof. Dr. F. A. Flachskampf, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Priv.-Doz. Dr. D. Ropers, Priv.-Doz. Dr. C. Seligmann, Dr. K. Pohle, Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff, Dr. L. Klinghammer, Dr. M. Regenfus.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

M. Leon, MD, J. Moses, MD, Lennox Hill Cardiovascular Institute, New York, USA

D. Holmes, MD, Mayo-Clinic Rochester, USA

O. J. Atkov, Cardio Research Center Moscow, Russian Telemedical Society, Russland

M. C. Morice, MD, Institut Cardiovascular Paris, Frankreich

Antonio Colombo, Mailand, Italien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig
Else Körner-Fresenius-Stiftung, "Dialyse während Koronarangiographie"
PM/SM: 2002: 12.700 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. L. Klinghammer
DLR, FKZ: 50 WB 0148, TM in TEMOS "Telemedical Emergency Management on board the International Space Station"
PM/SM: 2003: 10.200 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig
MSD Sharp & Dohne, "Invasive kardiovaskuläre Diagnostik"
PM/SM: 2002: 3.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig
Cordis, "Bifurkationsstudie"
PM/SM: 2002: 7.300 € 2003: 6.300 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Braunlich S, Ludwig J, Scheinert D (2002) Transradial renal artery angioplasty and stenting. J Invasive Cardiol 14: 147-9

Bruck M, Ludwig J, Flachskampf FA, Daniel WG (2002) Role of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the treatment of degenerated aortocoronary saphenous vein grafts. Z Kardiol; 91: 16-23

Brueck M, Scheinert D, Flachskampf FA, Daniel WG, Ludwig J (2002) Sequential vs. kissing balloon angioplasty for stenting of bifurcation coronary lesions. Catheter Cardiovasc Interv 55: 461-6

Brueck M, Scheinert D, Wortmann A, Bremer J, von Korn H, Klinghammer L, Kramer W, Flachskampf FA, Daniel WG, Ludwig J (2002) Direct coronary stenting versus predilatation followed by stent placement. Am J Cardiol 90: 1187-92

Korn H von, Scheinert D, Brück M, Bremer J, Flachskampf FA, Klinghammer L, Daniel WG, Ludwig J (2002) Initial experience with the Endicor X-sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Z Kardiol 91: 466-71

Louvard Y, Ludwig J, Lefevre T, Schmeisser A, Bruck M, Scheinert D, Loubeyre C, Klinghammer L, Morice MC, Flachskampf FA, Daniel WG (2002) Transradial approach for coronary angioplasty in the setting of acute myocardial infarction: a dual-center registry. Catheter Cardiovasc Interv 55: 206-11

Scheinert D, Strnad V, Muller R, Burckhard R, Ropers S, Sauer R, Daniel WG, Bonan R, Ludwig J (2002) High-dose intravascular beta-radiation after de novo stent implantation induces coronary artery spasm. Circulation 105: 1420-3

Stys TP, Lawson WE, John CKH, Fleishmann B, Manzo K, Strobeck JE, Tartaglia J, Ramasamy S, Suwita R, Zhen ZS, Liang H, Werner D (2002) Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. American Journal of Cardiology 89: 822-824

Brueck M, Kramer W, Vogt PR, Daniel WG, Tillmanns H, Ludwig J (2003) Patency rates of three arterial grafting patterns to the left anterior descending and diagonal coronary arteries in symptomatic patients. Ann Thorac Surg 75: 1161-4

Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U, Ludwig J. (2003) Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol 60: 176-82

Gehling G, Ludwig J, Schmidt A, Daniel WG, Werner D (2003) Percutaneous occlusion of femoral artery pseudoaneurysm by para-aneurysmal saline injection. Catheter Cardiovasc Interv 58:500-4

Werner D, Kropp J, Schellong S, Friedel C, Voigt JU, Ludwig J, Daniel WG, Flachskampf FA (2003) Practicability and limitations of enhanced external counterpulsation as an additional treatment for angina. Clin Cardiol 26: 525-9

Werner D, Marthol H, Brown CM, Daniel WG, Hilz MJ (2003) Changes of cerebral blood flow velocities during enhanced external counterpulsation. Acta Neurologica Scandinavica 107: 405-411

6. 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 arrythmias 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.**

7. Kooperation mit dem Institut für Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) am Klinikum Ottobeuren

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: Mitarbeiter der Universität Nanjing (VR China), Chefarzt Dr.Pflederer und Mitarbeiter am Krankenhaus Ottobeuren, **Prof. Dr. W. G. Daniel, Prof. Dr. F. A. Flachskampf**.

Traditional Chinese Medicine

Cooperative evaluation of the efficacy of Traditional Chinese Medicine in the treatment of arterial hypertension.
Investigators: University of Nanjing (VR China), Chefarzt Dr.Pflederer and Coworkers, Krankenhaus Ottobeuren, **Prof. Dr. W. G. Daniel, Prof. Dr. F. A. Flachskampf.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, VR China

Finanzierung / Funding

Schöller-Stiftung
PM/SM: 2002: 105.000 € 2003: 105.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 74.098 € 2003: 169.570 €

Andere Drittmittel

2002: 171.814 €2003: 135.819 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. Christoph Garlichs: ‚Die Atherosklerose als chronische Entzündungskrankheit: Die Rolle des CD40 / CD154 Systems.' 13.5.2002

Priv.-Doz. Dr. Dierk Werner, „Pneumatische externe Gegenpulsation – Hämodynamische Effekte und klinischer Stellenwert", 14.7.2003

Priv.-Doz. Dr. Dieter Ropers, „Nichtinvasive Koronararteriendarstellung mittels kontrastverstärkter Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie", 20.11.2003

Priv.-Doz. Dr. Christian Seligmann, „Die Thrombozyten-vermittelte myokardiale Dysfunktion des ischämischen und reperfundierten Herzens", 18. 12. 2003

Facharztausbildungen

Priv.-Doz. Dr. Christian Seligmann: Facharzt für Innere Medizin (11.12.2002), Zusatzbezeichnung Kardiologie (17.9.2003)

Dr. Ursula Hahn, Facharzt für Innere Medizin (10.7.2002)

Dr. Jens-Uwe Voigt: Facharzt für Innere Medizin (19.3.2003)

Dr. Dieter Ropers: Facharzt für Innere Medizin (23.1.2002)

Dissertationen / Doctorate theses

Birke, Susanne: Vergleich der nichtinvasiven Koronarangiographie mittels Elektronenstrahltomographie und Kernspintomographie zur nichtinvasiven Darstellung hochgradiger Rezidivstenosen nach PTCA (2002)

Meissner, Frank Harald: Experimentelle Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit des Koronarkalknachweises mittels Elektronenstrahltomographie (2002)

Trautvetter, Jan: Vergleich von 2- und 3-dimensionalen Bildrekonstruktionsverfahren zur Darstellung der Koronararterien mittels Elektronenstrahltomographie (2002)

Geis, Tobias, ‚Der Einfluss der CD40/CD154-Interaktion auf proinflammatorische und vasomotorische Aspekte der Endothelzellfunktion.' (2003)

Leitsch, Tobias: Koapplikation von Granulozyten und Thrombozyten zu verschiedenen Zeitpunkten kardialer Ischämie und Reperfusion: Einfluss des plättchenaktivierenden Faktors, des NO, der Prostaglandine und des Adenosins während Ischämie und Reperfusion- Untersuchungen am isolierten Meerschweinchenherzen (2003)

Mäffert, Ralph: Die Progression der Aortenklappenkalzifizierung und deren Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren und koronarer Atherosklerose: eine Untersuchung mittels Elektronenstrahltomographie (2003)

Müller, Susanne: Nichtinvasive Untersuchung der Koronararterien mittels Elektronenstrahltomographie bei Patienten vor operativem Herzklappenersatz (2003)

Raaz, Dorette, ‚Die Rolle von CD40/CD154 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom' (2003)

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

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Herzstiftung
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Stiftung für Herzforschung
Fellow, European Society of Cardiology
Fellow, American College of Cardiology
Board of Directors, International Cardiac Doppler Society
Editorial Board: Journal of the American Society of Echocardiography
Editorial Board: Echocardiography
Editorial Board: Clinical Nephrology
Editorial Board: Aktuelle Neurologie
Editorial Board: Herz
Editorial Board: European Journal of Echocardiography
Wissenschaftliches Komitee: Zeitschrift für Kardiologie

Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach
Executive Board Member, Society of Atherosclerosis Imaging
Sprecher, Arbeitsgruppe "Cardio CT" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
Mitglied des Nukleus, Arbeitsgruppe "Kardiale Magnetresonanztomographie" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
Fellow, European Society of Cardiology
Editorial Consultant: Journal of the American College of Cardiology

Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff
Fellow of the European Society of Cardiology
Sprecher der Arbeitsgruppe für Kardiovaskulären Ultraschall der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
Sprecher des Clusters der Arbeitsgruppen für Kardiovaskulären Ultraschall, Nuklearmedizinische Diagnostik, Magnetresonanztomographie in der Kardiologie, Kardio-Computertomographie (vormals Elektronenstrahltomographie)
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Herzstiftung

Prof. Dr. F. A. Flachskampf
Bayerischer Internistenverband
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Deutsche Gesellschaft für Ultraschallmedizin
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

Dr. L. Klinghammer
ECMUS officer (European Committee for Medical Ultrasound Safety) in EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology)

Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig
Faculty member and invited operator PCR, Paris May 2002;May 2003
Faculty member and invited operator. Cardiovascular Intervention, Moscow June 2002; June 2003
Faculty Member and invited operator. European Workshop on transradial Interventions, June Massy 2002; June 2003.
Ehrenmitglied der Russian Society of Angiology and Vascular Surgery

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Promotionspreis der Med. Fakultät: Dr. D. Raaz (2003)

Promotionspreis der Med. Fakultät: B. Exner (2003)

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

S. Achenbach, Co-Director: 3rd International Conference on Cardiac Spiral CT, Nürnberg

S. Achenbach, W.G. Daniel: Chairman, 4th International Conference on Cardiac Spiral CT, Cambridge (MA), USA

Flachskampf FA, Voigt JU (Organisator, Faculty): 1st Extramural Teaching Course in Echocardiography, Working Group Echocardiography der European Society of Cardiology, Wien 2.-4.10.2003

Flachskampf FA, Daniel WG (Course Director, Faculty): Advanced TEE III, European Training Program der European Society of Cardiology, Florenz 21.-23. Februar 2002

Flachskampf FA: Nucleus-Mitglied und Mitglied des Scientific und Program Committee der Working Group Echocardiography der European Society of Cardiology:
Euroecho 6, München, 4.- 7.12.2002 sowie Euroecho 7, Barcelona, 3.-6.12.2003

Moderne interventionelle Kardiologie, Prävention und Behandlung der In-Stent-Restenose, Symposium Herzogenaurach 15./16.2.2002 (Organisation: Priv. Doz. Dr. J. Ludwig, Prof.Dr.W.G.Daniel)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

2. Erlanger Forum "Praxisnahe Kardiologie": Kardiale Notfälle, 23.11.2002

3. Erlanger Forum "Praxisnahe Kardiologie": Medikamentöse Therapie: Standards und Problemfälle, 24.1.2003

35.Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin 2002, 8./9.2.2002

36. Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin 2003, 7./8.2.2003

Workshop GewebedopplerQuantitative Echokardiographie (1.11.2003)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Elektronenstrahltomograph "C-150 XP", Imatron Inc.

16-Zeilen Spiral-CT "Sensation 16 Cardiac", Siemens Medical Solutions

Biomagnetismus-Anlage "Magnes II", BTI (in Kooperation mit der Klinik für Neurologie und Neurochirurgie)

Philips Sonos 7500, Real Time 3D-Echokardiographie-Gerät

General Electric Vivid Seven

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)

Krankenhausstraße 12, 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	Telefon
Kalden, Joachim R. *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	joachim.kalden@med3.imed.uni-erlangen.de	-33418
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	
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
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
Schulze- Koops, Hendrik	Priv.-Doz. Dr. med.	hendrik.schulze-koops@med3.imed.uni-erlangen.de	-33795

Forschungsschwerpunkte

- Pathogenese und Therapieentwicklung entzündlicher Gelenkerkrankungen und systemischer Vaskulitiden
- Pathogenese und Therapieentwicklung hämatopoetischer Systemerkrankungen
- Entwicklung von Tumorvakzinen
- Pathogenese und Therapieentwicklung von Immundefizienzen
- Infektionsimmunologie
- Immungenetik und Transplantationsimmunologie
- Diagnose und Therapie allergischer Erkrankungen
- Klinische Studien

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 aquired immunodeficiencies: pathogenesis and development of therapeutic strategies
- Infectious immunology
- Immunogenetics
- Diagnosis and treatment of allergic diseases
- Clinical trials

1. Klinische Immunologie und Rheumatologie

Rolle von Autoantikörpern und T-Zellen bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis
Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Inzidenz von 1 % die häufigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung. In der Pathogenese der Erkrankung spielen Autoimmunreaktionen gegen Gelenkstrukturen eine bedeutende Rolle In der Projektgruppe von **Prof. Dr. H. Burkhardt** wird daher die immunologische Erkennung von Knorpelkollagenen durch autoreaktive Lymphozyten in einem experimentellen Arthritismodell sowie in kliniknahen Forschungsansätzen analysiert. Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. H. 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 T-Helfer 1-Zellen (Th1-Zellen) dominierten chronischen Entzündung beitragen.

Arthritogene B- und T-Zell Reaktivität gegen posttranslational modifizierte Autoantigene in der Pathogenese experimenteller Arthritiden und der rheumatoiden Arthritis
Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. H. Burkhardt** arbeitet an der Fragestellung, wie das knorpelspezifische Kollagen in experimentellen Arthritismodellen, wie der Kollagen II-induzierten Arthritis (CIA), und in der RA des Menschen Ziel autoreaktiver arthritogener Immunantworten wird. Nach der molekularen Charakterisierung der immundominanten B- und T-Zell-Epitope wird aktuell an der strukturellen Aufklärung der Erkennung dieser Antigendeterminanten durch autoreaktive Antikörper und T Zell-Rezeptoren gearbeitet. Posttranslationale Modifikationen, wie z.B. Glykosilierungen des Kollagens scheinen von Bedeutung für den Bruch der Selbsttoleranz und die Induktion arthritogener Autoimmunantworten gegen Gelenkstrukturen zu sein.

Mechanismen der humanen T-Helfer Zell-Differenzierung und Regulation von inflammatorischen Immunantworten durch T-Zellen mit regulatorischer Funktion
Differenzierte Th-Zellen können physiologische, aber auch pathologische Immunreaktionen initiieren. Die Mechanismen, die die Th-Zell-Differenzierung beeinflussen, können daher Hinweise auf die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen geben und zur Identifikation von neuen Zielmolekülen von immunmodulatorischen Therapiestrategien bei Autoimmunerkrankungen führen. Immunreaktionen werden physiologischerweise durch eine Reihe verschiedener regulatorischer Strategien vom Organismus kontrolliert, um Gewebezerstörung durch ein kontinuierlich aktiviertes Immunsystem zu verhindern. Eine wichtige Rolle spielen dabei T-Zellen selbst, von denen mehrere Subpopulationen mit regulatorischer Funktion identifiziert werden konnten. Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops** beschäftigt sich mit Mechanismen der humanen T-Zell-Differenzierung und untersucht die Bedeutung einzelner Signalmoleküle oder Transkriptionsfaktoren für die T-Zell-Differenzierung in verschiedenen in vitro Systemen und in einem Mausmodell. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Immunregulation durch T-Zellen beim Menschen, wobei die Funktionen von regulatorischern T-Zellen untersucht werden und die Bedingungen, unter denen regulatorisch wirkenden T-Zellen generiert werden können, analysiert werden.

Pathophysiologie der T-Zellaktivierung durch akzessorische Moleküle bei Autoimmunerkrankungen
Die Arbeitsgruppe von **Dr. T. Nagel** und **Prof. Dr. B. 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 Intevention.

Analyse von Risikofaktoren und Langzeitoutcome bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE)
In einer Kohorte von 410 Patienten mit SLE werden in retro- und prospectiven Studien genetische, serologische und klinische Prädiktoren für den Langzeitverlauf untersucht **(Priv.-Doz. Dr. K. Manger, Prof. Dr. B. 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, ebenso eine Studie zur Ovarialprotektion unter Cyclophosphamidtherapie.

Neue immunsuppressive Therapiestrategien bei der rheumatoiden Arthritis: zelluläre und molekulare Wirkmechanismen
In einem innerhalb des IZKF-geförderten Projekt von **Priv.-Doz Dr. H.-M. Lorenz** und **Prof. Dr. B. Manger** wurden Wirkmechanismen von Kombinationen immun-suppressiver Therapiestrategien bei Arthritis in vitro und an in vivo Modellen untersucht.

Immunmodulation durch apoptotische und nekrotische Zellen
Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Herrmann und Dr. R. Voll** 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 pro-inflammatorischen Clearance nekrotischer Zellen werden apoptotische Zellen ohne Entzündung und Immunantwort eliminiert. Dieser Umstand hat sowohl für die Äthiopathogenese von Autoimmunität als auch für die Entwicklung von Tumorvakzinen wichtige Konsequenzen.

Regulation von NF-κB
Die Arbeitsgruppe von **Dr. R. Voll** und **Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Herrmann** beschäftigt sich mit der Regulation von NFkB. Dieser Transkriptionsfaktor spielt eine zentrale Rolle bei der transkriptionellen Regulation zahlreicher Gene die an der Entzündungs- und Immunreaktion beteiligt sind. Außerdem induziert NF-κB mehrere antiapoptotische Faktoren, wodurch NF-kB-Aktivierung Zelltod verhindern kann. Wegen der zentralen Bedeutung von NF-κB für die Entzündungs- und Immunreaktion sollte die gezielte Inhibition von NF-κB ein sehr effizientes neues Therapieprinzip entzündlicher Erkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis darstellen.

Clinical Immunology and Rheumatology

The role of autoantibodies and T cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis
Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequend inflammatory joint disease with a prevalence of approximately 1 % of the population worldwide. Autoimmunity to cartilage components is considered as a relevant mechanism in the pathogenesis of the disease. The focus of **Prof. Dr. H. Burkhardt**'s interest is on the molecular analysis of autoimmune reactions to cartilage-specific collagens in an experimental model of arthritis and in RA patients. The group of **Priv.-Doz. Dr. H. 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.

Arthritogenic T and B cell recognition of "altered self" determinants in experimental arthritis models and rheumatoid arthritis
Prof. Dr. H. Burkhardt´s group has for many years been working to understand how cartilage derived type II collagen is recognized by the immune system in RA and in a relevant experimental models, the collagen induced arthritis (CIA) in mice. Immundominant B and T cell epitopes have been mapped and presently ongoing investigations are directed towards the elucidation of the structural basis how these epitopes are recognized by autoreactive antibodies and T cell receptors in RA as well as in CIA. Posttranslational modifications of collagen, i.e. glycosylations seem to play an important role in the escape of self tolerance and for the induction of arthritogenic autoimmunity towards an "altered self" in the joints.

Mechanisms of human T cell differentiation and regulation of inflammatory immune reactions by T cells with regulatory function
Differentiated T helper cells (Th cells) can intiate both, physiological/protective and pathological/destructive immune reactions. The identification of mechanisms controlling Th cell development might, therefore, provide insights into the pathogenesis of autoimmune diseases and might also define novel molecular targets for succesful immunomodulatory treatment strategies. Immune reactions are physiologically controlled by a number of different strategies to prevent tissue damage by a continuosly activated immune system. T cells themselves play an important role in these regulatory mechanisms as different T cell subpopulations with regulatory capacities have been identified. The work in the laboratory of **Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops** is devoted to the analysis of mechanisms of human T cell differentiation and the role of individual signaling molecules and transcription factors in T cell differentiation. A second focus of the group is immune regulation by T cells in humans with a spezial emphasis on the delineation of the function of regulatory T cells and the definition of conditions that allow the generation of such regulatory T cells.

Pathophysiology of T-cell activation through accessory molecules in autoimmune diseases
The aim of this study group **(Dr. T. Nagel, Prof. Dr. B. 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.

Analysis of risk factors and long-term outcome in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)
In a cohort of 410 SLE patients genetic, serological and clinical predictors for long-term outcome are analysed in retrospective and prospective studies **(Priv.-Doz. Dr. K. Manger, Prof. Dr. B. Manger)**. One focus is the investigation of premature atherosclerosis and ovarian failure in SLE. Clinical studies investigating consolidation therapy and a study investigating the protection of ovarial function in patients receiving cyclophosphamide are coordinated in Erlangen within the German „Kompetenznetz Rheuma".

New immunosuppressive strategies in rheumatoid arthritis: analysis of cellular and molecular mechanisms
In this project **(Priv.-Doz. Dr. H.-M. Lorenz, Prof. Dr. B. Manger)** novel immuno-suppressants and their combinations were analysed with respect to their cellular and molecular mode of action in arthritis using in vitro and in vivo models.

Immunomodulatory effects of apoptotic and necrotic cells

The group of **Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Herrmann** and **Dr. R. Voll** is investigating 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 pro-inflammatory 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-κB

The group of **Dr. R. Voll** and **Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Herrmann** is investigating the regulation of NF-κB. This transcription factor serves a major role in the transcriptional regulation of many genes which are involved in inflammation and immune response. Furthermore, NF-κB-activation induces various anti-apoptotic factors. The latter are able to prevent cell death. Due to the central role of NF-κB for inflammation and immune response a targeted inhibition of NF-κB is supposed to be a very efficient new principle for the therapy of inflammatory diseases like rheumatoid arthritis.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Carl P Blobel, Memorial Sloan Kettering cancer Center, New York, USA

Prof. Dr. Andrew P Cope, The Kennedy Institute of Rheumatology, London, England

Prof. Dr. David I Daikh, University of San Francisco, San Francisco, CA, USA

Prof. Dr. Lars Fugger, MRC Immunology Unit, Oxford University, Großbritannien

Prof. Dr. Rikard Holmdahl, Lund University, Schweden

Prof. Dr. Tom HW Huizinga, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande

Prof. John B Imboden, University of California, San Francisco, USA

Prof. J P Ioannidis, Tufts University, Boston, USA

Prof. Dr. Roland Johnsson, The Gade Institute, University Bergen, Norwegen

Prof. Dr. Peter E Lipsky, NIAMS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Prof. H Nossent, University Hospital Tromsö, Norwegen

Prof. J Pandey, Charleston, USA

Prof. Dr. David S Pisetzky, Duke University, Durham, NC, USA

Prof. T Swaak, Medical Center Rotterdam, Niederlande

Dr. Javier Turnay, Dept. Bioquímica y Biología Molecular I Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense, Madrid, Spanien

Prof. J. van de Winkel, Medical Center Utrecht, Niederlande

Prof. David Wofsy, University of California, San Francisco, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Burkhardt
DFG, SFB263, Teilprojekt C3, " Charakterisierung von B und T Zell Epitopen des Typ II Kollagens und ihre Bedeutung in der Immunpathogenese chronischer Arthritiden."
PM: 2002: 48.195 €
SM: 14.177 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops
IZKF, Teilprojekt B27, „ T-Zell-Differenzierung in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis."
PM: 2002: 68.298 € 2003: 67.347 €
SM: 22.908 € 14.437 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Manger
Kompetenznetz Rheuma, Teilprojekt C4.4, „Untersuchung der Wirksamkeit von Konsolidierungstherapie und Remissionserhaltungs-therapie bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes"
PM: 2002: 35.889 € 2003: 20.820 €
SM: 8.746 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. T. Nagel, Prof. Dr. B. Manger
GRK 592, Teilprojekt B5
PM: 2002: 6.174 €
SM: 1.816 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Burkhardt
BMBF, IZKF, Teilprojekt D2: "Regulation der Genexpression in mechanisch belasteten Chondrozyten."
PM: 2002: 53.884 € 2003: 56.999 €
SM: 14.283 € 14.812 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Burkhardt
BMBF, MedNet Rheuma, Teilprojekt: "Analyse der Antikörperantwort gegen Knorpelmatrixproteine in Frühphasen der Rheumatoiden Arthritis."
PM: 2002: 35.261 € 2003: 20.940 €
SM: 13.9178 € 6.304 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Burkhardt
BMBF, MedNet Rheuma, Teilprojekt: "Prospektive multizentrische Beobachtungsstudie zur frühen rheumatoiden Arthritis - Prognostische Faktoren und Verlaufsprädiktoren."
PM: 2002: 147.360 € 2003: 73.269 €
SM: 24.408 € 14.732 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Burkhardt
Dr. Robert-Pfleger-Stiftung,"Molekulare Charakterisierung der antiinflammatorischen Wirkungen des Serinproteaseinhibitors Antileukoproteinase in Modellen entzündlicher Gelenkerkrankungen"
PM: 2003: 25.000 €
SM 13.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. Burkhardt
BMBF; IZKF, Teilprojekt B32: "Ätiologie und Pathogenese der Psoriasisarthritis" gemeinsam mit Prof. Dr. A. Reis
PM: 2002: 308 € 2003: 24.699 €
SM: 2.701 € 6.016 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops
DFG, FKZ: Schu 786/2-3 und 2-4, „Phänotypische und funktionelle Analyse von CD4+ Memory T-Zell Subpopulationen. Analyse ihrer Bedeutung in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis."
PM: 2002: 73.330 € 2003: 48.985 €
SM 54.289 € 49.821 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops
DFG, GRK 592, Teilprojekt A2, „Analyse molekularer Mechanismen der humanen T-Zell-Differenzierung."
PM: 2003: 2.058 €
SM: 999 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops
BMBF, Verbundprojekt Kompetenznetzwerk „Entzündlich-Rheumatische Systemerkrankungen", Teilprojekt C2-5, „T-Zell Differenzierungsstörung als prognostischer Marker der rheumatoiden Arthritis"
PM: 2002: 55.100 € 2003: 17.957 €
SM: 14.269 € 6.521 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. K. Manger, Prof. Dr. T. Winkler
ELAN-Fonds, „Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) im Gen des Komplementrezeptors 2 bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes"
SM: 2003: 10.516 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. J. Ringwald, Priv.-Doz. Dr. K. Manger
ELAN-Fonds, „Thrombinaktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor und Faktor XIIa bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes"
SM: 2003: 5.140 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. T. Geiler, Priv.-Doz. Dr. H.-M. Lorenz
Pfleger-Stiftung, „Regulation der Interaktion von Lymphozyten mit Fibroblasten"
PM: 2002: 25.565 €
SM 18.407 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. H.-M. Lorenz, Prof. Dr. B. Manger
BMBF, IZKF, Teilprojekt C13, Stipendium, „Neue immunsuppressive Therapiestrategien bei Autoimmunopathien: zelluläre und molekulare Mechanismen in vitro und in vivo"
PM 2002: 37.078 € 2003: 36.887 €
SM 14.092 € 14.405 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. Norbert Blank, Priv.-Doz. Dr. H.-M. Lorenz
ELAN-Fonds, „Die Rolle von Membranmikrodomänen in T-Lymphozyten für die differenzielle T-Zell-Aktivierung in Zellen von Normalspendern oder Patienten mit chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen"
PM: 2003: 6.594 €
SM: 2.046 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H.-M. Lorenz
DFG, „Untersuchungen zur Rolle Apoptose-vermittelter Prozessierung und extranukleärer Expression von Zellkern-Autoantigenen für die Entstehung von Autoimmunopathien"
PM: 2003: 11.300 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. M. Herrmann, Dr. R. Voll
Wilhelm-Sander Stiftung, „Steigerung der Immunogenität apoptotischer Zellen durch Behandlung mit Annexin V als Ansatz für effizientere Tumorvakzinierung"
PM: 2002: 5.013 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. M. Herrmann, Dr. R. Voll
BMBF, IZKF, Teilprojekt B28, „Bedeutung der Apoptose und Nekrose für die Pathogenese des SLE".
PM: 2002: 104.963 € 2003: 86.358 €
SM: 25.829 € 13.746 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. M. Herrmann, Dr. R. Voll
GRK 592, Stipendiatin: Cand. med. Andrea Böttcher, „Rezeptoren für die Phagozytose nekrotischer Zellen."
PM: 2002: 2.744 €
SM: 807 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Herrmann
GRK 592, Stipendiatin Sandra Franz, „Oberflächenveränderungen auf Lymphozyten im Zuge des apoptotischen oder nekrotischen Zelltodes".
PM: 2003: 8.192 €
SM: 2.664 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Voll
GRK 592, Stipendiat Damian Maseda, „Mechanismen des anti-apoptotischen Effekts der NF-kappaB Aktivierung in prä-T-Zellen".
PM: 2003: 4.096 €
SM: 1.332 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Voll
ELAN-Fonds, „In-vivo-Bildgebung der NF-κB-Aktivierung in murinen Arthritismodellen" (Zuschuß für die Anschaffung einer CCD-Kamera)
SM/IM: 30.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Voll
ELAN-Fonds, Aneta Dobierzewska „Einfluß Notch-vermittelter Signaltransduktion auf die NF-kB-Aktivität in primären lymphozytären Zellen"
PM: 2003: 8.354 €
SM: 614 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. R. Voll
Doktor Robert Pfleger-Stiftung, „In-vivo-Bildgebung der NF-kB-Aktivierung in murinen Arthritismodellen" (Zuschuß für die Anschaffung einer CCD-Kamera)
SM/IM: 2003: 39.536 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. M. Herrmann, Dr. R. Voll
EU, FKZ: QLK3-CT-2002-02017_APOCLEAR, „Clearance of apoptotic cells: discovery of autoantigens and therapy for autoimmune diseases".
PM: 2002: 76.474 €
SM: 18.892 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Antoni C, Dechant C, Lorenz HM, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, Kalden-Nemeth D, Kalden JR, Manger B (2002) Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: Clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. Arthritis Rheum 47: 506-512

Antoni C, Manger B (2002) Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 20: S122-125

Bäcklund J, Carlsen S, Höger T, Holm B, Fugger L, Kihlberg J, Burkhardt H, Holmdahl R (2002) Predominant selection of T cells specific for the glycosylated collagen type II epitope (263-270)in humanized transgenic mice and in rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 99: 9960-9965

Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipl US, Neuhuber WL, Kirchner T, Kalden JR, and Herrmann M (2002) Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with SLE. Arthritis and Rheumatism 46(1): 191-201

Beyer TD, Kolowos W, Dumitriu IE, Voll RE, Heyder P, Gaipl US, Kalden JR, and Herrmann M (2002) Apoptosis of the teratocarcinoma cell line Tera-1 leads to the cleavage of HERV-K10gag proteins by caspases and/or granzyme B Scand J Immunol Sep n56(3): 303-9

Blank N, Burger R, Duerr B, Bakker F, Wohlfarth A, Dumitriu I, Kalden JR, and Herrmann M (2002) MEK inhibitor U0126 interferes with immunofluorescence analysis of apoptotic cell death. Cytometry Aug 1 48(4): 179-84

Blank N, Gabler C, Kalden JR, Lorenz HM (2002) A simple method for detection and quantification of detergent resistant membranes. J Immunol Methods 271: 25-35

Braun J, Manger B (2002) Therapie der Spondyloarthritiden mit Biologika. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45: 677-683

Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS (Editors) (2002) Advances in Targeted Therapies IV, Supplement II, Annals of the Rheumatic Diseases, Vol. 61

Burkhardt H, Koller T, Engström Å, Nandakumar KS, Turnay J, Kraetsch HG, Kalden JR, Holmdahl R (2002) Epitope-specific recognition of type II collagen by rheumatoid arthritis antibodiesis shared with recognition by antibodies that are arthritogenic in collagen-induced arthritis in the mouse. Arthritis Rheum 46: 2339-2348

Dimitrova P, Skapenko A, Herrmann M, Schleyerbach R, Kalden JR, Schulze-Koops H (2002) Restriction of *de novo* pyrimidine biosynthesis inhibits Th1 cell activation and promotes Th2 cell differentiation. J Immunol 169: 3392-3399

Dimitrova P, Kalden JR, Schulze-Koops H (2002). Leflunomide: An immunosuppressive drug with multiple effects on T cell function. Mod Rheumatol 12: 195-200

Garlichs CD, Geis T, Goppelt-Struebe M, Eskafi S, Schmidt A, Schulze-Koops H, Ludwig J, Daniel WG, Schmeisser A (2002) Induction of cyclooxygenase-2 and enhanced release of prostaglandine E2 and I2 in human endothelial cells by engagement of CD40. Atherosclerosis 163: 9-16

Hirth A, Skapenko A, Kinne RW, Emmrich F, Schulze-Koops H, Sack U (2002) Cytokine mRNA and protein expression in primary-culture and repeated-passage synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4: 117-125

Kalden JR, Herrmann M (Editors) (2002) Apoptosis and Autoimmunity from Mechanisms to Treatments, Wiley-VHC Verlag, 2002

Kim D, Xu M, Nie L, Peng XC, Jimi E, Voll RE, Nguyen T, Ghosh S, and Sun XH (2002) Helix-loop-helix proteins regulate pre-TCR and TCR signaling through modulation of Rel/NF-kappaB activities. Immunity 16: 9-21

Kuenkele S, Beyer TD, Gaipl US, Kolowos W, Voll RE, Baumann I, Kalden JR, Herrmann M (2002) Reduced in vitro and in vivo phagocytosis of apoptotic cells in a subgroup of patients with SLE – implications for the etiology of autoimmunity. MBL., Autoantibodies and Autoimmunity, ISBN 4-87309-015-6 C3047, 67-72

Kvien TK, Zeidler HK, Hannonen P, Wollheim FA, Førre Ø, Hafström, Kaltwasser JP, Lirisalo-Repo M, Manger B, Laasonen L, Prestele H, Kurki P (2002) Long-term efficacy and safety of cyclosporine versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis. A 3-year study of radiographic progression, renal function and arterial hypertension. Ann Rheum Dis 61: 511-516

Lorenz H-M, Grünke M, Hieronymus T, Winkler S, Blank N, Rascu A, Wendler J, Geiler T, Kalden JR (2002) Hyporesponsiveness to gc-chain cytokines in activated lymphocytes from patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) leads to accelerated apoptosis. Eur J Immunol 32: 1253-1263

Manger B (2002) Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Z Rheumatol 61: 694-697

Manger B (2002) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der rheumatoiden Arthritis mit dem Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra. Z Rheumatol 61: 698-700

Manger K, Manger B (2002) Konsequenzen der verbesserten Prognose des SLE. Z Rheumatol 61: 532-533

Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A, Harrer T, Kalden JR (2002) Definition of risk factors for death, end stage renal disease and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 SLE patients. Ann Rheum Dis 61: 1065-1070

Manger K, Repp R, Jansen M, Geisselbrecht M, Wassmuth R, Westerdaal NAC, Pfahlberg A, Manger B, Kalden JR, van de Winkel JGJ (2002) Fc gamma receptor IIa, IIIa and IIIb polymorphisms in caucasian SLE patients: association with clinical symptoms. Ann Rheum Dis 61: 786-792

Schulze-Koops H, Skapenko A (2002). Immunosuppression with biologicals: Prospects for the treatment of autoimmune diseases. Expert Opin Biol Ther 2: 687-691

Stockmeyer B, Schiller M, Repp R, Lorenz HM, Kalden JR, Gramatzki M, Valerius T (2002) Enhanced killing of B lymphoma cells by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-primed effector cells and Hu1D10 – a humanized HLA DR antibody. Br J Hematol 118: 1-9

Antoni C, Manger B (2003) Die Therapie der Psoriasisarthritis mit TNFa-Antagonisten. Z Rheumatol 62: 235-239

Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, HaubitzM, Grünke M, Peter HH, Kalden JR, Göbel U, Hotta O, Nowak R, van der Woude FJ (2003) 15-Deoxyspergualin for refractory Wegener's Granulomatosis and microscopic polyangiitis: results of a multicenter trial. J Am Soc Nephrol 14: 440-447

Dumitriu IE, Roedel F, Beyer TD, Gaipl US, Kalden JR, and Herrmann M (2003) UV or X-irradiation increases the cytoplasmic accumulation of rhodamine 123 in various cancer cell lines. Strahlenther Onkol. Aug 179(8): 564-70

Gay S, Kalden JR (Editors) (2003) Molekulare Grundlagen von rheumatischen Erkankungen, Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York
Jacobi A, Manger B, Schuler G, Hertl M (2003) Therapeutischer Einsatz der Tumornekrosefaktor-alpha Hemmer Infliximab und Etanercept bei entzündlichen Hauterkrankungen. J Dtsch Derm Ges 1: 259-272
Kriegel MA, Hüffmeier U, ReisA, Scherb E, Scheidig C, Geiler T, Kalden JR, Lorenz HM (2003) Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome characterized by a mutation affecting the cleavage site of the receptor: implications for pathogenesis. Arthritis Rheum 45: 2386-2388
Manger K, Manger B (2003) Gibt es eine Indikation f¸r TNFa-Antagonisten bei Kollagenosen? Z Rheumatol 62: 240-245
Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, Achenbach S, Manger B. (2003) Factors associated with coronary artery calcification in young female SLE patients. Ann Rheum Dis 62: 846-851
Matzkies FG, Manger B, Schmitt-Haendle M, Nagel T, Kraetsch HG, Kalden JR, Schulze-Koops H (2003) Severe septicaemia in a patient with polychondritis and Sweet´s syndrome after initiation of treatment with infliximab. Ann Rheum Dis 62: 81-82
Straub RH, Pongratz G, Schölmerich J, Kees F, Schaible TF, Antoni C, Kalden JR, Lorenz HM (2003) Long-term anti-TNF antibody therapy sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. Arthritis Rheum 2003 48: 1504-1512

2. Hämatologie und Onkologie

Ein Schwerpunkt dieses von **Prof. Dr. M. Gramatzki** geleiteten Forschungsbereiches ist die Entwicklung von zielgerichteter Tumortherapie ("Targeted Therapy"), speziell immunologischen Strategien von monoklonalen Antikörpern bis zu zellulärer Signaltransduktionshemmern. Im Bereich der humoralen Immuntherapie sind in den letzten 2 Jahrzehnten Antikörper gegen verschiedene Antigene, insbesondere gegen solche von hämato-lymphatischen Tumorzellen entwickelt werden. Hierbei handelt es sich sowohl um international klassifizierte Antikörper gegen Zellen T-lymphatischer Differenzierung, z. B. TH-69 (CD7), TH-111 (CD96), TC12, als auch solche gegen B-Zell-Neoplasien, z. B. EBU-141 (CD75). Diese Antikörper haben Eingang in die Immunphänotypanalyse von akuten Leukämien im Rahmen multizentrischer Therapiestudien gefunden, die auch prognostische Aspekte erfaßten. Darüber hinaus wurden Immunkonstrukte sowohl mit Zytostatika als auch Toxinen wie Pseudomonasexotoxin entwickelt. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. G. Fey vom Lehrstuhl Genetik der Biologie konnten rekombinante Konstrukte aus Single chain-Fv-Teil mit CD7 Spezifität und Pseudomonasexotoxin hergestellt und patentiert werden. Bispezifische Antikörper erlauben das gezielte Ansprechen immunologischer Effektorzellen und sind diesbezüglich umfassend analysiert worden. Unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. R. Repp** und der Mitarbeit von **Dr. B. Stockmeyer** ist eine Optimierung der Antikörper-vermittelten Tumorzelleradikation, etwa für Her2xCD64 bispezifische Moleküle auch klinisch bei Patienten mit Mammakarzinom möglich geworden. Eine verbesserte Rekrutierung von Immuneffektormechanismen auch unter Einschluß von Granulozyten als Effektorzellen konnte durch Tumor-gerichtete Antikörper vom IgA-Isotyp erreicht werden. Darüber hinaus wird die Funktion des Tumorzellantigens für Antikörper-vermittelte Lysemechanismen näher untersucht.
Zielgerichtete Therapiestrategien sollen auch für Plasmazelltumoren entwickelt werden, haben doch Myelompatienten speziell nach Rezidiv nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation nur begrenzte Optionen. **Dr. A. Günther** und **Dipl.-Chem. F. Bakker** konnten das im Labor entwickelte INA-6 Myelommodell weiter ausbauen. Durch die Generierung von Zytokin-responsiven menschlichen Plasmazellinien, speziell INA-6, gelang es, ein in vitro und dann auch präklinisches Modell zu schaffen und die Rolle der Wachstumsregulation maligner Plasmazellen besser zu verstehen. In Zusammenarbeit mit PD Dr. Frank Neipel vom Institut für Klinische und Molekulare Virologie, konnte auch virales IL-6 des humanen Herpesvirus-8 (HHV-8) als für humane Zellen substantiell beschrieben und die intrazelluläre Signalvermittlung weiter erhellt werden. Molekulare Mechanismen der Proliferationssteuerung und Apoptoseregulation wurden untersucht, und neben den STAT-Faktoren und der Ras-Kaskade auch der Akt-Weg als relevant gefunden. In Zusammenarbeit mit der schweizerischen und amerikanischen pharmazeutischen Industrie (Novartis Pharma, Incyte) wurden kleine Moleküle in Hinblick auf ihre Signal-hemmende Potenz ausgetestet. In einem gemeinsamen Projekt mit Prof. G. Schuler von der Dermatologischen Klinik wird zudem ein Projekt in Angriff genommen, das die Rolle der Dendriten bei einer möglichen zellulären Immunstrategie gegen das Myelom in den Vordergrund stellt.
Ebenso als zelluläre Immuntherapie sind Effekte der allogenen Stammzelltransplantation, die über die Hochdosistherapie hinausgehen anzusprechen. Seit 1986 werden in der Medizinischen Klinik III Patienten mit den üblichen Indikationen durch autologe und allogene periphere Blutstammzellen bzw. Knochenmarkzellen auch von unverwandten Spendern transplantiert und dieses Therapieprinzip fortentwickelt. **Dr. J. Winkler, Dr. J. Rech** und **Dr. W. Rösler** arbeiteten intensiv nicht nur an der Transplantataufbereitung sondern auch der Detektion von B- und T-Zell-Immunkompetenz nach Transplantation mit molekularen Methoden. Diese Befunde sind umso wichtiger, als mit der breiten therapeutischen Verfügbarkeit von Antikörpern auch nach Transplantation in vivo lymphozytäre Populationen verändert werden können.
Im Bereich der klinischen Studien, die **Dr. G. Helm** und Herr **Priv.-Doz. Dr. R. Repp** betreuen, konnten im Transplantationsbereich erstmal positive Wirkungen des CD20-Antikörpers Rituximab durch MRD-Monitoring bei Patienten mit Mantelzell- und follikulären Lymphomen nahegelegt werden. Neben den in der Onkologie üblichen breitgefächerten Therapiestudien wurden auch eine Reihe innovativer Protokolle, etwa Her2-Antikörper beim Magenkarzinom, Proteasomeninhibitoren beim Multiplen Myelom, CD52 Antikörper Alemtuzumab bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen in Erlangen durchgeführt.

2. Hematology and Oncology

The focus of research activities in the section Hematology / Oncology, headed by **Prof. Dr. M. Gramatzki**, is the development of targeted therapy approaches, particularly immunologic strategies ranging from monoclonal antibodies to cellular immunotherapy and inhibitors of signal transduction. Antibodies detecting different antigens expressed by hemato-lymphatic tumor cells have been developed in the recent two decades. These include internationally classified antibodies to 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 have been performed in order to evaluate the prognostic implications. In addition, immunoconjugates with cytotoxic drugs as well as toxins such as Pseudomonas exotoxin have been developed. In collaboration with Prof. Georg Fey, head of the chair of Genetics in the Faculty of Biology, recombinant constructs were obtained consisting of a single chain-Fv with CD7 specificity and linked to Pseudomonas exotoxin. For this construct a patent was granted. Bispecific antibodies allow to specifically address immunological effector cells and have been analyzed extensively. Headed by **Priv.-Doz. Dr. R. Repp** and with the help of his co-worker **Dr. B. Stockmeyer** the aim was to optimize antibody-mediated tumor cell eradication by improving immune effector mechanisms. Namely Her2xCD64 bispecific molecules led to a granulocyte and monocyte-mediated eradication of tumor cells and have been clinically evaluated in patients with advanced breast cancer. An improved recruiting of effector mechanisms focused on novel antibody of human IgA isotype. Additional experiments addressed the function of tumor antigens for antibody-mediated tumor cell lysis.
Targeted therapy approaches are also sought for myeloma patients relapsing after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. **Dr. A. Günther** and **Dipl.-Chem. F. Bakker** used the cytokine-responsive human plasma cell line INA-6, developed in our laboratory, allowing the design of a preclinical model, which provided the opportunity to shad some light on growth regulation of malignant plasma cells. In collaboration with PD Dr. Frank Neipel of the Institute of Virology we found viral IL-6 to be almost equal to human IL-6. Molecular mechanisms of proliferation and apoptosis in malignant plasma cells were evaluated, and the STAT-, the Ras/raf- as well as the Akt-pathway were found to be of utmost importance. In collaboration with Swiss and US pharmaceutical companies or biotechs (Novartis Pharma, Incyte) small molecules were identified with potential clinical benefit. In a collaborative effort with Prof. Gerold Schuler, Dermatology Department, the role of dendritic cells and how they contribute best to an immunological strategy of tumor therapy is to be evaluated.
An additional approach of cellular immunotherapy is the transplantation of hematopoietic stem cells and immune cells. In addition to treating patients with the usual indications for autologous and allogeneic bone marrow transplantation (including matched unrelated donors), the improvement of these therapeutic strategies is of utmost importance. **Dr. J. Winkler, Dr. J. Rech,** and **Dr. W. Rösler** worked hard not only to improve transplant preparations but also to detect T- and B-cell immunocompetence after transplantation with molecular techniques.
Regarding clinical studies, **Dr. G. Helm** and **Priv.-Doz. Dr. R. Repp** have conducted a considerable number of interesting trials. In transplant medicine, a study in mantle and follicular lymphoma, where molecular markers are available, suggested that CD20-antibody Rituximab may be helpful given after autologous bone marrow transplantation. Other, innovative protocols in addition to standard multi-center oncological studies were and are tested, namely Her2-antibody in stomach cancer, proteasome inhibitor PS-341 in multiple myeloma and CD52 antibody alemtuzumab in malignant lymphoma.

Internationale Kooperationen / International Collaborations
Prof. Dr. K. C. Anderson, Dana Farber Cancer Center, Boston, USA
Dr. D. Fabbro, Novartis Pharma, Basel, Schweiz
Dr. J. Fridman, Incyte Co., Wilmington, DE, USA
Prof. Dr. M. Glennie, Tenovous Research Institute, Southampton, Großbritannien
Prof. Dr. D. Goldenberg, Garden State Cancer Center, Belleville, NJ, USA
Dr. D. Levitt, Protein Design Laboratories, CA, USA
Dr. R. Savino, Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, Rom, Italien
Dr. G. Weiner, Iowa Cancer Center, Iowa, USA
Dr. J. Wijdenes, Diaclone, Besancon, Frankreich
Prof. J. van de Winkel, University of Utrecht, Utrecht, Niederlande

Finanzierung / Funding
Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. R. Repp, Priv.-Doz. Dr. T. Valerius, Prof. Dr. G. Fey
DFG, FKZ: Re 1276/2-2, „Einsatz rekombinanter Antikörper zur Effektorzell-vermittelten Lyse maligner B-lymphoider Zellen unterschiedlicher Differenzierung"

PM:	2002: 39.021 €	2003: 3.103 €
SM:	4.979 €	897 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. T. Valerius, Prof. Dr. J. van de Winkel
DFG, FKZ: Va124/6-1 "Chimeric human IgA antibodies for tumor therapy"
PM: 2003 15.345 €
Projektleiter / Principal Investigators: Dr. F. Neipel, Prof. Dr. M. Gramatzki
SFB 466, Teilprojekt C9, „Das Humane Herpesvirus-8 – seine Beziehung zur Proliferation B-lymphoider Zellen"

PM:	2002: 26.872 €
SM:	14.913 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. A. Günther, Prof. Dr. M. Gramatzki
W.-Sander-Therapieeinheit, „Funktionelle Bedeutung des Ras-Signalwegs und spezifische Inhibition der Prenylierung beim Plasmozytom"

PM:	2002: 10.910 €	2003: 51.768 €
SM:	4.091 €	20.232 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. J. Winkler, Prof. Dr. M. Gramatzki
W.-Sander-Therapieeinheit, „Untersuchung der Rekonstitution der T-Lymphozyten in Abhängigkeit von der verwendeten Stammzellquelle"

PM:	2003: 24.545 €
SM:	5.855 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. B. Stockmeyer
W.-Sander-Stiftung, „Differenzierungsantigene von B- Zellen als Zielmoleküle für Therapieansätze mit bispezifischen Antikörpern"
PM: 2002: 2.968 € 2003: 62.010 €
SM: 611 € 368 €
Amgen GmbH, „G-CSF stimulierte Granulozyten als Effektorzellen für immuntherapeutische Ansätze mit monoklonalen Antikörpern vom IgA-Isotyp"
SM: 2002: 14.000 € 2003: 7.000 €
Biotest GmbH, Entwicklung und Erforschung monoklonaler Antikörper
PM: 2002: 27.612 € 2003: 27.612 €
Novartis GmbH, Präklinische Studien zur Anti-Tumorwirkung der Bisphosphonate
PM: 2002: 18.127 € 2003: 32.969 €
SM: 16.556 € 28.806 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A, Harrer T, Kalden JR (2002) Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 61: 1065-70

Burger R, Bakker F, Guenther A, Baum W, Schmidt-Arras D, Hideshima T, Tai YT, Shringarpure R, Catley L, Senaldi G, Gramatzki M, Anderson KC (2003) Functional significance of novel neurotrophin-1/B cell-stimulating factor-3 (cardiotrophin-like cytokine) for human myeloma cell growth and survival. Br J Haematol 123: 869-78

Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G, Rosenblad E, Tjonnfjord G, Wiklund T, Osterborg A (2003) Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood 101: 4267-72

Ott OJ, Rodel C, Gramatzki M, Niedobitek G, Sauer R, Grabenbauer GG (2003) Radiotherapy for stage I-III nodal low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Strahlenther Onkol 179: 694-701)

Repp R, Schaekel U, Helm G, Thiede C, Soucek S, Pascheberg U, Wandt H, Aulitzky W, Bodenstein H, Sonnen R, Link H, Ehninger G, Gramatzki M (2003) AML-SHG Study Group: Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. Cytometry 53B: 11-9

Repp R, van Ojik HH, Valerius T, Groenewegen G, Wieland G, Oetzel C, Stockmeyer B, Becker W, Eisenhut M, Steininger H, Deo YM, Blijham GH, Kalden JR, van de Winkel JG, Gramatzki M (2003) Phase I clinical trial of the bispecific antibody MDX-H210 (anti-FcgammaRI x anti-HER-2/neu) in combination with Filgrastim (G-CSF) for treatment of advanced breast cancer. Br J Cancer 89: 2234-43

Schetelig J, Fetscher S, Reichle A, Berdel WE, Beguin Y, Brunet S, Caballero D, Majolino I, Hagberg H, Johnsen HE, Kimby E, Montserrat E, Stewart D, Copplestone A, Rosler W, Pavel J, Kingreen D, Siegert W (2003) Long-term disease-free survival in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Haematologica 88: 1272-8

Stockmeyer B, Beyer T, Neuhuber W, Repp R, Kalden JR, Valerius T, Herrmann M (2003) Polymorphonuclear granulocytes induce antibody-dependent apoptosis in human breast cancer cells. J Immunol 171: 5124-9

Valet G, Repp R, Link H, Ehninger A, Gramatzki M (2003) SHG-AML study group: Pretherapeutic identification of high-risk acute myeloid leukemia (AML) patients from immunophenotypic, cytogenetic, and clinical parameters. Cytometry 53B: 4-10

Yedibela S, Reck T, Niedobitek G, Gramatzki M, Repp R, Hohenberger W, Ott R (2003) Anti-CD20 monoclonal antibody treatment of Epstein-Barr virus-induced intrahepatic lymphoproliferative disorder following liver transplantation. Transpl Int 16: 197-201

3. Klinische 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 wie Borreliosen, chronische virale Erkrankungen und das chronische Müdigkeitssyndrom. Ein wichtiger Schwerpunkt der derzeitigen wissenschaftlichen Arbeit der Arbeitsgruppe für Infektionsimmunologie (Leitung **Prof. Dr. T. Harrer**) ist 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. Neben der Entwicklung von immunologischen Therapieverfahren wie therapeutische und präventive HIV-Vakzine und die Behandlung mit Immunmodulatoren erfolgte eine Beteiligung an klinischen nationalen und internationalen Multicenterstudien und Phase-I und II-Studien zur Erprobung neuer innovativer Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion. Ein neuer wichtiger Schwerpunkt sind Untersuchungen zur Klinik und Pathogenese des chronischen Müdigkeitssyndroms und der Fibromyalgie. Weitere Projekte beschäftigen sich mit der Definition der Antigene von krankheitsassoziierten T-Zellen und der Rolle von Autoantikörpern beim Morbus Raynaud.

3. 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 such as borrelia infections, chronic viral infections and patients with chronic fatigue syndrome. The major interest of research of the group of **Prof. Dr. T. 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. The clinic participated in national and international clinical studies including phase-I and phase-II-studies for the evaluation of new innovative therapeutics of HIV-infection such as preventive and therapeutic vaccines with recombinant MVA-Nef vectors. In addition to HIV-research other projects are investigating further infectious and immunologic diseases such as Borrelia burgdorferi infections, chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Further projects in immunology deal with the definition of antigens of disease – associated T-cells and the role of autoantibodies in Raynaud´s syndrome.

Internationale Kooperationen / International Collaborations
Prof. Dr. Brigitte Autran, UPMC, Paris, Frankreich
Prof. Dr. Andrew McMichael, Institute of Molecular Medicine, Oxford, USA
Prof. Dr. Annemie Vandamme, Rega Istitut, Universität Leuven, Belgien
Prof. Dr. Bruce Walker, Center of AIDS Research, Massachussetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Finanzierung / Funding
Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Harrer
SFB 466: Teilprojekt B6, „Analyse der HIV-spezifischen zytotoxischen T-Zellantwort: Virale Fluchtmechanismen und Entwicklung von medikamentösen und immunologischen Therapiestrategien."
Laufzeit: 1996 - 31.12.2005
PM: 2002: 62.982 € 2003: 95.065 €
SM: 14.719 € 17.326 €
Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. T. Harrer
BMBF, IZKF, „Definition der Zielstrukturen von krankheitsrelevanten T-Zellen bei Patienten mit HLA B27-assoziierten Arthritiden mit Hilfe von kombinatorischen Peptidbibliotheken" I Laufzeit: 1.10.2002-30.9.2004
PM: 2002: 10.098 € 2003: 60.993 €
SM: 4.140 € 13.075 €

Projektleiter / Principal Investigators: A. Taubald, Prof. Dr. T. Harrer, Dr. D. Ropers, Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach
ELAN-Fonds, „Nachweis und Quantifizierung von Koronararterienkalzifizierungen bei HIV-infizierten Patienten mit Hilfe der Elektronenstrahltomographie."
Laufzeit: 2002-2003
PM: 2003: 25.704 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cavallaro A, Harrer T, Richter H, Bautz W, Fellner FA (2002) MR findings in acute Lyme disease affecting the knee. A case report. Röntgenpraxis 54: 210-3

Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A, Harrer T, Kalden JR (2002) Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus Ann Rheum Dis 61: 1065-70

Van Vaerenbergh K, Harrer T, Schmit JC, Carbonez A, Fontaine E, Kurowski M, Grunke M, Low P, Rascu A, Schmidt B, Schmitt M, Thoelen I, Walter H, Van Laethem K, Van Ranst M, Desmyter J, De Clercq E, Vandamme AM (2002) Initiation of HAART in drug-naive HIV type 1 patients prevents viral breakthrough for a median period of 35.5 months in 60% of the patients. AIDS Res Hum Retroviruses 18: 419-26

Walter H, Low P, Harrer T, Schmitt M, Schwingel E, Tschochner M, Helm M, Korn K, Uberla K.Schmidt B (2002) No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-infected individual. J Acquir Immune Defic Syndr 31: 137-46

Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, Katlama C, Stellbrink HJ, Delfraissy JF, Lange J, Huson L, DeMasi R, Wat C, Delehanty J, Drobnes C, Salgo M; TORO 2 Study Group (2003) Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 348(22): 2186-95 (T. Harrer u. M. Bäuerle listed as members of the TORO 2 Study Group).

Taylor BN, Harrer T, Pscheidl E, Schweizer A, Rollinghoff M.Schroppel K (2003) Surveillance of nosocomial transmission of Candida albicans in an intensive care unit by DNA fingerprinting J Hosp Infect 55: 283-9

4. Immungenetik und Transplantations-immunologie

Eine der Grundaufgaben des Labors für Immungenetik ist die immunologische Versorgung für den Eurotransplantbereich des Transplantationsverbundes Nordbayern mit den Transplantationszentren Erlangen-Nürnberg, Würzburg und Regensburg. Das Labor ist 1999 von der European Federation of Immungenetics akkreditiert. Einer unserer Forschungsaufgaben ist die Bestimmung von anti-HLA Antikörpern sowie dem quantitativen Nachweis der Transkripte von T Zell Aktivationsgenen und deren diagnostische Wertigkeit für das Transplantationsmonitoring. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in experimentellen Studien zur Induktion von Transplantationstoleranz und Verhinderung der Transplantatarteriosklerose mittels der Applikation von Donor-Alloantigen und der Blockade von T Zell Kostimulation. Die immungenetischen Arbeiten des Labors beschäftigen sich mit der Bestimmung von Polymorphismen bestimmter Zytokine und T Zell Regulationsgene und deren Assoziation mit rheumatischen, malignen und endokrinologischen Erkrankungen. Leiter: **Dr. B. Spriewald.**

Immunogenetics and Transplantimmunology

One of the major tasks of the Laboratory of Imunogenetics as a Eurotransplant associated laboratory is to provide the imunogical diagnostics for the Northern Bavarian Transplant region with the transplant centers Erlangen-Nürnberg, Würzburg und Regensburg. The laboratory is accredited with the European Federation of Immungenetics since 1999. One of our scientific interests is the detection of anti-HLA alloantibodies as well as the quantitative determination of transcripts of cell activation genes and the diagnostic value of these tests in the context of transplant monitoring. Another focus are experimental studies for the induciton of tranplantation tolerance and prevention of transplant arteriosclerosis using donor alloantigen and T cell costimulation blockade. In the imunogenetic studies we analyse polymorphisms of several cytokines and T cell regulatory genes and their association with rheumatic, malignant and endocrinological disorders. Principal investigator: **Dr. B. Spriewald.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. K. J. Wood, D. Phil, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, England

Prof. M. Rose, PhD, National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, Harefield Hospital, Harefield, Middlesex, England

Prof. Dr. I. Doxiadis, Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University, Leiden, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ensminger SM, Spriewald BM, Witzke O, et al. (2002) Kinetics of transplant arteriosclerosis in MHC-Class I mismatched and fully allogeneic mouse aortic allografts. Transplantation 73: 1068-74

Ensminger SM, Spriewald BM, Witzke O, et al. (2002) Indirect allorecognition can play an important role in the development of transplant arteriosclerosis. Transplantation 73: 279-86

Ensminger SM, Spriewald BM, Steger U, Morris PJ, Mak TW, Wood KJ (2002) Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) expression on donor endothelial cells attenuates the development of transplant arteriosclerosis. Transplantation 74: 1267-73

Spriewald BM, Billing JS, Ensminger SM, Morris PJ, Wood KJ (2002) Linked unresponsiveness: early cytokine gene expression profiles in cardiac allografts following pretreatment of recipients with bone marrow cells expressing donor MHC alloantigen. Cytokine 19: 6-13

Ensminger SM, Spriewald BM, Fischlein T, Weyand M, Morris PJ, Wood KJ (2003) Mouse endothelial CD40 expression does not play a role during the development of transplant arteriosclerosis. Endothelium 10: 111-7

Raisky O, Spriewald BM, Morrison KJ, et al. (2003) CD8(+) T cells induce graft vascular occlusion in a CD40 knockout donor/recipient combination. J Heart Lung Transplant 22: 177-83

Spriewald BM, Ensminger SM, Billing JS, Morris PJ, Wood KJ (2003) Increased expression of transforming growth factor-beta and eosinophil infiltration is associated with the development of transplant arteriosclerosis in long-term surviving cardiac allografts. Transplantation 76: 1105-11

Spriewald BM, Billing JS, Jenkins S, et al. (2003) Syngeneic bone marrow transduced with a recombinant retroviral vector to express endoplasmic reticulum signal-sequence-deleted major histocompatibility complex class-I alloantigen can induce specific immunologic unresponsiveness in vivo. Transplantation 75: 537-41

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 Sinusititen, 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. H.-W. 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.

5. 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. H.-W. 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

Die Studienkoordinatoren sind **Dr. C. Antoni, Dr. M. Grünke, P. Schauenberg** und **Dr. M. Ronneberger**. Im Rahmen der laufenden nationalen und internationalen Therapiestudien werden neue Therapieansätze bei der rheumatoiden Arthritis untersucht. 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. In Ergänzung zu den anti-Zytokintherapien werden Untersuchungen zu neuen modifizierten Steroiden und der extrakororale Photopherese durchgeführt. Zwei Kombinationsstudien von TNF-Inhibitoren mit Leflunomid wurden von uns initiiert und national geleitet. 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. Im Rahmen von internationalen multizentrischen Studien wird die Standardisierung von Untersuchungstechniken bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis durchgeführt. 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 wurde eine Europa-weite Erhebung zur Lebensqualität und Versorgungssituation (Cop-Qal) von Patienten mit rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis mit einer Teilnehmerzahl von über 6.000 Patienten durchgeführt.

Clinical Trials

National and international therapeutic studies related to rheumatoid arthritis (RA)

Study coordinators are **Dr. C. Antoni, Dr. M. Grunke, P. Schauenberg** and **Dr. M. Ronneberger.** 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 therapeuticals 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 / Titles of Clinical Trials

- 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 acitve psoriatic arthritis (IMPACT).
- A multicenter, placebo controlled, double blind, randomized study of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2) Infliximab in patients with acitve psoriatic arthritis (IMPACT II).
- A multi-centre open label contiuation study with subcutaneous D2E7 for patients with rheumatoid arthritis who completed a preceding clinical study with D2E7.
- A prospective multi-centre ramdomized, 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 26-week multicenter, international, randomized, double-blind, double-dummy, placebo controled, 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 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.
- 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.
- Prospektive randomisierte, offene, multizentrische, klinische Prüfung zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Immunadsorption mit Globaffin® bei Patienten mit schwerer therapieresistenter rheumatoider Arthritis.
- Doppelblinde, plazebokontrollierte, multizentrische und randomisierte Phase-3-Studie mit Etanercept zur Behandlung von Patienten mit ankylosierender Spondylitis.
- Open-label, non-comparative study assessing the effects of bosentan (Tracleer®) on Quality of Life, Survival, and Safety and Tolerability in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension associated with Connective Tissue Diseases.
- Randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Multizenterstudie zur Beurteilung des Effekts von Bosentan auf die Heilung und Vorbeugung von ischämischen Digitalulzera bei Patienten mit systemischer Sklerose (RAPIDS-2).
- Phase IIA placebo-controlled, add-on trial to obtain data on the efficacy and safety of Org 37663 in postmenopausal female rheumatoid arthritis patoents concomitantly treated with methotrxate or sulfasalazine.
- Eine offene, multizentrische Studie mit dem rein humanen anti-TNF-α Antikörper Adalimumab (D2E7) mit dem Ziel, die Verträglichkeit und Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Adalimumab (D2E7) bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und unzureichender anti-rheumatischer Standardtherapie zu untersuchen.
- A phase II, multicenter, randomized, double-blind, "sham" pheresis-controlled, study of extracorporeal photoimmune therapy with UVADEX® for the treatment of rheumatoid arthritis in patients who have an inadequate response to disease modifying antirheumatic drugs and biological agents.
- An Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of the Fully Human Anti-TNF-? Monoclonal Antibody Adalimumab (D2E7) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis who have Failed Previous Treatment with Infliximab (Remicade®).
- A phase III multicenter study of the safety and efficacy of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in patients with moderate to severely active psoriatic arthritis.
- A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter safety and efficacy trial of LJP 394 in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients with a history of renal disease.

Nationale und Internationale Studien im Bereich der Immundefizienz / National and International Clinical Trials related to Immunodeficiency
- Phase-III-Studie mit T20 zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten (2001-2003, Roche)
- Phase-III-Studie: Therapie von HIV-Patienten mit Interleukin-2 (SILCAAT-Studie, Chiron/NIH) seit 2000)
- Phase-II-Studie mit DPC083 zur Therapie der HIV-Infektion (2001-2003, BMS).
- Phase-IIa-Studie mit AXD455 zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten (2001-2003, Axxima).
- Phase-I-Studie: Therapeutische Vakzinierung von HIV-Patienten mit einem MVA-Nef-Vektor (2001-2003, Firma Bavarian Nordic).
- Phase-I-Studie: Präventive Vakzinierung von HIV-negativen Probanden mit einem MVA-Nef-Vektor (Bavarian-Nordic, seit 2003).
- Open-Label-Studie mit Atazanavir (2003, BMS).
- Open-Label Studie mit Fosamprenavir (2003-2004, GSK).
- Phase-III-Studie zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten mit Tipranavir (Boehringer /Ingelheim, seit 2003).
- Phase-II-Studie zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten mit Tipranavir in Kombination mit anderen Proteasehemmern (Boehringer/Ingelheim 2003).

Nationale und internationale Therapiestudien bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen / National and International Clinical Trials in Patients with Hemato-Oncological Disorders
- A Phase I, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of RemitogenTM (Hu1D10) in Combination with Filgrastim in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL).
- A phase II study of Campath-1H (anti-CD52 humanized monoclonal antibody) in patients with relapsing or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphoma.
- Phase II Studie zur Therapieoptimierung und -standardisierung peripherer T- und NK-Zellneoplasien: Campath, Fludarabin, Cyclophosphamid und Doxorubicin in der Therapie von Patienten mit peripheren T- und NK-Zell Lymphomen/Leukämien, mit Ausnahme der primär kutanen T-Zell Lymphome.
- A Phase II Clinical trial of Immunotherapy with Humanised LL2 IgG (epratuzumab) in Combination with RITUXAN ® (rituximab) in Patients with Refractory or Recurrent Non-Hogdgkin´s Lymphoma.
- Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwaxchsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren - GMALL 07/2003.
- Therapieoptimierungsstudie für ältere Patienten (>55 Jahre, ohne obere Altersgrenze) mit akuter lymphatischer Leukämie - GMALL Elderly 1/2003.
- A multicenter, open label ohase II-study to determine the safety and efficacy of STI571 (Glivec) in combination with Interferon.alpha (Roferon.A) in patients with Philadelphia Chromosome positive (Ph+/BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia (CML-LyBC).
- A pilot study to determine the safety and efficacy f Imatinib Mesylate (Glivec, formerly STI571) administered concomitant to chemotherapy in patients with relapsed or refractory Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ph+ ALL) or lymphoid blast crisis.
- A randomized, multicenter openlabel phase II-study to determine the safety and efficacy of induction chemotherapy in elderly (>=55 years) patients with Philadelphia Chromosome positive (Ph+/BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL).
- Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen.
- Eine 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.
- Empfehlingen zur risikoadaptierten Behandlung der akuten Promyelozytenleukämie (APL) im Rahmen der AML-SHG-Astudiengruppe (AIDA2000).
- Randomisierter Vergleich zwischen Standard- und intensivierter Therapiestrategie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen im Alter von <= 60 Jahren.
- Randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von intensiver und dosisreduzierter Konditionierung vor allogener Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in 1. kompletter Remission.
- Consolidation therapy with CAMPATH-1H (alemtuzumab) on patients <= 65 Years with chronic lymphatic leukemia who are in complete or partiel remission after initial cytoreduction with fludarabine or fludarabine plus cyclophosphamide - CLL4B-protocol of the German CLL-Study Group.
- CLL-8 protocol of the GCLLSG for patients up to 70 years: Therapy of previously untreated, advanced CLL with Fludarabine/Cyclophosphamid+Rituximab versus Fludarabine/Cyclopphosphamid alone.
- Phase II trial of Fludarabine in combination with MabCampath (alemtuzumab) in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia.
- Randomisierter kontrollierter Vergleich von Imatinib vs. Imatinib und Interferon-a vs. Imatinib und niedrig dosiertes AraC vs. Interferon-a-Standardtherapie mit Prüfung des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation bei neu diagnostizierter CML in chronischer Phase.
- BACOPP-21: Phase II Studie für Patienten > 60 Jahre mit intermediärem und fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom.
- Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion in der Primärtherapie des frühen Morbus Hodgkin (2x ABVD+IF vs. 2x ABV+IF vs. 2x AVD+IF vs. 2x AV+IF).
- "Qualitätssicherungsprotokoll zur Effektivitätssteigerung in der Primärtherapie des intermediären Morbus Hodgkin (4 x ABVD + IF vs. 2 x BEACOPP.
- Qualitätssicherungsprotokoll zur Effektivitätssteigerung in der Primärtherapie des intermediären Morbus Hodgkin (4 x ABVD + IF vs. 2 x BEACOPP eskaliert + 2 x ABVD + IF)".
- Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDGPET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin (8 x BEACOPP eskaliert vs. 6 x BEACOPP eskaliert vs. 8 x BEACOPP-14, gefolgt von RT auf PET positive PR).
- Studienprotokolle der Primärtherapie: LPHD Studie.
- 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.
- A pilot study of Herceptin monotherapy in patients who progressed under a previous platinum-based or 5-fluoropyrimidin-basedchemotherapy in metastatic gastric cancer.

- Multizentrische Therapiestudie des multiplen Myeloms DSMM V: Therapieoptimierungs-Studie der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom für Patienten < 60 Jahre im Stadium II/III.
- An international, multi-center, randomized, open-labeld study of PS-341 versus high-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.
- An International, non-comparative, open-label study of PS-341 administered to patients with multiple myeloma who experienced relapsed or progressive disease after receiving at least four previous treatment regimens or experienced progressive disease after receiving dexamethasone in Millenium protocol M34101-039.
- Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit Parallelgruppen zu CC-5013 plus Dexamethason versus Dexamethason allein bei bereits zuvor behandelten Patienten mit Multiplem Myelom.
- Multi center Phase II trial of Fludarabine/Cyclophosphamide (FC) in combination with Campath-1H (alemtuzumab) in patients with relapsed follicularand mantle cell lymphoma.
- 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.
- Therapie von Keimzentrumslymphomen (centroblastische-centrocytischen L.) Mantelzell-Lymphomen (centrozytischen L.) und lymphosplasmozytischen 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 zytoreduktiver Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prdnison (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.
- 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.
- 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.
- Open label, randomized, phase II studay to determine hemoglobin dose response, safety and population pharmacokinetic profile of Ro 50-3821 given subcutaneously once every 3 weeks to anemic patients with aggressive or indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma
- Cooperative Osteosarkomstudie COSS-96.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. F. Breedveld, University of Leiden, Leiden, Niederlande

Group for Research and Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA), Seattle, USA

Prof. Glennie, Abteilung für Immunologie, Universität Birmingham/Dept. for Immunology, University Birmingham, England

Prof. A. Kavanaugh, University of California, San Diego, USA

Prof. B. Kirkham, Guys Hospital, London, England

Prof. R. N. Maini, Kennedy Institute, London, England

Prof. Österborg, Abt. für Hämatologie, Karolinska Hospital, Stockholm, Schweden

Prof. Piet van Rijl, Nijmegen, Niederlande

Prof. J. Smolen, University of Vienna, Österreich

Prof. Weiner, Abt. für Hämatologie und Onkologie, Holden Comprehensive Cancer Center, University of Iowa, USA

Prof. van de Winkel, Abteilung für Immunologie Universitätshospital Utrecht/Department for Immunology, University Hospital Utrecht, Niederlande

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. S. Stenger, Dr. C. Antoni
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 17 „Modulation der Immunantwort durch anti-TNF-Therapie"

PM:	2002: 5.020 €	2003: 23.491 €
SM:	3.281 €	9.189 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Antoni C, Dechant C, Lorenz HM, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, Kalden-Nemeth D, Kalden JR, Manger B (2002) Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. Arthritis Rheum 47: 506-12

Antoni C, Manger B (2002) Infliximab for psoriasis and psoriatc arthritis. Clin Exp Rheumatol (Suppl 28): S122-5

Antoni C, Braun J (2002) Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. Clin Exp Rheumatol (Suppl 28): S152-7

Antoni C (2003) Rheumatology Psoriatic arthritis: Etiology and Pathogenesis. Third Edition, Rheumatology, Vol. II, Chapter 111, Mosby International

Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, Katlama C, Stellbrink HJ, Delfraissy JF, Lange J, Huson L, DeMasi R, Wat C, Delehanty J, Drobnes C, Salgo M; TORO 2 Study Group (2003) Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med, 348(22): 2186-95 (T. Harrer u. M. Bäuerle listed as members of the TORO 2 Study Group)

Anhang / Appendix

Habilitationen

Dr. med. R. Repp: „Klinische Relevanz der Fc-Rezeptoren myeloischer Zellen", Antrittsvorlesung 27.11.2003

Dissertationen / Doctorate theses

Dürr, Birgit, Cand. Med.: „Wachstumsinhibition humaner maligner Plasmazellen durch Blockade intrazellulärer Signalwege" (2002)

Gratzke, Völzke, Cand. Med.: „Eosinophile Granulozyten als zytotoxische Effektoren gegen Tumorzellen" (2002)

Dechant, Michael, Cand. Med.: „Chimäre IgA-Antikörper zur Lymphomtherapie" (2003)

Oetzel, Carsten, Cand. Med.: „Kombination eines bispezifischen Antikörpers (Her-2/neu x FcgRI) mit G-CSF zur Behandlung des metastasierten Mamma-Karzinoms – eine Phase I Studie (2003)

Ritter, Erik, Cand. Med.: „Mitoxantron-Immunkonjugate in der Therapie maligner hämatologischer Erkrankungen: Optimierung des Syntheseverfahrens und Untersuchungen zur Spezifität und Wirksamkeit in Zellkulturen" (2003)

Stadick, Helmut, Cand. Med.: „Myeloische Wachstumsfaktoren in Kombination mit bispezifischen Antikörpern als mögliche neue Option in der Immuntherapie fortgeschrittener Nierenzellkarzinome" (2003)

Tiroch, Klaus, Cand. Med.: „ Die intrazellulären Domänen von Zielantigenen beeinflussen deren Fähigkeit ADCC zu vermitteln" (2003)

Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and Activities in Professional Societies and Scientific committees

Prof. Dr. Dr. h. c. J. R. Kalden
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (seit 1993)
Vorsitzender des Carol Nachman Preis Komitees (seit 2000)
Präsident des „Stiftungsrat des Deutschen Rheumaforschungszentrums", Berlin (1994-2003)
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Forschungsinstituts Borstel (seit 1997)
Sprecher der 8 Interdisziplinären Zentren für Klinische Forschung (seit 1999)
Mitglied des Stiftungsrates der Wilhelm-Sander Stiftung, München (seit 1999)
Mitglied des Beirated der Deutschen Gesellschat für Rheumatologie (seit 1998)
Member of the Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Teilsektion "Innere Medizin", Halle/Germany (seit 2002)
Mitglied der Group for Research and Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA, seit 2003)
President of EULAR (2001-2003)
Past President of EULAR (seit 2003)
Editorial Board: Journal of Clinical and Experimental Immunology (bis 2002)
Editorial Board: Immunobiology
Editorial Board: Clinical and Experimental Rheumatology
Editorial Board: Rheumatology Review
Editorial Board: Lupus Journal
Editorial Board: Molecular Medicine
Editorial Board: Scandinavian Journal of Immunology
Editorial Board: Therapiehandbuch (Section Editor)
Editorial Board: Qualitätssicherung in der Rheumatologie
Editorial Board: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren
Editorial Board: Medizin (Section Editor)
Editorial Board: Acta Reumatológica Portuguesa (2002)
Editorial Board: Japan Journal of Rheumatology (2002)
Editorial Board: Autoimmunity Reviews (2002)
Editorial Board: International Journal of Advances in Rheumatology (2003)
Editorial Board: Clinical Rheumatology
Editorial Board: ILAR Journal of Rheumatology
Prof. Dr. H. Burkhardt
Sprecher des Arbeitsbereiches Rheumatoide Arthritis im BMBF-geförderten Kompetenznetz "Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen" (seit 2000)
Editorial Board: Arthritis Research (seit 2002)

Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops
Editor: Advances in Rheumatology (seit 2002)
Editorial Board: Annals of the Rheumatic Diseases, The Eular Journal (seit 1999)
Advisory Editor: Arthritis and Rheumatism (seit 2001)
Editorial Board: Medactuell Rheumatologie (seit 2002)
Section Leader Immunobiology: Arthritis Research
Executive Editor Basic Science: Global Arthritis Research Network (seit 2003)
Prof. Dr. B. Manger
Mitglied der Projektgruppe „Diagnose- und Therapierichtlinien" des Modellverbundes BMG-geförderter Rheumazentren
Mitglied des Prüfungsauschusses der Bayerischen Landesärztekammer für das Gebiet Innere Medizin
Mitglied des „EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials"
Vorsitzender der Prüfungsausschüsse der Bayerischen Landesärztekammer für nicht-operative Fächer
Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
Deputy Delegate der „EULAR General Assembly of Delegates"
Mitglied der Sachverständigenkommissionen des „Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen" in Mainz
Vorsitzender der Kommission „Pharmakotherapie" der Dt. Gesellschaft für Rheumatologie
Mitglied der Zulassungskommission für den humanmedizinischen Bereich (Kommission A) des Bundesministeriums für Gesundheit
Mitglied der Promotionskommission der Medizinischen Fakultät der FAU
Berufung zum Fachberater im Gebiet Innere Medizin (Schwerpunkt Rheumatologie) für die Bayerische Landesärztekammer.
Prof. Dr. T. Harrer
Steering-Kommission des Deutschen HIV-Kompetenznetzwerkes
Editorial Board: European Journal of Medical Research.

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. Dr. h. c. J. R. Kalden
Honorary Member of the German Society for Immunology (2002)
Visiting Professor of the Department of Rheumatology of the Second Shanghai Medical University (2003)
Master of the American College of Rheumatology (2003)
Priv.-Doz. Dr. H. Schulze-Koops: Anerkennung als Fachimmunologe der Deutschen Gesellschaft für Immunologie. 2003
Dr. F. Kunz: Posterpreis anläßlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie 9/2003
Kunz F, Geiler T, Lorenz HM: Posterpreis anläßlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie 9/2003
Dr. rer. nat. Alla Skapenko: Hans-Hench-Preis für Klinische Immunologie der Deutschen Gesellschaft für Immunologie für die Promotion mit dem Titel „Mechanismen der CD28-mediierten, Antigen-unabhängigen Th2-Zell-Differenzierung von Memory T-Zellen: Bedeutung für Autoimmunität", Marburg, 2002
Cand. med. Jan Leipe: Förderpreis der Dr. Ernst und Anita Bauer Stiftung für den medizinischen Nachwuchs für die Arbeit „GATA-3 in der humanen Th2-Zell-Differenzierung", Nürnberg, 2003
Manger B für den Arbeitsbereich Immunvaskulitiden des Kompetenznetzes Rheuma: Forschungspreis der Lupus erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V. für die Arbeit „Erhaltung von Fertilität und Ovarialfunktion bei jungen Patientinnen mit systemischem Lupus erythematodes unter Therapie mit zytostatischen Substanzen", 2002

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

"RA Remicade (Infliximab) Preceptorship Program, Clinical Updates in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Remicade Therapy", 18.-19.02. und 14.-15.10.2002
2. Pharmacia Fortbildungs- und Forschungsforum, Padua, 8. – 10. 2. 2002
7. Workshop „Diagnostik und Therapie in der Rheumatologie - State of the Art", Dresden, 12./13. 4. 2002 (zusammen mit Prof. H. Nüßlein)
Tagung der Deutschen Rheumaliga zum Thema "Vaskulitiden", Erlangen, 4/2002
4. International Workshop on Targeted Therapies Nice, France (zusammen mit Prof. Smolen, Vienna and Prof. Breedfeld, Leiden) (2002)
7. Rheumatology Day Erlangen (07/2002
8. Erlanger Intensivkurs zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung Innere Medizin, Erlangen 7. – 11. 10. 2002 (zusammen mit Prof. H. Nüßlein, Dresden)
5th EULAR Sonography Course, Bad Brückenau, 18. – 20. 10. 2002
9. Charité Trainingskurs Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 3. - 7. 12. 2002 (zusammen mit Prof. G. Burmester, Berlin)
Symposium „Medikamentöse Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen", Bamberg, 13. 12. 2002
"RA Remicade (Infliximab) Preceptorship Program, Clinical Updates in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Remicade Therapy", 10.-11.03., 21.-22.07. und 06.-07.10.2003
8. Workshop „Diagnostik und Therapie in der Rheumatologie - State of the Art", Dresden, 27./28. 4. 2003 (zusammen mit Prof. H. Nüßlein)
5. International Workshop on Targeted Therapies St. Martin, Carribean (together with Prof. Smolen, Vienna and Prof. Breedfeld, Leiden) (2003)
8. Rheumatology Day Erlangen (07/2003)
9. Erlanger Intensivkurs zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung Innere Medizin, Erlangen 6. - 10. 10. 2003 (zusammen mit Prof. H. Nüßlein)
7th EULAR Sonography Course, Rome, 9. – 12. 10. 2003
Praxisseminar zum Umgang mit Biologicals, Berlin, 12. – 13. 11. 2003
10. Charité Trainingskurs Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 1. – 6. 12. 2003 (zusammen mit Prof. G. Burmester)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

10. Fortbildungsveranstaltung des Rheumazentrums Erlangen „Spondylarthropathie", Erlangen 06. 7. 2002
11. Fortbildungsveranstaltung des Rheumazentrums Erlangen „Die beginnende rheumatoide Arthritis", Erlangen 10. 5. 2003
12. Internistische Onkologie 2003 - 9. Hämatologisches / Onkologisches Symposium der Medizinische Klinik III der Friedrich-Alexander Universität, Erlangen in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg

Abteilung für Molekulare Immunologie

Division of Molecular Immunology

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum
Glückstraße 6, 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. Hans-Martin Jäck
Glückstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131/85-35912
Fax: ++49 (0)9131/85-39343
E-Mail: HJAECK@molmed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Jäck, Hans-Martin *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. rer. nat.	HJAECK@molmed.uni-erlangen.de	-35912
Bradl, Harald	Dr. rer. nat.	HBRADL@molmed.uni-erlangen.de	-39337
Mielenz, Dirk	Dr. rer. nat.	DMIELENZ@molmed.uni-erlangen.de	-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)
- 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)
- 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-Lymphozyten-reifung, -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 Schwerketten-Genlokus. Dabei entsteht entweder ein produktives oder ein nicht-produktives Schwerketten-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 Iga und Igb 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 Tetrazyklin 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 und dessen funktionelle Beteiligung an der Signaltransduktion aufzuklären.
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 Autoantikörpern 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 Syn-

these 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 detailiertere Beschreibung unserer Forschungsaktivitäten sind im Forschungsbericht 2002 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. Dr. H.-M. Jäck** focuses on signal pathways and factors involved in early maturation of normal B lymphocytes, elimination of non-functional B-lymphoid precursors and terminal differenetiation 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. D. Mielenz** concentrates on B cell receptor mediated signal transduction and the identification of novel signaling molecules by proteomic approaches. **Dr. B. Jehn** examines the function of Notch-1 in apoptosis and cell type decisions during maturation and antigen-driven activation of B lymphocytes.

A more detailled 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/downloads.html.

Internationale Kooperationen / International Collaborations
Prof. Dr. Bonnie Blomberg, University of Miami. Miami, FL, USA
Prof. Dr. Norman Klinman, Scripps Research Institute, San Diego, CA, USA
Prof. Dr. Katherine Knight, Loyola University Chicago, Maywood, IL, USA
Prof. Dr. M. Wabl, University of California, San Francisco, CA, USA
Prof. Dr. G. Wu and Prof. Dr. C. Paige, University of Toronto, Toronto, Kanada
Dr. E. Hol, National Institute of health, Amsterdam, Niederlande
Prof. Dr. John Gallagher, University of Manchester, England

Finanzierung / Funding
Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck
DFG, FKZ: JA 968/4-1, „Struktur und Funktion des für die B-Zellreifung wichtigen Prä-B-Zellrezeptors"
Laufzeit: 12/00-12/05
PM: 2003: 88.474 €
SM: 41.526 €
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: 7/99-12/05
PM: 2002: 71.677 € 2003: 63.819 €
SM: 30.957 € 26.955 €
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
PM: 2002: 27.205 €
SM: 12.859 €
Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck
DFG, GRK 592, Teilprojekt 1, „Mechanismus der Prä-B-Zellrezeptor-vermittelten Signaltransduktion"
Laufzeit: 5/00-4/06
PM: 2002: 31.937 € 2003: 25.061 €
SM: 56.995 € 78.736 €
Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck
ELAN-Fond, Funktion von Notch-1 bei apoptotischen Prozessen während der Entwicklung B-lymphoider Zellen"
Laufzeit: 7/99 - 7/02
PM: 2002: 24.607 € 2003: 22.184 €
Projektleiter / Principal Investigator: Dr. D. Mielenz
ELAN-Fonds, „Translokationmechanismus des B-Zellrezeptors in Glykosphingolipid-angereicherte Membranmikrodomänen/Translocation mechanims of the B cell receptor in GPL-enriched membrane microdomains"
Laufzeit: 8/02-7/03
PM: 2003: 8.348 €
SM: 3.092 €
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
SM: 2002: 5.000 €
Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Prof. T. Winkler
Pharmacy Upjohn, Standardisierung der anti-dsDNA-ELISA-Methode
Laufzeit: 6/99 – 12/04
PM: 2002: 5.654 € 2003:
SM: 15.088 € 20.527 €
Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck
BaCaTeC
PM: 2003: 6.971 €
SM: 3.029 €
Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck
„Prä-B-Zellrezeptor"
PM: 2002: 59.897 € 2003: 3.413 €
SM: 33.157 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Carastro LM, Tan CM, Selg M, Jäck HM, Antero G, So AG Downey KM (2002). Identification of delta helicase as the bovine homologue of HUPF1: demonstration of an interaction with the third subunit of DNA polymerase delta. Nucleic Acids Research 30(10): 2232-43

Jehn BM, Dittert I, Beyer S, von Der Mark K, Bielke W (2002) c-Cbl Binding and Ubiquitin-dependent Lysosomal Degradation of Membrane-associated Notch1. J Biol Chem 277(10): 8033-40

Vettermann C, Jäck HM, Mielenz D (2002) A colloidal silver staining-destaining method for precise assignment of immunoreactive spots in two-dimensional protein patterns. Anal Biochem 308(2): 381-7

Bradl H, Wittmann J, Milius D, Vettermann C, Jäck HM (2003). Interaction of murine precursor B cell receptor with stroma cells is controlled by the unique tail of lambda5 and stroma cell-associated heparan sulfate. J Immunol 171(5): 2338-48

Martin DA., Bradl H, Collins TJ, Jäck HM, Wu GE (2003) Selection of immunoglobulin heavy chains by CDR3 length is dependent on surface µ expression. J Immunol 171(9): 4663-4671

Mielenz D, Ruschel A, Vettermann C, Jäck, H. (2003) Immunoglobulin micro Heavy Chains Do Not Mediate Tyrosine Phosphorylation of Igalpha from the ER-cis-Golgi. J Immunol 171(6): 3091-101

Romer S, Saunders U, Jäck HM, Jehn B. (2003) Notch1 enhances B-cell receptor-induced apoptosis in mature activated B cells without affecting cell cycle progression and surface IgM expression. Cell Death Differ 10(7): 833-44

Schuh W, Meister S,Roth E, Jäck HM (2003) Cutting Edge: Signaling and Cell Surface Expression of a µH Chain in the Absence of ?5: A Paradigm Revisited. J Immunol 171 (7): 3343–3347

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 344.570 €2003: 371.608 €

Andere Drittmittel

2002: 20.742 € 2003: 20.527 €

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. Hans-Martin Jäck
Sprecher, Arbeitsgruppe: *Biologie der B-Zelle* der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
Associate Editor: Journal of Immunology (seit 2000)
Vizepräsident, MoBBEL, Vereinigung Tübinger Biochemiker

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

International Symposium on "Tolerance and Autoimmunity" (Joint meeting between SFB263 & Graduiertenkolleg 592), Schloss Atzelsberg, Oktober 2002

Herbsttagung der Gesellschaft Tübinger Biochemiker, 2002 Mitglied des Organisationskomitee

Gemeinsames Berichtssymposium der DFG-Graduiertenkollege 592 (Erlangen) und 590 (Würzburg), Schloss Zeitlitzheim, Juli 2002

3. Berichtssymposium des Graduiertenkollegs 592, Heiligenstadt, Nov. 2002

Gemeinsame Tagung der DFG-Graduiertenkollege 592 (Erlangen) und 590 (Würzburg), Markttaschendorf, Juli 2003

Internationales Symposium, Viruses & Immune Defense' (SFB466 and Graduiertenkolleg 592), Erlangen, Oktober 2003

Herbsttagung der Gesellschaft Tübinger Biochemiker, 2003 Mitglied des Organisationskomitee

4. Berichtssymposium des Graduiertenkollegs 592, Heiligenstadt, Nov. 2003

1. German Forum "Biologie der B Lymphozyten" Titisee (Schwarzwald), März 2003

Mitgliedschaft und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Membership and Activities in Professional Societies and Scientific Committees

Prof. Dr. Hans-Martin Jäck
Associate Editor: Journal of Immunology (seit 2001)
Tierschutzkommission, Regierung Unterfranken (seit 2000)
Gesellschaft für Biochemie und Molekluarbiologie (GBM), Deutschland
Gesellschaft für Immunologie (GfI)
American Association for the Advancement of Science (AAAS), U.S.A.
Illinois Society of Medical Research, U.S.A.
American Association of Immunologists (AAI), U.S.A.
Chicago Association of Immunologists (CAI), U.S.A.

Dr. Birgit Jehn
Gesellschaft für Immunologie (GfI), Deutschland

Dr. Dirk Mielenz
Gesellschaft für Immunologie (GfI), Deutschland

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, 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

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-39002
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39209
E-Mail: med4@rzmail.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Eckardt, Kai-Uwe	Prof. Dr. med.	med4@rzmail.uni-erlangen.de	-39002, 0911/398-2702
Vorstand der Klinik seit 01.01.04/ Head of the Clinic since 01.01.04			
Schmieder, Roland E.	Prof. Dr. med.	roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de	-36245
Komm. Leiter der Klinik bis 31.12.03 / acting Chairman until 31.12.03			
Goerig, R. Matthias	Prof. Dr. med.	goerig@klinikum-nuernberg.de	0911/398-2703
Goppelt-Strübe, Margarete	Prof. Dr. rer.nat.	goppelt-struebe@rzmail.uni-erlangen.de	-39201
Hilgers, Karl	Prof. Dr. med.	karl.hilgers@rzmail.uni-erlangen.de	-36314
Schulze, Bernd	Prof. Dr. med.	b.schulze@klinikum-nuernberg.de	0911/398-5130
Veelken, Roland	Prof. Dr. med.	roland.veelken@rzmail.uni-erlangen.de	0911/398-5136
Fleischmann, Erwin	Dr. med.	Flmacher@t-online.de	0911/9808134
Höffken, Bernd	Priv.-Doz. Dr. med.	Ruhestand seit 1.10.2002	
Hugo, Christian	Priv.-Doz. Dr. med.	christian.hugo@rzmail.uni-erlangen.de	-36028
John, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med.	stefan.john@rzmail.uni-erlangen.de	-39240
Lang, Rainer	Dr. med.	rainer.lang@klinikum-nuernberg.de	0911/398-3128
Leidig, Michael	Dr. med.	michael.leidig@kfh-dialyse.de	0911/398-3128
Nonnast-Daniel, Barbara	Priv.-Doz. Dr. med.	nonnast-daniel@klinikum-nuernberg.de	0911/398-5147
Mayer-Kadner, Irmgard	Dr. med.	mayer_kadner@klinikum-nuernberg.de	0911/398-3137
Walter, Helmut	Priv.-Doz. Dr. med.		0911/398-5143

Forschungsschwerpunkte

- Entstehung und Progression von chronischen Nierenerkrankungen
- Pathogenese und Klinik der arteriellen Hypertonie
- Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen
- Nierenersatztherapie bei akutem und chronischem Nierenversagen
- Prävention und Früherkennung von Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Research Focus

- Development and Progression of Chronic Kidney Disease
- Pathogenesis and Clinical Manifestations of Arterial Hypertension
- Acute and Chronic Renal Failure
- Renal Replacement Therapy in Acute and Chronic Renal Failure
- Prevention of Renal Disease and Hypertension

1. Entstehung und Progression von chronischen Nierenerkrankungen

Vielen progredienten Nierenerkrankungen des Menschen liegt eine chronische Entzündungsreaktion in den glomerulären Kapillarknäuelchen 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 experimentelle Therapieansätze mittels blockierender Peptide und Gentransfer-Technologie etabliert. Ein Projekt konzentriert sich auf die Bearbeitung von Mechanismen, die das Wachstums- und Migrationsverhalten von Mesangium- und Endothelzellen in Kultur und in vivo regulieren. Speziell wurde der Einfluß von Cytokinen, Zellzyklusregulatoren und Peptiden (**Priv.-Doz. Dr. C. Hugo**) untersucht. In einem weiteren Projekt wurde die Regulation des Schlüsselenzyms der Prostaglandinsynthese COX-2 und deren pharmakologische Modulation durch Immunsuppressiva in vitro und in humanen Nierenbiopsien untersucht (**Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe**).
Einen zweiten Schwerpunkt bilden Mechanismen der Zell-Matrix-Interaktion. Hier wurden Effekte von Thrombospondin, einem TGFβ-aktivierenden Protein, auf Matrixdeposition und Fibroseentstehung analysiert (**Priv.-Doz. Dr. C. Hugo**). Die in vitro erhobenen Befunde wurden im Tiermodell in vivo durch spezifische Inhibitoren und Gentransfermethoden (Liposomen-Sendai Virus, Elektroporation) überprüft. Weiterhin wurde die Rolle spezifischer Integrin-Rezeptoren (z.B. α8 Integrin), und mikrofibrillärer Proteine (wie Fibrillin-1), unter Benutzung gendefizienter, sog. knock-out Mäuse für die Ausprägung und den Verlauf experimentell induzierter Glomerulopathien, und die Biologie von Zellen des Glomerulums und der Gefäße, überprüft. (**Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers**). Die potentielle antifibrotische Wirkung von Statinen wurde in Bezug auf Zellwachstum, Apoptose und Genexpression in renalen Zellen untersucht (**Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe**).
Ein weiterer Forschungsschwerpunkt betrifft die Pathogenese der diabetischen Glomerulopathie und Nephrosklerose im experimentellen Rattenmodell (**Prof. Dr. R. Veelken, Prof. Dr. K. Hilgers**). Insbesondere wird die Bedeutung vasoaktiver Mediatoren, inflammatorischer Zytokine und Chemokine bei experimentellem Diabetes mit und ohne arteriellem 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.

Development and Progression of Chronic Renal Disease

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 inbalance 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.
One project focuses on the influence of cytokines, cell cycle regulators and small peptides (**Priv.-Doz. Dr. C. Hugo**) on growth or migration of glomerular cell types. Furthermore, expression and modulation by immunosuppressive drugs of the key enzyme of prostanoid synthesis COX-2 was studied in vitro and in human kidney biopsies (**Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe**).
A second research focus concerns the signaling pathways of cell-matrix interaction. Effects of thrombospondin, a TGFβ-activating protein, on matrix deposition and progression of fibrosis were investigated (**Priv.-Doz. Dr. C. Hugo**). In vitro results have been confirmed in vivo by applying specific inhibitors and gene transfer technology (liposome-Sendai virus, electroporation) to models of glomerulonephritis. The role and function of specific integrin receptors (α8 integrin, for example), and of microfibrillar proteins (e.g. fibrillin-1), for the biology of vascular and glomerular cells, and for the course of glomerular disease, were analyzed in vivo and in vitro by utilizing respective knock-out mice (**Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers**). The antifibrotic potential of statins was investigated in different renal cells in terms of regulation of growth, apoptosis and gene expression (**Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe**).
In addition, research was conducted to clarify pathogenetic mechanisms involved in experimental diabetic glomerular disease (**Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. R. Veelken**). Vasoactive

mediators, inflammatory cytokines and their respective contributions to glomerular and renal damage were analyzed in diabetic animals with and without arterial hypertension. Long term goals are 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. 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, Scripps Institute, San Diego, USA

Prof. J. Murphy-Ullrich, Department of Pathology, University of Alabama, Birmingham, USA

Prof. T. Nakamura, University of Osaka, Osaka, Japan

Prof. D. D. Roberts, Department of Biochemistry, NIH, Bethesda, USA

Prof. C. Thiemermann, William Harvey Research Institute, London, Großbritannien

Dr. N. Wahab, Imperial College, London, Großbritannien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
DFG, SFB 423, Z-Bereich („Zentrale Aufgaben")
PM: 2002: 30.032 € 2003: 89.732 €
SM: 5.592 € 7.010 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Pharmazeutische Industrie, „Klin. Forschung N"
PM: 2002: 15.961 € 2003: 7.114 €
SM: 31.063 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Pharmazeutische Industrie, „AT1-Blocker"
PM: 2003: 1.757 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., „Forschung Niere"
PM: 2002: 6.155 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe
DFG, SFB 423, Teilprojekt, „Molekulare Mechanismen der chronischen renalen Toxizität vermittelt durch Immunophilin-bindende Pharmaka"
PM: 2002: 127.020 € 2003: 91.834 €
SM: 16.192 € 19.221 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe
DFG, GRK 750, „Bedeutung von CTGF für die Gefäßbildung und deren pharmakologische Modulation durch Inhibition intrazellulärer Signalwege"
PM: 2002: 16.657 € 2003: 47.769 €
SM: 10.699 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe
DFG, GRK 750 ,Zentralbereich
PM: 2003: 65.584 €
SM: 18.057 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe
Else Kröner-Fresenius Stiftung
PM: 2002: 1.060 € 2003: 83.526 €
SM: 5.874 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe
Div., „Verbrauch"
SM: 2002: 9.847 € 2003: 3.157 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Hugo
DFG, SFB 423, Teilprojekt B6, „Die Bedeutung von Thrombospondin 1 und 2 als TGF-ß-regulierende Proteine in der Entstehung der Nephrosklerose"
PM: 2002: 88.088 € 2003: 109.589 €
SM: 18.199 € 20.454 €
IM: 15.104 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Hugo
BMBF, IZKF, Teilprojekt B30, „Glomeruläre Endothelzellschädigung und -regeneration in entzündlichen Nierenerkrankungen"
PM: 2002: 108.004 € 2003: 98.104 €
SM: 25.694 € 15.322 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Hugo
Ulrich-Gessler-Stiftung, TSP 2
PM: 2003: 2.312 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. R. Veelken
DFG, GRK 750, „Bedeutung von Chemokinen für die Nierenschädigung bei maligner Hypertonie"
PM: 2002: 14.394 € 2003: 6.084 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. R. Veelken
BMBF, IZKF, Teilprojekt B12, „Pathomechanismen der renalen Entzündungsreaktion bei Diabetes mellitus und Bluthochdruck"
PM: 2002: 71.501 € 2003: 66.454 €
SM: 19.470 € 17.738 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers
DFG, SFB 423, Teilprojekt A2, „Expression und Funktion von Laminin-Isoformen während der normalen Nierenentwicklung und bei glomerulären Erkrankungen"
PM: 2002: 28.812 € 2003: 45.492 €
SM: 13.331 € 16.792 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers
DFG; FKZ: Ste 196/4-1
PM: 2002: 26.435 € 2003: 19.647 €
SM: 3.315 € 5.443 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers
DFG, GRK 750, „Role of mesangial microfibrillar proteins for glomerular alterations in hypertension"
PM: 2003: 8.232 €
SM: 2.991 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers
BMBF, IZKF, Teilprojekt B38, „Bedeutung der ?8 Integrinkette für entzündliche Veränderungen der Gefäßwand bei Atherosklerose"
PM: 2002: 11.141 € 2003: 65.828 €
SM: 3.585 € 12.992 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Schulze
Div., Zystennieren
PM: 2002: 12.493 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dötsch J, Schoof E, Schöcklmann HO, Brüne B, Knerr I, Repp R, Rascher W (2002) Nitric oxide increases adrenomedullin receptor function in rat mesangial cells. Kidney Int 61: 1707-1713

Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, Istel R, Stiasny B, Schulze BD (2002) Intracranial aneurysms and dolichocestasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 17: 819-823

Hahn A, Barth H, Kress M, Mertens PR, Goppelt-Struebe M (2002) Role of Rac and Cdc42 in lysophosphatidic acid-mediated cyclooxygenase-2 gene expression. Biochem J 362: 33-40

Hartner A, Cordasic N, Klanke B, Mueller U, Sterzel RB, Hilgers KF (2002) The alpha8 integrin chain affords mechanical stability to the glomerular capillary tuft in hypertensive glomerular disease. Am J Pathol 160: 861-867

Hartner A, Dötsch J (2002) Lessons in congenital and acquired renal disease from alpha8 integrin mutant mice. Pediatr Nephrol 17: 882-888

Hashemolhosseini S, Hadjihannas M, Haas C, Amann K, Wegener M (2002) Restricted expression of mGCMa in kidney ind thymus. Mech Dev 118: 175-178

Hilgers KF, Mann JF (2002) ACE inhibitors versus AT(1) receptor antagonists in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 13:1100-1108

Hugo C, Kang DH, Johnson RJ (2002) Sustained expression of Thrombospondin-1 is associated with glomerular and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney model. Nephron 90: 460–470

Rost S, Daniel C, Schulze-Lohoff E, Bäumert J, Lambrecht G, Hugo C (2002) P2 receptor antagonist PPADS inhibits mesangial cell proliferation in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. Kidney Int 62: 1659-1671

Stiasny B, Ziebell D, Graf S, Hauser IA, Schulze BD (2002) Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. Clin Nephrol 58: 16-24

Amann K, Tyralla K, Gross ML, Schwarz U, Törnig J, Hass CS, Ritz E, Mall G (2003) Cardiomyocyte loss in experimental renal failure – prevention by ramipril. Kidney Int 63: 1708-1713

Bieritz B, Spessotto P, Colombatti A, Jahn A, Pröls F, Hartner A (2003) Role of a8 integrin in mesangial cell adhesion, migration and proliferation. Kidney Int 64: 119-127

Daniel C, Takabatake Y, Mizui M, Isaka Y, Kawashi H, Rupprecht H, Imai E, Hugo C (2003) Antisense Oligonucleotides against Thrombospondin-1 inhibit activation of TGF-ß in fibrotic renal disease in the rat in vivo. Am J Path 163: 1185-1192

Haas CS, Amann K, Schittny J, Blaser B, Muller U, Hartner A (2003) Glomerular and renal vascular structural changes in alpha8 integrin-deficient mice. J Am Soc Nephrol 14: 2288-2296

Hartner A, Hilgers KF, Bitzer M, Veelken R, Schöcklmann HO (2003) Dynamic expression patterns of TGFß2 and TGFß receptors in experimental glomerulonephritis. J Mol Med 81: 32-42

Hausknecht B, Voelkl V, Riess R, Gauer S, Goppelt-Struebe M (2003) Expression of Cyclooxygenase-2 in biopsies obtained from transplanted kidneys undergoing rejection. Transplantation 76: 109-114

Hugo C (2003) The thrombospondin1 - TGF-β axis in fibrotic renal disease. 1: Nephrol Dial Transplant 18: 1241-1245

Iwanciw D, Rehm M, Porst M, Goppelt-Struebe M (2003) Induction of connective tissue growth factor (CTGF) by angiotensin II – integration of signaling pathways. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23: 1782-1787

Ott C, Iwanciw D, Graness A, Giehl K, Goppelt-Struebe M (2003) Modulation of the expression of connective tissue growth factor by alterations of the cytoskeleton. J Biol Chem 278: 44305-44311

2. Pathogenese und Klinik der arteriellen Hypertonie und ihrer Folgeschäden

Ein Forschungsschwerpunkt des Lehrstuhles für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie) 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. Der Schwerpunkt Hypertonie ist federführend (LKP, Executive Steering Committee, **Prof. Dr. R. Schmieder**) in nationalen, europäischen und internationalen Studien beteiligt.
Die experimentellen Projekte befassen sich mit der Rolle gewebsständiger Renin-Angiotensin-Systeme (**Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. R. Schmieder**) und der gestörten Volumen-/Natriumregulation (**Prof. Dr. R. Veelken, Dr. J. Titze, Prof. Dr. 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 (**Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. 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 (**Priv.-Doz. Dr. H. Frank, Dr. M. Schlaich, Prof. Dr. R. Veelken**). Dies gilt besonders der Untersuchung zentralnervöser Ursachen der Hypertonie. Indirekt wird die sympathisch-nervöse Steuerung der Nierenfunktion und der Endothelfunktion der Nierengefäße durch die Messung der Nierendurchblutung und der Natriumausscheidung beurteilt (**Dr. M. Schneider, Dr. C. Delles, Prof. Dr. R. Schmieder**). Andere klinische Studien an Patienten befassen sich mit der Regulation der Endothelfunktion, insbesondere durch Lipide und Hormone (**Priv.-Doz. Dr. S. John, Prof. Dr. R. Schmieder**). Sowohl die Mechanismen der Hypertrophie des linken Herzventrikels bei Hypertonie, als auch deren Beeinflussbarkeit durch antihypertensive Therapie, werden an Patienten untersucht (**Priv.-Doz. Dr. A. Klingbeil, Dr. B. Schmidt, Prof. Dr. 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, Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. 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. Dr. R. Schmieder** wurde ein Antrag auf eine klinische Forschungsgruppe gestellt. Nach positiver Begutachtung durch die DFG wurde 2002 eine klinische Forschergruppe "Endorganschäden bei arterieller Hypertonie" mit eigener, klinischer Forschungsstation („Clinical Research Center") von der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum 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 and involved in multiple national, European and international clinical studies (**Prof. Dr. R. Schmieder**, leading member of steering board). 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 (**Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. R. Schmieder**), and the role of altered volume and sodium homeostasis (**Prof. Dr. R. Veelken, Dr. J. Titze, Prof. Dr. R. Schmieder**) for the development of hyper-

tension and target organ damage. Other projects investigate inflammatory mechanisms of kidney injury associated with hypertension and diabetes mellitus (**Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. 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 (**Priv.-Doz. Dr. H. Frank, Dr. M. Schlaich, Prof. Dr. R. Veelken**) to investigate the role of sympathetic outflow. In patients, sympathetic outflow to the kidney and endothelium function of the renal vasculature is estimated indirectly by measuring its effect on renal perfusion and sodium excretion (**Dr. M. Schneider, Dr. C. Delles, Prof. Dr. R. Schmieder**). Further clinical studies in patients address the regulation of endothelial function by lipids and hormones (**Priv.-Doz. S. John, Prof. Dr. R. Schmieder**), and the pathogenesis and treatment of left ventricular hypertrophy (**Priv.-Doz. Dr. A. Klingbeil, Dr. B. Schmidt, Prof. Dr. 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, Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. 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 Medical Faculty at the University of Erlangen-Nürnberg were combined to a new clinical research group proposal under the leadership of **Prof. Dr. R. Schmieder**. The proposal was evaluated, approved, funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) and now established its own clinical research unit devoted to hypertension research at the Department of Internal Medicine IV in 2002 (for 3 years).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. E. Badoer, RMIT University, Melbourne, Australien

Prof. J. Cooke, Stanford University, USA

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 Noth Carolina, Chapell Hill, USA

Prof. A. Sonnenberg, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
DFG, KFO 106, Teilprojekt 5, „Einfluss von Aldosteron auf die linksventrikuläre Struktur und Funktion beim Hochdruckherz"
PM: 2002: 16.066 € 2003: 18.899 €
SM: 29.916 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
DFG, KFO 106, Teilprojekt Z, „Zentralbereich"
PM: 2002: 15.535 € 2003: 95.906 €
SM: 1.239 €
IM: 19.931 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
DFG, SFB 423, Teilprojekt B5, „NO-vermittelte Vasodilatation im Nierenstromgebiet bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis"
PM: 2002: 41.816 € 2003: 59.384 €
SM: 16.111 € 43.751 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
DFG, GRK 750, „Vergleichende funktionelle Untersuchungen zur Regulation sowie kardialen und vaskulären Wirkungen von Aldosteron bei Normo- und Hypertonikern"
PM: 2002: 17.543 € 2003: 5.498 €
SM: 2.890 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., „Niere und Endothel"
PM: 2002: 2003: 18.756 €
SM: 65.558 € 20.122 €
IM: 1.847 € 1.264 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., „Renale Hämodynamik"
PM: 2002: 4.776 €
SM: 11.161 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., „Erythropoetin"
SM: 2002: 12.709 € 2003: 12.637 €
IM: 20.259 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., „Kongress"
SM: 2003: 13.869 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., FKZ: RO-42-5892, „Prüfung von Ro"
SM: 2003: 2.454 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Hilgers
DFG, KFO 106, Teilprojekt 2, „Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Markophageninfiltration: Rolle bei Bluthochdruck-assoziierten Organschäden"
PM: 2002: 2003: 17.306 €
SM: 11.162 € 20.313 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Hilgers
DFG ,Einzelantrag FKZ: Hi 510/6-2
PM: 2002: 79.259 €
SM: 3.364 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. John
DFG, KFO 106, Teilprojekt 3, „Bedeutung von oxidativem Stress für die Endothelfunktionsstörung bei Patienten mit arterieller Hypertonie"
PM: 2002: 17.747 € 2003: 28.728 €
SM: 5.511 € 22.748 €
IM: 5.549 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Veelken
DFG, KFO 106, Teilprojekt 6, „Bedeutung der autonomen renalen Innervation für die Progression der hypertensiven Nephrosklerose"
PM: 2002: 24.779 € 2003: 27.789 €
SM: 3.886 € 3.164 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Veelken
Pharmazeutische Industrie, 33512003
PM: 2002: 2.080 €
IM: 4.066 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. J. Titze
Div., „Osmotisch inaktive Natriumspeicher"
SM: 2002: 5.268 2003: 3.528

Projektleiter / Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. H. Frank
DFG, Einzelantrag FKZ: Fr 1602/1-1
PM: 2002: 12.271 € 2003: 19.727 €
SM: 1.356 €
IM: 14.354 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. S. Wärntges
ELAN-Fonds (Wärntges 0201221)
SM: 2003: 14.044 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. C. Daniel
ELAN-Fonds (Daniel 0206071)
SM: 2003: 11.008 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. C. Haas
ELAN-Fonds (Haas 0108281)
SM: 2003: 6.608 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Delles C, Jacobi J, John S, Fleischmann I, Schmieder RE (2002) Effects of enalapril and eprosartan on the renal vascular nitric oxide system in human essential hypertension. Kidney Int 61: 1462-1468

Delles C, Jacobi J, Schlaich MP, John S, Schmieder RE (2002) Assessment of endothelial function of the renal vasculature in human subjects. Am J Hypertens 15: 3-9

Delles C, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE (2002) Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical N(G), N(G)-dimethylarginine in human essential hypertension. Am J Hypertens 15: 590-593

Fleischmann EH, Schlaich MP, Schmidt BM, Oehmer S, Schmieder RE (2002) Hypercholesterolaemia and treatment with statins do not alter L-arginine-induced changes of renal haemodynamics. Nephrol Dial Transplant 17: 1758-1765

Fleischmann EH, Schmieder RE (2002) Are all antihypertensive drug classes equal in reducing left ventricular hypertrophy? Curr Cardiol Rep 4: 474-478

Gosse P, Dubourg O, Gueret P, De Simone G, Schmieder R, De Leeuw PW, Degaute JP, Garcia Puig J, Karpov Y, Magometschnigg D, Matos L, Amouyel P, Asmar R, Le Heuzey JY, Nieminen M, Dahlof B (2002) Efficacy of very low dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the P.I.C.X.E.L. study rationale and design. J Hum Hypertens 16: 653-659

Hilgers KF (2002) Monocytes/macrophages in hypertension. J Hypertens 20: 593-596

Hilgers KF, Mann JF (2002) Renoprotection with antihypertensive agents. Lancet 359: 1693

Hilgers KF, Schmieder RE (2002) Association studies in cardiovascular medicine. J Hypertens 20: 173-176

Hilgers KF, Stumpf C (2002) Angiotensin II, the endothelium and superoxide anions. J Hypertens 20: 1271-1273

Jacobi J, Schneider MP, John S, Schmieder RE (2002) Impact of NO-synthase inhibition on renal hemodynamics in normotensive and hypertensive subjects. J Hypertens 20: 525-530

John S, Schmieder RE (2002) Are COX-2 inhibitors a risk factor for cardiovascular disease? Dtsch Med Wochenschr 127: 156-159

Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE (2002) AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study. J Hypertens 20: 2423-2428

Lambert EA, Thompson J, Schlaich M, Laude D, Elghozi JL, Esler MD, Lambert GW (2002) Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. J Hypertens 20: 2445-2451

Linz P, Veelken R (2002) Serotonin 5-HT(3) receptors on mechanosensitive neurons with cardiac afferents. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282: H1828-1835

Schlaich MP, Klingbeil AU, Jacobi J, Delles C, Schneider MP, Schmidt BM, Schmieder RE (2002) Altered aldosterone response to salt intake and angiotensin II infusion in young normotensive men with parental history of arterial hypertension. J Hypertens 20: 117-124

Titze J, Krause H, Hecht H, Dietsch P, Rittweger J, Lang R, Kirsch KA, Hilgers KF (2002) Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model. Am J Physiol Renal Physiol 283: F134-141

Veelken R, Schmieder RE (2002) Neutral endopeptidase inhibition: the potential of a new therapeutic approach in cardiovascular disease evolves. J Hypertens 20: 599-603

Amann K, Veelken R (2003) Mechanisms and consequences of sympathetic hyperactivity in renal disease. Clin Nephrol 60: S81-92

Delles C, Klingbeil AU, Schneider MP, Handrock R, Weidinger G, Schmieder RE (2003) Direct comparison of the effects of valsartan and amlodipine on renal hemodynamics in human essential hypertension. Am J Hypertens, 6: 1030-1035

Delles C, Schmidt BM, Muller HJ, Oehmer S, Klingbeil AU, Schmieder RE (2003) Functional relevance of aldosterone for the determination of left ventricular mass. Am J Cardiol 91: 297-301

Delles C, Schmieder RE (2003) Endothelial function of the human renal vasculature. Dtsch Med Wochenschr 128: 92-96

Delles C, Schneider MP, Oehmer S, Fleischmann EH, Schmieder RE (2003) L-arginine-induced vasodilation of the renal vasculature is not altered in hypertensive patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 26: 1836-1840

Ditting T, Linz P, Hilgers KF, Jung O, Geiger H, Veelken R (2003) Putative role of epithelial sodium channels (ENaC)in the afferent limb of cardio renal reflexes in rats. Basic Res Cardiol 98: 388-400

Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M (2003) Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. Hypertension 41: 1072-1079

Frank H, Schobel HP, Vitkowsky J, Schmieder RE, Heusser K (2003) Effects of angiotensin II receptor antagonism on the renal hemodynamic response to cardiovascular stress. Kidney Int 63: 617-623

Hartner A, Cordasic N, Goppelt-Strübe M, Veelken R, Hilgers KF (2003) Role of macula densa cyclooxygenase-2 in renovascular hypertension. Am J Physiol 284: F498-F502

Hartner A, Cordasic N, Klanke B, Veelken R, Hilgers KF (2003) Strain differences in the development of hypertension and glomerular lesions induced by deoxycorticosterone acetate salt in mice. Nephrol Dial Transplant 18: 1999-2004

Heusser K, Vitkovsky J, Raasch W, Schmieder RE, Schobel HP (2003) Elevation of sympathetic activity by eprosartan in young male subjects. Am J Hypertens 16: 658-664

Heusser K, Vitkovsky J, Schmieder RE, Schobel HP (2003) AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. Auton Neurosci 107: 45-51

John S, Schmieder RE (2003) Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. Curr Hypertens Rep 5: 199-207

Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Handrock R, Schmieder RE (2003) Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. Am J Hypertens 16: 123-128

Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE (2003) A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 115: 41-46

Schlaich MP, Esler MD (2003) Sympathetic nerve activity in essential hypertension. New pathophysiologic aspects. Dtsch Med Wochenschr 128: 677-681

Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD (2003) Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. Circulation 108: 560-565

Schmidt BM, Oehmer S, Delles C, Bratke R, Schneider MP, Klingbeil A, Fleischmann EH, Schmieder RE (2003) Rapid nongenomic effects of aldosterone on human forearm vasculature. Hypertension 42: 156-160

Schmidt BM, Schmieder RE (2003) Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. Am J Hypertens 16: 80-86

Schneider MP, Delles C, Fleischmann E, Schmidt BM, John S, Schmieder RE (2003) Effect of elevated triglyceride levels on endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 91: 482-484

Schneider MP, Hilgers KF, Huang Y, Delles C, John S, Oehmer S, Schmieder RE (2003) The C242T p22phox polymorphism and endothelium-dependent vasodilation in subjects with hypercholesterolaemia. Clin Sci 105: 97-103

Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Schmidt BM, John S, Schmieder RE (2003) Vitamin C augments the renal response to L-arginine in smokers. Nephrol Dial Transplant 18: 1512-1517

Titze J, Lang R, Ilies C, Schwind KH, Kirsch KA, Dietsch P, Luft FC, Hilgers KF (2003) Osmotically inactive skin Na+ storage in rats. Am J Physiol Renal Physiol 285: F1108-1117

Veelken R, Stetter A, Dickel T, Hilgers KF (2003) Bimodality of cardiac vagal afferent C-fibres in the rat. Pflugers Arch 446: 516-522

3. Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen

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 lebender Organspender. Die Klinik hat in den vergangenen Jahren an einer Reihe multizentrischer, randomisierter, doppelblinder Studien zur Testung der Medikamente FTY, Rapamycin, Mucophenolat-Mofetil, FK506 + Cyclosporin sowie humanisierter Antikörper gegen CD25 teilgenommen **(Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel, Priv.-Doz. Dr. C. Hugo).** Ein weiterer Schwerpunkt war die Erforschung des Interaktionsverhaltens neuerer CSE-Hemmer mit den Immunsuppressiva Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus (**Dr. L. Renders, Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe, Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel, Prof. Dr. U. Kunzendorf, Priv.-Doz. Dr. C. Hugo**). Darüber hinaus werden pharmakogenetische Untersuchungen zur immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation durchgeführt. Speziell wird die Expression und Funktion von arzneimittelmetabolisierenden Enymen (CYP 3A4, CYP 3A5) und Transportprotein (P-Glycoprotein) sowie der Einfluss von CYP 3A5 und MDR1 Polymorphismen auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus untersucht **(Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel,** Prof. Dr. M. Fromm, Priv.-Doz. Dr. A. Pahl).
Weiterhin wird in klinischen Studien mit unterschiedlichen immunsuppressiven Regimen die Wertigkeit eines neuen leukozytären, transendothelialen Migrationsmarkers (Myeloid-Related Protein = MRP 8/14) untersucht. Dieser Serum-Marker scheint einen frühzeitigen Hinweis auf eine akute Nierentransplantabstoßung zu geben, bevor es zu einem Kreatininanstieg bzw. zu einer Nierenfunktionsverschlechterung kommt (**Dr. K. Burkhardt, Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel).**
Ein weiterer Schwerpunkt der klinischen Forschung ist der Patient auf der Warteliste für eine Nieren- oder Pankreas-Nieren-Transplantation. Mit einem speziellen strukturierten Interviewverfahren (INTERMED) werden seit Frühjahr 2002 Patienten im Rahmen einer multizentrischen Längsschnittstudie bezüglich ihrer bio-psycho-sozialen Lebenssituation vor und nach Transplantation evaluiert (G. Ludwig, **Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel,** Prof. Dr. M. de Zwaan, Prof. W. Söllner). Darüber hinaus werden seit Sommer 2003 in einer prospektiven Studie Patienten vor und nach Nierentransplantation kardiovaskulär mittels bildgebender Verfahren evaluiert. Mit Ultraschall, Duplex und Farbduplex sowie kontrastverstärktem Mehrzeilen-Spiral-CT werden unterschiedliche Gefäßregionen wie Hals-, Unterarm-, Koronar- und Beckengefäße untersucht. Ziel ist es, in Korrelation zu klinischen Parametern die unterschiedliche Lokalisation und Progression von Gefäßverkalkungen bei Dialysepatienten und nierentransplantierten Patienten zu evaluieren **(Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel,** Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Prof. Dr. K. Amann).
Weiterhin wurde die europäische S.E.C.R.E.T.-Studie mitinauguriert (Steering Committee) mit der Frage, inwieweit Angiotensin Rezeptorblocker die Transplantatfunktion und kardiovaskuläre Komplikationsrate bei nierentransplantierten Patienten beeinflussen **(Priv.-Doz. Dr. A. Klingbeil, Prof. Dr. R. Schmieder)**.

Acute and chronic graft failure after kidney 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 transplantations are performed since 1966. During the last two years immunosuppressive drugs like FTY, Rapamycin, Mucophenolat-Mofetil, FK506 + Cyclosporin and humanized antibodies against CD25 were tested in multicentric randomized doubleblinded studies. In addition to its clinical research program, the department tested the interaction between CSE-inhibitors and immunosuppressive agents like Cyclosporin A, Tacrolimus and Sirolismus **(Dr. L. Renders, Priv.-Doz. Dr. C. Hugo, Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe, Prof. Dr. U. Kunzendorf, Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel)**.
Another main area of research are pharmacokinetic investigations of immunosuppressive drugs after kidney transplantation, especially the metabolizing enzymes CYP 3A4, CYP 3A5 and P-Glycoprotein **(Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel,** Prof. Dr. M. Fromm, Priv.-Doz. Dr. A. Pahl).
In addition new clinical methods to characterize changes of kidney graft function in patients with different immunosuppressive regiments were investigated. MRP 8/14 complex seems to be a very early serum marker suitable for monitoring of acute graft rejection with high sensitivity and specificity **(Dr. K. Burkhardt, Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel)**.
Another main issue of research is the patient on the waiting list for kidney and simultaneous kidney-pancreas-transplantation. In a prospective study a special interview program (INTERMED)was introduced to evaluate the impact of psychosocial variables on quality of life and medical outcome after kidney transplantation (G. Ludwig, **Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel,** Prof. Dr. M. de Zwaan, Prof. W. Söllner).
Epidemiological and clinical studies have shown, that damage of large arteries is a major contributory factor to the high cardiovascular morbidity and mortality of end stage renal disease patients. Therefore we investigate hemodialysis patients on the waiting list prospectively before and after transplantation concerning vascular calcification by noninvasive methods. Ultrasonography and multi-slice computed tomography are performed to evaluate coronary and peripheral arteries. The aim is to investigate the extend, localization and progression in coronary and peripheral arteries in correlation to waiting time for transplantation **(Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel,** Priv.-Doz. Dr. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Prof. K. Amann).

Moreover, the European S.E.C.R.E.T. study has been created (member of the Steering Board) to investigate the impact of angiotensin receptor blockers on chronic graft function and cardiovascular complications **(Priv.-Doz. Dr. A. Klingbeil, Prof. Dr. R. Schmieder)**.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. F. Huyse, Amsterdam, Niederlande

Prof. P. des Jonge, Groningen, Niederlande

Prof. P. König, Prof. M. Kopp, Innsbruck, Österreich

Prof. J. Slaets, Groningen, Niederlande

Prof. F. Stiefel, Lausanne, Schweiz

Prof. Jolana Skacel, Graz, Österreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., TPX
PM: 2002: 22.349 € 2003: 31.745 €
SM: 3.964 € 1.088 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., Tpx-Forschung
PM: 2003: 23.319 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel
Ulrich-Gessler Stiftung
PM: 2002: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Kunzendorf
Div., MMF
PM: 2002: 2003: 8.549 €
SM: 18.571 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Kunzendorf
BMBF, IZKF-Erlangen, TP C10
PM: 2002: 25.087 €
SM: 6.240 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. U. Kunzendorf
BMBF, IZKF-Erlangen, TP B15
PM: 2002: 21.520 €
SM: 7.612 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Delles C, Wittmann M, Renders L, Kunzendorf U, Bohner C, Wutke R, Lang W, Schott GE, Rupprecht HD (2002) Restoration of renal allograft function by endovascular stenting of an iliac artery dissection. Nephrol Dial Transplant 17: 1116-1118

Kunzendorf U, Hohenstein B, Oberbarnscheid M, Muller E, Renders L, Schott GE, Offermann G (2002) Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. Am J Transplant 2: 292-294

Neureiter D, Frank H, Kunzendorf U, Waldherr R, Amann K (2002) Dialysis-associated acquired cystic kidney disease imitating autosomal dominant polycystic kidney disease in a patient receiving long-term peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 17: 500-503

Unsoeld H, Krautwald S, Voehringer D, Kunzendorf U, Pircher H (2002) Cutting edge: CCR7+ and CCR7- memory T cells do not differ in immediate effector cell function. J Immunol 169: 638-641

Goppelt-Struebe M, Esslinger B, Kunzendorf U (2003) Failure of cyclosporin A to induce transforming growth factor beta (TGF-beta) synthesis in activated peripheral blood lymphocytes. Clin Transplant 17: 20-25

Renders L, Haas CS, Liebelt J, Oberbarnscheidt M, Schocklmann HO, Kunzendorf U (2003) Tacrolimus and cerivastatin pharmacokinetics and adverse effects after single and multiple dosing with cerivastatin in renal transplant recipients. Br J Clin Pharmacol 56: 214-219

4. Nierenersatztherapie bei akutem und chronischem Nierenversagen

Gefäßzugang für chronische Hämodialyse

Das Fehlen einer funktionstüchtigen AV-Fistel zu Beginn einer notwendigen lebenserhaltenden Dialysebehandlung bedeutet in der Regel längere stationäre Aufenthalte und verursacht zusätzliche Kosten. Eine neue Kunststoffprothese (Polyurethan-Prothese) sollte eine frühe, unmittelbar postoperative Punktion ermöglichen mit dem Ziel, den stationären Aufenthalt des Patienten zu verkürzen. Die langfristige Funktionstüchtigkeit sollte durch die frühe Kanülierung nicht beeinträchtigt werden. Mittels Farbdoppler-Ultraschall werden die Shunts von 15 Patienten prospektiv seit 2002 in dreimonatigen Intervallen untersucht. Die Ergebnisse der ersten 15 Monate wurden in NDT 2003 publiziert.

Online-Hämodialyse während der Kontrastmittelapplikation

Die kontrastmittelinduzierte Nephrotoxizität ist eine der häufigsten Gründe für ein akutes Nierenversagen und kann bei Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz bis zur chronischen Dialysepflichtigkeit führen. In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie wurde der Effekt einer vierstündigen Online-Dialyse während Kontrastmittelapplikation (Iomeprol) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Serumcreatinin > 3mg/dl) untersucht, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen. Alle Patienten wurden mit einer isotonen Kochsalzlösung vor und nach einer standardisierten Herzkatheteruntersuchung hydriert. 7 Patienten wurden in die simultane High-flux Hämodialysegruppe randomisiert, weitere 10 Patienten in die Kontrollgruppe. Die simultane Hämodialyse reduzierte die AUC (area under the curve) von Iomeprol signifikant, hatte jedoch keinen Einfluß auf die Plasmaspitzenkonzentration nach Angiographie. Die Nierenfunktion und Inzidenz von terminalem Nierenversagen wurde durch die Online-Hämodialyse nicht beeinflusst. **(Priv.-Doz. Dr. H. Frank,** Priv.-Doz. Dr. D. Werner, Dr. J. Ludwig, Prof. Dr. W.G. Daniel, **Prof. Dr. U. Kunzendorf).**

Hb-Normalisierung bei Hämodialysepatienten

Die renale Anämie ist eine wichtige Determinante für die linksventrikuläre Hypertrophie bei Dialysepatienten und ein unabhängiger Prognosefaktor für das cardiovaskuläre Überleben in dieser Population. In einer longitudinalen prospektiven Studie wurde der Effekt einer Hämoglobinnormalisierung durch eine chronische Behandlung mit rekombinantem humanen Erythropoetin (rh-EPO) auf kardiovaskuläre Prognoseparameter bei 23 chronischen Hämodialysepatienten mit renaler Anämie und echocardiographisch nachgewiesener linksventrikulärer Hypertrophie untersucht. Dabei wurde die muskuläre sympathische Nervenaktivität durch Mikroneurographie, die kardiopulmonale Baroreflexaktivität und der linksventrikuäre Massenindex durch Echocardiographie untersucht. Der Blutdruck wurde durch eine 24 h – Messung, der periphere Blutfluß und der Gefäßwiderstand durch

Plethysmographie vor und nach sieben Monaten chronischer rh-EPO Behandlung erfasst. Die Normalisierung des Hämoglobins durch chronische rh-Epo Behandlung bei Dialysepatienten hatte positive cardiovaskuläre Auswirkungen mit einer Regression der linksventrikulären Hypertrophie und Verbesserung der linksventrikulären Geometrie. Ein Rückgang der sympathischen Überaktivität oder ein Resetting der Barorezeptorensensitivität durch eine rh-EPO Behandlung bei Dialysepatienten konnte mittelfristig nicht gezeigt werden. **(Priv.-Doz. Dr. H. Frank, Priv.-Doz. Dr. K. Heusser, Prof. Dr. R. Schmieder, Prof. H. P. Schobel).**

Hypertonie bei Hämodialysepatienten

Die Mehrzahl der terminal niereninsuffizienten Patienten sind hypertensiv. Hochdruck ist mit einem erhöhten Risiko an linksventrikulärer Hypertrophie, koronarer Herzerkrankung, cerebrovaskulären Komplikationen und Mortalität assoziiert. Angiotensin II Rezeptorblocker wie Irbesartan und Valsartan sind bei aktiviertem Renin-Angiotensin System in diesem Zusammenhang eine interessante Interventionsmöglichkeit. Die Datenlage für Valsartan bei Hämodialysepatienten ist vielversprechend, aber bisher noch unzureichend. In einer 2x5-wöchigen, offenen, multizentrischen, randomisierten, cross-over Studie soll die Abnahme des prädialytischen systolischen Blutdrucks mit Valsartan 80 mg im Vergleich zu Irbesartan 150 mg bei hypertonen Langzeitdialyse-Patienten als primärer Zielparameter untersucht werden. Weitere Parameter sind symptomatische und asymptomatische Hypotonien während der Dialyse (SBP< 100 mmHg), Sicherheit und Verträglichkeit, 24 h Blutdruckparameter und Lebensqualität. **(U. Kreuzberg, Dr. M. Leidig, Prof. Dr. R. Schmieder).**

Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischen Dialysepatienten stellen ein bedeutsames Problem dar.Es wird postuliert, dass Volumenschwankungen (Gewichtszunahmen zwischen den Dialysen) und hohes Shuntvolumen ein erhebliches kardiovaskuläres Risiko darstellen. In einer prospektiven Studie über 24 Monate werden seit 2003 100 Dialysepatienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation (50 Patienten ohne Diabetes mellitus und 50 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II) mit Oberarm- und Unterarm-Shunts sowie Goretex-Prothesen zur Bestimmung von Shunt- und Herzzeitvolumen eingeschlossen. Hämodynamische Messungen werden zweimal pro Jahr jeweils zu Beginn und am Ende der Dialyse durchgeführt. Die Messungen werden mit Hilfe des Transonic-Systems, einer Bolus-Verdünnungsmethode, die während der Dialysebehandlung mittels Ultraschall-Sonden an den Dialyseschläuchen durchgeführt werden kann, unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Klinische Endpunkte sind Gesamtmortalität, insbesondere herzbezogene Todesfälle, Myokardinfarkte und intraktable Hypotonie. Tolerierte Shuntvolumina sollten zwischen 400 und 2000 ml/min liegen, bei höheren Flüssen sollte eine operative Korrektur durchgeführt werden. **(Dr. J. Schwöbel, Dr. P. Wiese, Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel).**

Epidemiologie und Therapie des akuten Nierenversagens und Multiorganversagens

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind die Haupttodesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Sie sind nahezu regelhaft mit akutem Nierenversagen assoziiert und das Nierenversagen hat eine eigenständige prognostische Bedeutung. Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass in den USA jährlich ca. 200.000 Menschen an schwerer Sepsis und ihren Folgen sterben, vergleichbar der Letalität an Herzinfarkt. In Deutschland steht das Fehlen valider epidemiologischer Daten zu Inzidenz, Prävalenz, Letalität und Verlauf der schweren Sepsis im Kontrast zu der großen gesundheitsökonomischen Bedeutung dieses Krankheitsbildes. Die Kosten für die intensivmedizinische Behandlung machen in Deutschland mit geschätzten 1-2 Milliarden Euro ca. 20-40% der Gesamtkosten für Intensivtherapie aus. Daher sind exakte Daten gerade unter DRG-Gesichtspunkten von immenser Bedeutung.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat am 01.02.2002 ein Projekt zum „Strukturaufbau eines Kompetenznetzes zum Krankheitsbild Sepsis (SepNet)" bewilligt. Als eines von 17 deutschen SepNet Regionalzentren führt das an der Medizinische Klinik IV angesiedelte Regionalzentrum Erlangen-Nürnberg **(Prof. Dr. K.-U. Eckardt, Priv.-Doz. Dr. S. John)** eine bundesweite epidemiologische Studie („Prävalenzstudie") durch. Es handelt sich hierbei um eine prospektive querschnittliche multizentrische Beobachtungsstudie um eine representative Schätzung der Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks und der derzeitigen Versorgungsstruktur und Kostenrelevanz auf Intensivstationen in Deutschland zu erlangen **(Priv.-Doz. Dr. S. John, Dr. M. Baumgärtel)**.

Ebenfalls im Rahmen des SepNets wird eine Interventionsstudie bei Patienten mit schwerer Sepsis durchgeführt. In einer prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie zum Einfluß einer kolloidalen versus einer kristalloiden Volumenersatztherapie und einer intensivierten versus einer konventionellen Insulintherapie auf die Organfunktion und das Überleben bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (VISEP-Studie) wird der Einfluß zweier supportiver therapeutischer Maßnahmen auf Morbidität und Mortalität des septischen Schocks geprüft **(Priv.-Doz. Dr. S. John, Dr. G. Sandner)**.

Um weltweit Profile der Krankheitsdiagnose, des Patientenmanagements und des outcomes der Sepsis in der realen klinischen Situation besser dokumentieren zu können ist die Medizinische Klinik IV am Aufbau eines weltweiten Sepsisregisters mitbeteiligt. In der Studie „Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis" (PROGRESS-Studie) werden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika sowie Behandlungsmodalitäten und „Outcome"-Parameter der schweren Sepsis von Patienten der beiden Intensivstationen der Medizinischen Klinik IV in einer weltweiten Datenbank erfasst **(Priv.-Doz. Dr. S. John, Dr. S. Siemonsen, Dr. G. Sandner)**.

Renal Replacement Therapy in Acute and Chronic Renal Failure

Vascular access in chronic hemodialysis

Vascular access problems are frequent in renal replacement therapy. To analyze the impact of a new polyurethan vascular graft on access function and therapy on health economics, 15 patients on chronic hemodialysis have been examined by most detailed ultrasonic examinations prospectively over a longer period of time. The results of the first 15 months period have been published.

Online hemodialysis in radiocontrast medium associated nephrotoxicity

Radiocontrast medium- (RM) associated nephrotoxicity continues to be a common cause of acute renal failure and may lead in patients with pre-existing chronic renal insufficiency even to end-stage renal failure requiring chronic dialysis. In a prospective, randomized and controlled trial the effect of a 4-hour online dialysis during RM (iomeprol) application in patients with advanced chronic renal failure (serum creatinine > 3 mg/dl) undergoing coronary angiography was studied. All patients received hydration with saline before and after standardized coronary angiography and were randomized to receive a simultaneous high-flux hemodialysis (7 patients, HD group) or to control group (10 patients). Simultaneous dialysis reduces AUC of iomeprol significantly, however, does not influence plasma peak concentration after angiography. Renal function and incidence of end-stage renal failure were not influenced by online-dialysis. **(Priv.-Doz. Dr. H. Frank,** Priv.-Doz. Dr. D. Werner, Dr. J. Ludwig, Prof. Dr. W.G. Daniel, **Prof. Dr. U. Kunzendorf).**

Correction of anemia in chronic hemodialysis

Renal anemia is an important determinant of left ventricular hypertrophy in dialysis patients and an independent prognosis parameter of cardiovascular survival in dialysis patients. We investigated in this prospective longitudinal study the effect of hemoglobin normalization by chronic treatment with recombinant human erythropoietin (rh-EPO) on cardiovascular prognosis parameter in 23 patients on chronic hemodialysis with renal anemia and echocardiographically proven left ventricular hypertrophy. We studied muscle sympathetic nerve activity measured by microneurography; cardiopulmonary baroreflex activity; left ventricular structure and mass index by echocardiography; blood pressure by 24 hour readings; peripheral blood flow and vascular resistance by plethysmography before and after 7 months of chronic rh-EPO treatment. Normalisation of hemoglobin by chronic rh-EPO treatment in dialysis patients has beneficial cardiovascular effects with regression of left ventricular hypertrophy and improvement of left ventricular geometry. However, a reduction of sympathetic overactivity or a resetting of baroreceptor sensitivity by a rh-EPO treatment in dialysis patients in the medium-term could not be demonstrated. **(Priv.-Doz. Dr. H. Frank, Priv.-Doz. Dr. K. Heusser, Prof. Dr. R. Schmieder, Prof. Dr. H. P. Schobel).**

Hypertension in chronic hemodialysis

The majority of endstage renal disease patients are hypertensive. Hypertension is associated with an increased risk of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, congestive heart failure, cerebrovascular complications and mortality. In this context angiotensin II receptor blockers like valsartan and irbesartan are potentially effective in patients with an activated renin-angiotensin system. Data for valsartan in hemodialysis patients are promising but insufficient. Therefore we are planning a 2x5 weeks open-label, multicenter, randomized cross over study to investigate efficacy, safety and tolerability of valsartan versus irbesartan in patients with mild to moderate hypertension on long-term hemodialysis. **(U. Kreuzberg, Dr. M. Leidig, Prof. Dr. R. Schmieder).**

Cardiovascular complications are a major problem in dialysis patients. The hypothesis is that a large weight gain between the dialysis sessions and a huge fistula flow volume are important cardiovascular risk factors. Starting in 2003 we are conducting a 24 months prospective study in 100 hemodialysis patients on the renal transplant waiting list (50 diabetic patients and 50 patients without diabetes) with different kinds of av-fistulas. Hemodynamic measurements of cardiac output and av-fistula flow volume are done in the beginning and at the end of the dialysis session twice a year using a hemodilution method (Transonic; Diatec) which can favourably be used during hemodialysis and is independent from blood flow characteristics and investigator variations. Clinical endpoints are cardiac death, myocardial infarction and intractable hypotension. In patients with an av-fistula flow volume more than 2000 ml/min a surgical correction is intented. **(Dr. J. Schwöbel, Dr. P. Wiese, Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel)**.

Epidemiology and therapy in acute renal failure and multi organ failure

Severe sepsis and septic shock are a major cause of death in intensive care units. Epidemiological studies in the USA have shown that 200.000 people die from severe sepsis annually comparable to mortality from acute myocardial infarction. In Germany missing data on incidence, prevalence, mortality and morbidity of severe sepsis contrasts the major socioeconomic impact of this disease. Estimated 1-2 billion Euro are spend for intensive care in Germany which account for 20-40% of the total budget of intensive care. Exact data on this issue are mandatory especially in face of the newly introduced DRG-system.

The German ministery for education and research (BMBF) does support a project for "promoting a structure for a network on the excellence of sepsis" (SepNet). As one of 17 regional SepNet-centers (**Prof. Dr. K.-U. Eckardt, Priv.-Doz. Dr. S. John**) the Medical Department IV conducts an epidemiological study on the prevalence of severe sepsis and

septic shock and the actual quality of care in German intensive care units (**Priv.-Doz. Dr. S. John, Dr. M. Baumgärtel**). Another issue of the SepNet activities is the conductance of an interventional prospective randomized multicenter study on the "impact of a colloid vs. crystalloid based volume resuscitation and a intensified vs. conventional therapy with insulin on organ function and survival in patients with severe sepsis and septic shock" (VISEP-Study) (**Priv.-Doz. Dr. S. John, Dr. G. Sandner**).
To document profiles of disease diagnosis, patient management and outcomes in a real-life clinical setting across several regions of the world the Medical Department IV takes part in the development of a worldwide sepsis registry ("Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis" / PROGRESS-Study) (**Priv.-Doz. Dr. S. John, Dr. S. Siemonsen, Dr. G. Sandner**).

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Pharmazeutische Industrie, „Vaskuläre Forschung"
PM: 2002: 34.285 € 2003: 9.115.€
SM: 47.541 € 1.752 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. B. Nonnast-Daniel
Div., "Cimino-Fistel"
SM: 2002: 3.105 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goerig
Pharmazeutische Industrie, „Ernährungsberatung"
PM: 2002: 40.373 € 2003: 30.003 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Goerig
Clintrial Research, FKZ: MD 101-32
SM: 2002: 4.846 € 2003: 2.770 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. John
Deutsche Sepsis Gesellschaft, „Progress-Studie"
SM: 2003: 1.508 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Frank
Div., PO und Sympathikus
PM: 2002: 19.643 € 2003: 14.735 €
SM: 1.929 €
IM: 2.887 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. H. Schobel, Priv.-Doz. Dr. K. Heusser
Div., „Mustererkennung"
PM: 2003: 18.114 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Frank H, Werner D, Ludwig J, Daniel WG, Kunzendorf U (2003) Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol 60: 176-182

Konner K, Nonnast-Daniel B, Ritz E (2003) The arteriovenous fistula. J Am Soc Nephrol 14: 1669-1680

Wiese P, Blume J, Müller HJ, Renner H, Nonnast-Daniel B (2003) Clinical and Doppler ultrasonography data of a polyurethane vascular access graft for haemodialysis: a prospective study. Nephrol Dial Transplant 18: 1397-1400

5. Prävention von Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Hauptaufgaben des 1994 gegründeten Instituts für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen (IPM) sind die Verbesserung und Systematisierung vorhandener Früherkennungsmaßnahmen sowie die wissenschaftliche Evaluierung neuer Präventionskonzepte. Die Vernetzung des IPM mit anderen Institutionen und Kliniken ermöglicht dabei einen gezielten Wissenschafts- und Erfahrungstransfer. Im Sinne der Versorgungsforschung fördert das IPM die Qualifizierung präventivmedizinischer Angebote und die Kostensenkung im Gesundheitswesen. Für das IPM engagieren sich Hochschullehrer und Ärzte nicht nur der Med. Klinik IV, sondern auch die der Medizinische Klinik II, der Kliniken für Neurologie und Ophthalmologie sowie ÖkotrophologInnen, SozialpädagogInnen, Dialysepflegerinnen und -pfleger und DiabetesberaterInnen.

Im Zusammenhang mit der „Modularen Hypertonieschulung" des IPM und der „Nürnberger Präventionsbefragung" wird vom Bundesministerium für Gesundheit (BGM) ein großes Projekt zur partnerschaftlichen Entscheidungsfindung in der Hochdruckbehandlung mit Personal- und Sachmitteln seit Herbst 2001 gefördert und soll 2004 abgeschlossen sein (**Prof. Dr. R. Schmieder, Prof. Dr. R. Veelken, Priv.-Doz. Dr. H. Walter**). Ein Folgeantrag ist eingereicht.
Die modulare Hypertonieschulung IPM ist von der Fachgesellschaft der Deutschen Hypertonie- und Nephrologiegesellschaft anerkannt. In einer Direktvereinbarung mit der Siemens Betriebskrankenkasse ist die Erstattungsfähigkeit für gesetzlich versicherte Patienten bundesweit vereinbart worden und die wissenschaftliche Evaluierung der Implementierung läuft derzeit (**Prof. Dr. R. Schmieder**).
Seit Sommer 2002 ist das IPM im Internet erreichbar unter www.ipm-aktuell.de. Neben anderen interessanten Informationen zu der Schwerpunktarbeit des IPM wird die regelmäßig viermal pro Jahr erscheinenden Zeitschrift „IPM aktuell" auf dieser Internetpage zum kostenlosen Download veröffentlicht.
In einem wissenschaftlichen Pilotprojekt wird auch die Frage analysiert, inwieweit das Hormon Erythropoietin die Endothelfunktion retinaler Gefäße beeinflusst. Hintergrund sind Beobachtungen, dass das retinale Gefäßsystem das zerebrale Gefäßsystem widerspiegelt.

Prevention of arterial hypertension and renal disease

Founded in 1994 the Institute for Preventive Medicine at the University Erlangen-Nürnberg has the major goal to create and evaluate new strategies of preventive medicine against arterial hypertension, diabetes and renal disease. In these efforts various experts and scientists of the department of medicine (nephrology and cardiology), neurology and oph-

thalmology are involved. New preventive strategies are also evaluated under socio-economic aspects.
Based on the "Hypertension Training IPM" and the "Nürnberg Prevention Survey" a new project on "Shared decision making in essential hypertension" has been started at the end of 2001 and has been successfully completed in the beginning of 2004 **(Prof. Dr. R. Schmieder, Prof. R. Veelken, Priv.-Doz. Dr. H. Walter).** Currently, the statistical analysis and evaluation is performed. The "Hypertension Training Program IPM" now recommended by the German League for High Blood Pressure and German Society of Nephrology has been implemented throughout Germany after being sponsored by the German Health Insurance Company Siemens. The access rate of implementation is currently examined.
Since July 2002, www.ipm-aktuell.de represents a newsletter for patients that covers new aspects of preventive strategies against hypertension, diabetes and related renal disease. This new medium will be considered as a tool for new outcome research projects.
In a pilot study the impact of erythropoietin on endothelial function of the retinal circulation is examined. This question is important, since the retinal circulation mirrors the cerebral circulation.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. G. Jennings, Alfred-Baker-Medical Institute, Melbourne, Australien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Bundesgesundheitsministerium (BGM), „Projekt Partnerschaftliche Entscheidungsfindung in der Behandlung der arteriellen Hypertonie"

PM:	2002: 66.311 €	2003: 83.215 €
SM:	17.759 €	7.019 €
IM:	1.392 €	1.190 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Schmieder
Div., Präventionsprogramm

PM:	2002: 5.899 €	2003: 20.821 €
SM:	1.874 €	15.786 €

Das IPM wird unterstützt durch das Klinikum Nürnberg, den gemeinnützigen Verein zur Förderung des Instituts für Präventive Medizin der Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetes mellitus am Klinikum Nürnberg Süd e.V. und den Verein zur Unterstützung des Instituts für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen an der Universität Erlangen-Nürnberg e.V.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schmieder RE, Delles C (2002) Microalbuminuria. Test for this risk factor! MMW Fortschr Med 144: 47-48

Schmieder RE, Schneider MP (2002) Left ventricular hypertrophy. Recent aspects of diagnosis and therapy. MMW Fortschr Med 144: 45-46

Schunkert H, Schmieder RE (2002) Are the benefits of antihypertensive therapy only due to blood pressure reduction? J Hypertens 20: 2095-2096

Fleischmann EH, Friedrich A, Danzer E, Gallert K, Walter H, Schmieder RE (2003) Intensive training of patients with hypertension is effective in modifying lifestyle risk factors. J Hum Hypertens 18: 127-131

Hilgers KF, Schmieder RE (2002) Association studies in cardiovascular medicine. J Hypertens 20: 173-176

Schmieder RE, Handrock R, VALUE-Studienärzte (2003) Control of systolic blood pressure in the VALUE trial after 12 months. Dtsch Med Wochenschr 128: 485-486

Zidek W, Dusing R, Haller H, Middeke M, Paul M, Schmieder R, Schrader J; German Society of Hypertension (2003) New recommendations of the German Hypertension League for the drug treatment of hypertension. Dtsch Med Wochenschr 128: 2468-2469

Anhang / Appendix

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf: Berufung auf eine C3-Professur für Innere Medizin – Nephrologie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel (01.01.2002)

Prof. Dr. Karl Hilgers: Berufung auf eine C3-Professur für Innere Medizin/Hochdruckforschung, Universität Erlangen-Nürnberg (09.09.2003)

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. Helga Frank: Die chronisch-progrediente Niereninsuffizienz und therapeutische Optionen. Antrittsvorlesung 09.07.2003

Priv.-Doz. Dr. Karsten Heusser: Kurzzeit- und Langzeitregulation des arteriellen Blutdruckes. Antrittsvorlesung 06.11.2003

Priv.-Doz. Dr. Andrea Hartner: Bedeutung von alpha8 Integrin im gesunden und erkrankten Glomerulus der Niere. Antrittsvorlesung: 07.05.2003.

Facharztausbildungen

Dr. Yvonne Ehrl (2002)

Dr. Gholam Nabi Fakeri (2002)

Dr. Thomas Grüneberg (2002)

Dr. Markus Lahl (2002)

Dr. Marcus Oechslen (2002)

Dr. Christof Beck (2003)

Dr. Annette Heider (2003)

Dr. Sabine Jank (2003)

Dr. Hendrik Pleuger (2003)

Dr. Günter Sandner (2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Lanz, Stefan, Dr. med.: Regulation der Cyclooxygenase-1 durch Steroidhormone und Retinsäure in Neuroblastom-Gliom (NG) 108-15 Zellen. (2002)

Peters, Doris, Dr. med.: Langzeitverlauf nach Nierentransplantation bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung. (2002)

Poliak, Roudolf, Dr. med.: Kardiovaskuläres Risikoprofil und Beeinflussung der Nierenfunktion durch die antihypertensive Behandlung mit Metoprolol versus Ramipril bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung. (2002)

Cordasic, Nada, Dr. hum.biol.: Bedeutung der ?8-Integrinkette für die Entwicklung der Nierenschädigung bei Bluthochdruck. (2003)

Dickel, Tobias, Dr. med.: Kardiale vagale C-Fasern der Ratte: Antwortverhalten auf mechanische und serotoninerge Stimulation. (2003)

Niewerth, Patricia, Dr. med.: Pharmakologische Beeinflussung der renalen Endothelfunktion durch Angiotensin Rezeptor Blockade bei Patienten mit essentieller Hypertonie. (2003)

Völkl, Stefanie, Dr. med.: Expression der Cyclooxygenase-2 in humanen Nierenbiopsien bei
Tranplantatabstoßung. (2003)

Mitgliedschaft und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Membership and activities in Professional Societies and Scientific committees

Prof. Dr. med. Roland E. Schmieder
Gesellschaft für Nephrologie (Arbeitsgruppenleiter)
Vorstandsmitglied der Deutschen Hypertoniegesellschaft
Vorstandsmitglied des Instituts für Präventive Medizin
European Society of Hypertension (Arbeitsgruppenleiter)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Arbeitsgruppenleiter)
Mitglied des Internationalen Steering Boards von ONTARGET
Mitglied des Internationalen Steering Boards von AURORA
Mitglied des Internationalen Steering Boards von VALUE
Mitherausgeber: American Journal of Hypertension
Mitherausgeber: Journal of Human Hypertension
Mitherausgeber: Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Mitherausgeber: Cardiology in the Elderly
Mitherausgeber: Journal of Nephrology
Mitherausgeber: Blood Pressure (Editorial Board)

Prof. Dr. med. Karl Hilgers
Mitglied der Sektion Diagnostik der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes
Editorial Board: Journal of Hypertension
Editorial Board: Journal of the American Society of Nephrology
Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Prof. Dr. med. Roland Veelken
Mitglied der Sektion "Öffentliche Gesundheit" der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes

Priv.-Doz. Dr. med. Helmut Walter
Mitglied der Sektion „Diabetes und Niere" der Deutschen Diabetes Gesellschaft
Mitglieder der Leitlinien-Kommission „Diabetes und Niere" der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. med. Christian Delles: Young Investigator Award (Hochdruckliga, 2002)

Dr. med. Christian Delles: Accomodation Grant (European Society of Hypertension, 2002)

Dr. med. Markus Schlaich: International Young Investigator Prize Clinical Science (World Congress of Cardiology, Sydney 2002)

Prof. Dr. med. Karl Hilgers: Heisenberg-Stipendium (2002 + 2003)

Dr. med. Christian Delles: Travel Grant (European Society of Hypertension, 2003)

Dr. med. Markus Schlaich: Servier SNS Research Grant (European Society of Hypertension, 2003)

Dr. med. Markus Schlaich: Dieter-Klaus-Förderpreis für die Hochdruckforschung (Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes – Deutsche Hypertonie Gesellschaft e.V., 2003)

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

Arbeitsgruppentagung der Deutschen Jahrestagung für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung: „Funktionelle Genetik bei arterieller Hypertonie", Mannheim (2002)

Repetitorium Innere Medizin anlässlich des Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen Ärztekammer (2002 + 2003)

II. Nordbayerisches Nephrologisches Gespräch, Nürnberg (2003)

Arbeitsgruppentagung der Deutschen Jahrestagung für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung: „Vaskuläre Ionenkanäle", Mannheim (2003)

Berichtskolloquium des Sonderforschungsbereiches 423 der DFG, „Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen", Erlangen (2003)

Satelliten Symposium der Klinischen Forschergruppe während des 27. wissenschaftlichen Kongresses der Hochdruckliga: „Neue Risikofaktoren für Endorganschäden", Bonn (2003)

Satelliten Symposium der Klinischen Forschergruppe während des World Congress of Nephrology: „End organ protection in arterial hypertension: Beyond blood pressure control", Berlin (2003)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Berichtskolloqium des Graduiertenkollegs 750 ‚Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren', Erlangen (2002 + 2003)

Qualitätsseminar: Nephrologie und Hypertensiologie, Erlangen (2002 + 2003)

Qualitäts-Prävention Fortbildungskurse „Praxis-Klinik-Präventionsforum für Nieren-, Kreislauf- und Herzerkrankungen, Nürnberg (2002 + 2003)

Seminar Qualitätssicherung: Hochdruck, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen, Nürnberg (2002 + 2003)

1. Nürnberger Peritonealdialyse-Seminar für Ärzte, Nürnberg (2003)

2. Nordbayerisches Nephrologentreffen, Nürnberg (2003)

Symposium „5 Jahre Selbsthilfegruppe Familiäre Zystennieren", Nürnberg (2003)

Ultraschallkurse unter Leitung von Herrn Prof. M. Goerig, Nürnberg (2003)

Vaskuläre Medizin am Klinikum Nürnberg Süd (2003)

Zertifizierungsseminare für Hypertonieschulung, Nürnberg (2003)

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 Forschungslabor Erlangen, Loschgestr. 8 und im Klinikum Nürnberg Süd statt, sowie am Dienstag im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum, Glückstr. 6 in Erlangen. Hierzu werden auch regelmäßig auswärtige (oft auch internationale) Gastsprecher eingeladen.

Nuklearmedizinische Klinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Department of Nuclear Medicine
Chair of Clinical Nuclear Medicine

Krankenhausstraße 12, 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

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Torsten Kuwert
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33411
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39262
E-Mail: torsten.kuwert@nuklear.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kuwert, Torsten	Prof. Dr. med.	torsten.kuwert@nuklear.imed.uni-erlangen.de	-33411
Vorstand der Klinik / Head of the Clinic			

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Bildgebung
- Korrelative Bildgebung
- Kliniknahe Forschung für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie

Research Focus

- Molecular Imaging
- Correlative Imaging
- General Nuclear Medicine

1. 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 im Jahr 2000 als Teil der Berufungszusagen mit der Einrichtung eines Labors für Molekulare Bildgebung in der Nuklearmedizinischen Klinik begonnen worden, das die Synthese neuer Radiopharmaka und ihre Validierung in Zellkultur- und Tiermodellen bis hin zu molekularbiologischen Analysen gestattet. Im Berichtszeitraum wurde dieses Labor durch Anschaffung eines hochauflösenden Autoradiographiegerätes (Micro Imager, Zinsser) ergänzt, ferner ist mit Unterstüzung durch den ELAN-Fonds (Az 02.09.16.1) mit der Montage eines Synthesemoduls für nukleophile Fluorierungen angefangen worden. Dieses Modul wird 2004 fertiggestellt und dann unter GMP-Bedingungen in den Räumen der PET NET GmbH (Erlangen-Tennenlohe; Geschäftsführer Prof. Dr. rer. nat. W. Kalender) betrieben. Dort sollen dann neue F-18-markierte Tracer wie F-18-Fluorethyltyrosin für positronenemissionstomographische Patientenstudien synthetisiert werden, wodurch das Fehlen eines universitätseigenen Zyklotrons ausgeglichen werden soll.
Ein Forschungsschwerpunkt im Labor für Molekulare Bildgebung ist die Untersuchung der Anreicherungsmechanismen tumoraffiner Radiopharmaka im Gewebe. So wurde eine TSH-Abhängigkeit der Aufnahme von Thallium-201 in Primärzellkulturen der Schilddrüse bewiesen, ferner der Umstand, dass sich F-18-Fluordesoxyglukose (FDG) nicht nur in Tumorzellen, sondern in nennenswerten Ausmaß auch in Entzündungszellen anreichert. Weitere, erst Anfang 2004 publizierte Ergebnisse betreffen die Anreicherung von FDG in Primärzellkulturen der Schilddrüse und des Endothels, außerdem die Anreicherungsmechanismen von I-123-α-Methyltyrosin in Makrophagen. Thematische Schwerpunkte der Methodenentwicklung sind Verfahren zur in-vivo Untersuchung der Neurotransmission und der Angiogenese. In einer Kooperation mit Herrn Prof. Dr. rer. nat. Gmeiner vom Lehrstuhl für Pharmazeutische und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg wurden erste, für den D3- und D4-Subtyp des Dopaminrezeptors spezifische Radioliganden entwickelt, dieses Projekt wurde im Berichtszeitraum durch den ELAN-Fonds (Az 02.08.06.1) und durch die DFG im Normalverfahren gefördert (Az Pr 677/2-1). Für die Entwicklung radioaktiv markierter Angiogenesemarker wurde in einem ersten Schritt ein Verfahren entwickelt, dass die Markierung von Peptiden mit FDG ermöglicht, ferner sind erste Ergebnisse bei der Markierung von RGD-Peptiden erzielt worden. Dieser Schwerpunkt erfährt Förderung im DFG-Graduiertenkolleg 750.

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. In 2002 the configuration of this laboratory has been completed by a high-resolution autoradiographic camera (Micro Imager, Zinsser). Furthermore, the installation of a remote-controlled preparation device for nucleophilic fluorination reactions has been initiated with financial support of the ELAN-Fonds (Az 02.09.16.1). This radiosynthesis module will be in working condition in 2004 and completely installed within the clean area of grade B under GMP-conditions at PET Net GmbH (Erlangen-Tennenlohe; managing director: Prof. Dr. rer. nat. W. Kalender). New F-18-labelled radiopharmaceuticals such as F-18-fluoroethyltyrosine are planned to be synthesized for clinical PET studies using this facility in order to overcome the lack of a university-owned cyclotron.
One main research area of the Laboratory of Molecular Imaging is the investigation of metabolism and uptake of radiopharmaceuticals in cell cultures from tumors, the thyroid gland and in monocyte/ macrophage preparations. The uptake of thallium-201 in primary cell cultures from human thyroid tissue was found to be multiplied by TSH. Furthermore, the uptake of F-18-deoxyglucose (FDG) in inflammatory cells was proven to be in the range of that by tumor cells in vitro. Additional studies, concerning investigations of FDG uptake in primary thyroid and endothelial cells and uptake mechanism of I-123-α-methyl tyrosine in

macrophages, will be published early in 2004. The thematic foci for developing new radiopharmaceuticals are neurotransmission and angiogenesis. In cooperation with Prof. Dr. rer. nat. Gmeiner from the Chair of Pharmaceutical Chemistry of the University of Erlangen/ Nürnberg radioligands for the D3- and D4-subtype of the dopamine receptor are being synthesized and validated in vitro. This project is supported by the ELAN-Fonds (Az 02.08.06.1) and by the DFG (Az PR 677/2-1). The development of new radiotracers for the imaging of angiogenesis was further expeded. In a first step a method for F-18-glycosylation reactions of RGD peptides starting from tetraacetylated FDG was elaborated. This research is supported by the DFG as part of graduate college 750 (GRK 750).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

P. L. Jager, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine and PET Center, University Hospital Groningen, Niederlande

Finanzierung / Funding

Fa. Amersham Buchler
SM: 2002/2003: 10.230 €

Fa. Tyco Healthcare
SM: 2002/2003: 7.620 €

PET Net GmbH
SM: 2002/2003: 1.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Deichen
ELAN, FKZ: Az 02.09.16.1
PM/SM: 2002/2003: 18.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. C. Hocke
ELAN, FKZ: Az 02.08.06.1
PM/SM: 2002/2003: 27.000 €

DFG, GRK 750, „Angiogenese"
PM/SM: 2002/2003: 35.511 €

DFG, FKZ: PR 677/2-1, „Entwicklung von Radioliganden für den D3- und D4-Rezeptor"
PM/SM: 2002/2003: 68.175,62 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Mruck S, Pfahlberg A, Papadopoulos T, Stremmel C, Kuwert T (2002) Uptake of Tl-201 into primary cell cultures from human thyroid tissue is multiplied by TSH. J Nucl Med 43: 145-152

Deichen JT, Prante O, Gack M, Schmiedehausen K, Kuwert T (2003) Uptake of F-18-deoxyglucose in human monocyte-macrophages in vitro. Eur J Nucl Med 30: 267-273

2. Korrelative Bildgebung

Der stürmische Fortschritt der Medizintechnik hat eine Vielzahl von Möglichkeiten entstehen lassen, den menschlichen Körper abzubilden. Entsprechend komplex kann sich der diagnostische Prozess unter Verwendung medizinischer Bildgebung gestalten, so dass die möglichst digitale Integration der Bildinformation von verschiedenen Modalitäten zu einer zunehmend wichtigeren Problemstellung wird. Die medizintechnische Industrie trägt dieser Entwicklung auf zweierlei Weise Rechnung: zum einen werden Geräte entwickelt, die zwei Kameras verschiedener Modalitäten vereinen, die so genannten Hybridsysteme. Hier sind insbesondere Hybrid systeme positronenemissionstomographischer (PET) und einzelphotonenemissionstomographischer (SPECT) Kameras einerseits und von Röntgencomputertomographen (CT) andererseits zu nennen. Zum zweiten wird durch Entwicklung gemeinsamer Benutzeroberflächen und Datenstrukturen der Datenaustausch zwischen verschiedenen Modalitäten und die Bildfusion vereinfacht.
Der Untersuchung der klinischen Wertigkeit der Hybridsysteme kann sich die Nuklearmedizinische Klinik mangels entsprechender Geräte derzeit noch nicht widmen. Mit der Akquisition einer mit den neuartigen Lutetiumoxyorthosilikat-(LSO)-Kristallen ausgestatteten positronenemissionstomographischen Kamera und entsprechender, von der Firma Siemens Medical Solutions zur Validierung zur Verfügung gestellter Fusionssoftware ist die korrelative Bildgebung im Laufe des Jahres 2003 zu einem neuen Forschungsschwerpunkt der Klinik geworden. In einer ersten Studie wurde die Effizienz einer entsprechenden Software für das Gehirn getestet, eine verbesserte Version dieses Programmes wird ab 2003 in Kooperation mit Herrn Prof. Dr.-Ing. H. Herzog vom Forschungszentrum Jülich und dem Institut für Diagnostische Radiologie (Direktor: Prof. Dr. W. Bautz) für die Registrierung von PET-, SPECT- und CT-Bildern des Körperstammes eingesetzt. Dabei werden zum einen die Datensätze von getrennt aufgenommenen CT-Untersuchungen für die Schwächungskorrektur von SPECT-Bildern verwendet. Des weiteren wird bei definierten Tumorentitäten die Wertigkeit einer retrospektiven Fusion von PET- und CT-Bildern gegenüber der separaten Befundung evaluiert. Entsprechende Publikationen sind derzeit eingereicht bzw. im Druck. Zusätzlich zur Validierung von Industrieprodukten wurde eine Forschungskooperation mit dem im Jahr 2003 an den Lehrstuhl für Mustererkennung der Technischen Fakultät berufenen C3-Professor für Medizinische Bildgebung, Herrn Prof. Dr.-Ing. J. Hornegger, begonnen. Diese Kooperation hat das Ziel, Algorithmen für die Registrierung nicht-starrer Objekte zu entwickeln und klinisch zu validieren. Gemeinsame Drittmittelanträge für dieses Vorhaben sind in Vorbereitung.

Correlative Imaging

The tremendous progress of technology has created a wide array of new ways to image the human body and considerably improved already existing methodology. However, the complexity of the diagnostic process has correspondingly also increased. Therefore, the integration of information from different imaging modalities has become an important issue. The manufacturers of medical imaging devices have developed two different solutions to this problem: on the one hand, devices have been designed that unify two cameras of different modalities, the so-called hybrid systems. In particular, hybrid systems combining emission tomographic cameras with X-ray computerized tomographs (CTs) are currently commercially available. On the other hand, user platforms and data structures have been homogenized so that

the exchange of image data between different modalities and also image fusion have been much facilitated.
As yet, the clinical value of hybrid systems cannot be investigated in the Nuclear Medical Clinic due to the absence of such devices in the department. However, with the acquisition of a positron emission tomographic (PET) camera equipped by lutetium oxyorthosilicate (LSO) crystals and of fusion software, correlative imaging has become a new research area in the course of 2003. First studies have been directed at evaluating the technical performance of a fuson software of images of the brain. Furthermore, an improved version of the original software is now being used to coregister PET, single-photon emission computed tomography (SPECT) and CT in cooperation with the Institute of Diagnostic Radiology (Director: Prof. Dr. W. Bautz). One of the approaches studied consists in employing CT data for attenuation-correcting SPECT images. A second set of studies is devoted to comparing the value of off-line fusion between PET and CT with that of separate reading of the images from these two modalities in various tumors. Corresponding publications are currently being submitted, respectively, in press.
In addition to clinically validating commercially available products, a cooperation between Prof. Dr-Ing. J. Hornegger from the Chair of Pattern Recognition of the Technical Faculty has been begun in 2003. This cooperation aims at developing and validating software for coregistering non-rigid objects.

Finanzierung / Funding

Siemens Medical Solutions
SM: 2002/2003: 37.939 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fiedler E, Platsch G, Schwarz A, Schmiedehausen K, Tomandl B, Huk W, Rupprecht T, Rahn N, Kuwert T (2003) Time expense for and quality of an automated technique for matching SPECT and MR images of the brain. Nuklearmedizin 42: 215-219

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 vor Ort erheblichen Aufschwung nehmen werden. Derzeitige klinisch-nuklearmedizinische Schwerpunkte sind unter anderem die Radiosynoviorthese in Kooperation mit dem Rheumazentrum, die Epilepsie in Kooperation mit dem Epilepsie-Zentrum Erlangen, die Demenzen mit der Psychiatrischen Klinik, die Koronare Herzerkrankung mit der Kardiologischen Klinik, die sympathische Herzinnervation mit der Neurologischen Klinik und die weibliche Infertilität in Kooperation mit der Klinik für Gynäkologie. Es ist zu erwarten, dass die für 2004 vorgesehene Inbetriebnahme eines Synthesemoduls für neue PET-Radiopharmaka für klinisch-nuklearmedizinische Projekte 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, with scintigraphically studying tubar transport in cooperation with the Clinic of Gynecology, with dementias in cooperation with the Clinic of Psychiatry, with coronary heart disease in cooperation with the Clinic of Cardiology, and with cardiac sympathetic innervation in cooperation with the Clinic of Neurology. It is to be expected that these cooperations will be stimulated by the installation of a synthesis module for PET radioipharmaceuticals scheduled for summer 2004.

Finanzierung / Funding

Fa. Schering
SM: 2002/2003: 5.000 €

Fa. Hesperion
SM: 2002/2003: 5.752 €

Gemeinschaftspraxis Dr. Steger
SM: 2002/2003: 50.586 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Riemann B, Papke K, Hoess N, Kuwert T, Weckesser M, Matheja P, Wassmann, H, Heindel W, Schober O (2002) Non-invasive grading of untreated gliomas: a comparative study using MR imaging and 3-(Iodine 123)-L-α-methyltyrosine SPECT. Radiology 225: 567-574

Hilz MJ, Platsch G, Druschky K, Pauli E, Kuwert T, Stefan H, Neundörfer B, Druschky A (2003) Outcome of epilepsy surgery correlates with sympathetic modulation and neuroimaging of the heart. J Neurol Sci 216: 153-162

Schmiedehausen K, Kat S, Albert N, Platsch G, Wildt L, Kuwert T (2003) Determination of velocity of tubar transport with dynamic hysterosalpingoscintigraphy. Nucl Med Commun 24: 865-870

Schwarz A, Elbracht T, Jeschke A, Weseloh G, Swoboda B, Kuwert T (2003) Bone scintigraphy and clinical outcome in rheumatoid gonarthritis. Nuklearmedizin 42: 94-98

Voigt J-U, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzerneyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskamp FA (2003) Strain rate imaging for the assessment of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. Circulation 107: 2120-2126

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 44.035 € 2003: 97.292 €

Andere Drittmittel

2002: 61.714 € 2003: 56.448 €

Facharztausbildungen

Dr. Stefan Kutz, Facharzt für Nuklearmedizin (2002)

Dr. Kristin Schmiedehausen, Facharzt für Nuklearmedizin (2003)

Dr. Alexander Schwarz, Facharzt für Nuklearmedizin (2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Dr. med. Anja Jeschke: Die Dreiphasen-Skelettszintigraphie als objektive Quantifizierung des Therapieerfolges nach Radiosynoviorthese (2003)

Dr. med. Kerstin Wolf: I-123-Iomazenil Single-Photonen-Emissions-Computertomographie bei medikamentös nicht-refraktären komplex-fokalen Anfällen: Temporale Asymmetrien der Benzodiazepin-Rezeptordichte (2003)

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

Prof. Dr. T. Kuwert
Sprecher des Radiopharmakaausschusses der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des PET-Zentrums Rossendorf
Beirat und Sektione Editor: Nuklearmedizin

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. Stefan Mruck, Posterpreis auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Freiburg, 04/ 2002, für das Poster „TSH-Abhängigkeit der Tl-201-Aufnahme von Schilddrüsenzellen"

Simone Maschauer, Student Award, 15th International Sympoisum on Radiopharmaceutical Chemistry, Sydney 08/ 2003, für ihren Beitrag „^{18}F-glycosylation of Fmoc-protected amino acids using tetraacetylated FDG."

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Jährlicher Fortbildungskurs für ärztliches Assistenzpersonal während des Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen Landesärztekammer jeweils erster Freitag und Samstag im Dezember 2002 und 2003

Qualitätszirkel Nuklearmedizin für Nuklearmediziner in Mittel- und Oberfranken, 2x jährlich

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

1 LSO-PET-Kamera Emerge (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Winter 2002)

Institut für Diagnostische Radiologie
Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

Institute of Diagnostic Radiology
Chair of Diagnostic Radiology

Maximiliansplatz 1, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36066, -36065
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36068
http://www.idr.med.uni-erlangen.de
E-Mail: 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

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Bautz, Werner *Vorstand des Institutes / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	bautz@idr.imed.uni-erlangen.de	-36064
Uder, Michael	Prof. Dr. med.	michael.uder@idr.imed.uni-erlangen.de	-36067
Schulz-Wendtland, Rüdiger	Prof. Dr. med.	ruediger.schulz-wendtland@idr.imed.uni-erlangen.de	-33460

Forschungsschwerpunkte

- Nicht invasive Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen
- Onkologische Diagnostik, funktionelle Bildgebung
- Mammadiagnostik
- Dosisreduktion und Verbesserung der Bildqualität in der Computertomographie
- Multimediale Lehre

Research Focus

- Noninvasive Diagnostics for Cardiovascular Disease
- Oncological Diagnostics, Functional Imaging
- Breast Diagnostics
- Dose Reduction and Improvement of Imaging Quality in Computer Tomography
- Multimedia Instruction

Forschungsschwerpunkte des Instituts für Diagnostische Radiologie sind die Entwicklung von Methoden zur nicht invasiven Diagnostik von Herz- und Gefäßerkrankungen, die Interventionelle Radiologie, die Funktionsdiagnostik, der klinische Einsatz von 3 Tesla-MRT-Geräten, Entwicklung von Methoden zur Dosisreduktion in der Computertomographie, Methoden zur Verbesserung der Bildqualität in der Computertomographie, die Mammadiagnostik, Applikationsforschung und die Erstellung multimedialer Lehrprogramme.

The main research focus of the Institute for Diagnostic Radiology includes the development of methods for noninvasive diagnostics of cardiovascular disease, oncologic diagnostics, functional imaging and interventional radiology, mamma diagnostics, development of methods for dose reduction and improvement in image quality in computer tomography, application research, and the creation of multi-media based teaching programs.

1. Nicht invasive Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen

Sowohl mit der Computertomographie als auch mit der Kernspintomographie stehen nicht-invasive bildgebende Verfahren für die Gefäßdiagnostik zur Verfügung, die vielfach die klassische Angiographie (DSA) ablösen können. Diese Methoden werden am Institut für Diagnostische Radiologie in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Gefäßchirurgie (Leiter: Prof. Dr. W. Lang), dem Institut für Medizinische Physik (Leiter: Prof. Dr. W. Kalender, PhD) und der Siemens AG (Medical Solutions) entwickelt. Im Fokus der Arbeiten stehen die Diagnostik und Quantifizierung von Karotisstenosen mit der CT-Angiographie (CTA) und der MR-Angiographie (MRA) im Vergleich zur Digitalen Subtraktions-Angiographie (DSA) sowie die MRA der Beckenbeinarterien und die CTA der Mesenterialgefäße mit der hochauflösenden Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT). Die Ergebnisse der Arbeiten zeigen, dass im Bereich der Arteria carotis sowohl die moderne MRA als auch die CTA mit den neuesten Techniken die DSA ersetzen kann. Dies gilt auch für die Becken- und Beinarterien. Die hochauflösende Mehrschicht-Spiral-CT der Mesenterialarterien bringt einen deutlichen Fortschritt für die Notfalldiagnostik, z. B. Ischämien, wie auch für die onkologische Diagnostik und die Diagnostik entzündlicher Darmerkrankungen (**Dr. U. Baum, Dr. M. Lell, Dr. R. Janka**).
Eine andere Arbeitsgruppe befasst sich mit der Quantifizierung der Verkalkungen von Karotisplaques in Kooperation mit der Abteilung für Gefäßchirurgie (Prof. Dr. med. Werner Lang), der Gefäßchirurgischen Klinik in Mülheim/Ruhr (Dr. med. Klaus Balzer), dem Institut für Pathologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil in Bochum (Prof. Dr. med. K.-M. Müller) und der Siemens AG (Medical Solutions). Dabei wird die Ultraschall-Grauwertanalyse mit einem CT-basierten semiautomatischen Auswertesystem in Analogie zum Agatston-Score zur histologischen Auswertung der Präparate verglichen. Es zeigt sich, dass der mit der Computertomographie bestimmte Kalzifikationsgrad eng mit den Ergebnissen am Operationspräparat korreliert, während die Ultraschalldiagnostik für die Quantifizierung der Verkalkungen ungeeignet ist. Weiterführende Untersuchungen befassen sich mit Bildgebung der Gefäßwände mit hochauflösender MSCT und 3TeslaMRT (**Dr. M. Lell, Dr. R. Janka, Dr. U. Baum**).
Die Studien zur Koronararteriendiagnostik mit der Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT) werden in Kooperation mit der Medizinischen Klinik II (Direktor: Prof. Dr. W. G. Daniel), dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. Kalender) und der Siemens AG (Medical Solutions) durchgeführt. Die Arbeiten beinhalten die Methodenentwicklung an einem 16 Schicht-Spiral-CT, die EKG-phasenselektive Bildrekonstruktion, die Plaquedetektion und Charakterisierung sowie die Diagnostik von koronaren Bypassgefäßen. Die Ergebnisse der Arbeiten zeigen, dass die Diagnostik der Koronararterien mit der Mehrschicht-Spiral-CT eine vielversprechende Methode ist, die auch das Potential für Vorsorgeuntersuchungen hat (**Dr. K. Anders, Dr. A. Schmid, Dr. U. Baum**).
Ziel der Forschungsarbeiten ist auch eine ökonomische kardiovaskuläre Diagnostik mit dem Ziel einer einzigen jederzeit reproduzierbaren nicht-invasiven Gefäßdiagnostik, die auch die Ansprüche der Telemedizin und der Ökonomie erfüllen kann.

Noninvasive Diagnostics for Cardiovascular Disease

Computer tomography as well as magnetic resonance imaging are available as noninvasive imaging techniques for vascular diagnostics and, in many cases, can be used in place of classical angiography (digital subtraction angiography, DSA). These methods are being developed and clinically tested at the Institute for Diagnostic Radiology in cooperation with the Division for Vascular Surgery (Director: Prof. Dr. W. Lang), the Institute for Medical Physics (Director: Prof. Dr. W. Kalender PhD), and Siemens AG (Medical Solutions). The work focuses on the diagnostics and quantification of stenoses of the carotid artery using CT-angiography (CTA) and MR-angiography (MRA) in comparison to DSA. Further areas are MRA of the pelvic and leg arteries and CTA of the mesenteric vessels with high-resolution multi-slice spiral CT (MSCT). Results thus far prove that, in the area of the carotid artery, modern MRA as well as CTA using the newest techniques can replace DSA. The same is also valid for the pelvic and leg arteries. High resolution multi-slice spiral CT of the mesenteric arteries brings clear improvements for emergency diagnostics, for example, ischemia, as well as for the diagnosis of tumor disease and inflammatory intestinal disease (**Dr. U. Baum, Dr. M. Lell, Dr. R. Janka**).
Another working group is concerned with the quantification of calcifications of carotid plaque in collaboration with the Division for Vascular Surgery (Prof. Dr. W. Lang), The Vascular

Surgery Clinic in Mülheim/Ruhr (Dr. K. Balzer), The Institute for Pathology of the Professional Association's Bergmannsheil Clinics in Bochum (Prof. Dr. K.-M. Müller) -and Siemens AG (Medical Solutions). In this pursuit, the ultrasound gray-scale analysis is compared with a CT-based semiautomatic evaluation system in analogy to Agatston scoring for histological evaluation of the specimens. It has been shown that the degree of calcification determined with computer tomography closely correlates with the results of the operation specimens, while the ultrasound diagnostics for the quantification of calcification are unsuitable. Continuing investigations are involved with the general imaging of the vessel wall using high resolution MSCT and 3Tesla magnetic resonance imaging (**Dr. M. Lell, Dr. R. Janka, Dr. U. Baum**).
Work in coronary artery diagnostics using multi-slice spiral CT diagnostics is conducted in cooperation with the Medical Clinic II (Prof. Dr. W. G. Daniel), The Institute for Medical Physics (Prof. Dr. W. Kalender), and Siemens, AG (Medical Solutions). The work includes method development on a 16-slice spiral CT, ECG phase-selective image reconstruction, plaque detection, and characterization as well as diagnostics of coronary bypass arteries. The results of the work show that diagnostics of coronary arteries using multi-slice spiral CT is a very promising method that also holds potential for use in preventive care (**Dr. K. Anders, Dr. A. Schmid, Dr. U. Baum**).

Internationale Kooperation / International Collaborations

Prof. Dr. St. Riederer, MR Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Giesler T, Baum U, Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, Mennicke M, Bautz WA, Kalender WA, Daniel WG, Achenbach S (2002) Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection. AJR 179: 911-916

Heuschmid M, Küttner A, Flohr T, Wildberger JE, Lell M, Kopp AF, Schröder S , Baum U, Schaller S, Hartung A, Ohnesorge B, Claussen CD (2002) Darstellung der Herzkranzgefäße im CT mittels neuer 16-Zeilen-Technologie und reduzierter Rotationszeit: Erste Erfahrungen. Fortschr Röntgenstr 174: 721-724

Lell M, Wildberger JE, Heuschmid M, Flohr T, Stiersdorfer K, Fellner FA, Lang W, Bautz WA, Baum U (2002) CT-Angiogrpahie der A. Carotis: Erste Erfahrungen mit einem 16-Schicht-Spiral-CT. Fortschr Röntgenstr 174: 1165-1169

Mennicke M, Giesler T, Ropers D, Baum U, Ulzheimer S, Wenkel E, Pohle K, Daniel WG, Achenbach S (2002) Influence of heart rate on image quality and detection of coronary stenoses with multislice spiral CT.Biomed Tech 47 Suppl.1 Pt 2: 782-785

Wutke R, Lang W, Fellner C, Janka R, Denzel M, Lell M, Bautz WA, Fellner FA (2002) High-resolution contrast-enhanced MR angiography with elliptic-centric k-space ordering of supra-aortic arteries in comparison with selective X-ray angiography. Stroke 33: 1522-1529

Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Anders K, Wenkel E, Pohle K, Kachelriess M, Derlien H, Kalender WA, Daniel WG, Bautz WA, Baum U (2003) Comparison of image quality in contrast-enhanced coronary-artery visualization by electron beam tomography and retrospectively electrogram-gated multislice spiral computed tomography. Investigative Radiology 38(2): 119-128

Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Anders K, Baum U, Hoffmann U, Moselewski F, Ferencik M, Brady TJ (2003) Clinical results of minimally invasive coronary angiography using computed tomography. Cardiol Clin 21: 549-559

Denzel C, Fellner FA, Wutke R, Bazler K, Müller KM, Lang W (2003) Ultrasonographic analysis of arteriosclerotic plaques in the internal carotid artery. Eur J Ultrasound 16: 161-167

Fellner FA, Requardt M, Lang W, Fellner C, Bautz WA, Cavallaro A (2003) Peripheral vessels: MR angiography with dedicated phased-array coil with large-field-of-view adapter feasibility study. Radiology 228(1): 284-9

Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz WA, Daniel WG, Schenbach S (2003) Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. Circulation 107: 664-666

2. Onkologische Diagnostik, funktionelle Bildgebung

Tumore weisen oft eine gegenüber dem normalen Gewebe erhöhte Durchblutung auf. Die dynamische Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie erlaubt die quantitative Erfassung der Tumorperfusion. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. med. W. Kalender, PhD) wurden Methoden entwickelt, die eine Quantifizierung und graphische Darstellung der Tumorperfusion ermöglichen. Die Technik wurde an Tumorpatienten geprüft und wird systematisch an Patienten mit malignen Lymphomen bei geplanter Chemotherapie (Kooperation mit Medizinische Klinik III, Prof. Dr. J. R. Kalden) sowie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren des Hypopharynx und Larynx bei geplanter praeoperativer Radiochemotherapie (Kooperation mit HNO-Klinik) prospektiv evaluiert (**Dr. W. Römer, Dr. H. Greeß**).
Die Klassifikation von Parotistumoren ist von großer klinischer Bedeutung. In einer Studie in Kooperation mit der HNO-Klinik (Prof. Dr. H. Iro) werden Perfusionsmessungen kernspintomographisch und sonographisch an Parotistumoren durchgeführt und die Ergebnisse mit den histologischen Befunden verglichen (**Dr. H. Greeß**).
Die Positronen-Emissions-Tomographie bekommt eine schnell wachsende Bedeutung für die onkologische Diagnostik und die molekulare Bildgebung. In der Praxis kann die exakte Lokalisation der PET-Befunde Probleme bereiten, die durch eine sog. Bildfusion mit CT oder MR-Datensätzen überwunden werden kann. In Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin (Prof. Dr. T. Kuwert) werden neue Algorithmen zur Bildfusion erprobt. Es besteht auch eine enge Kooperation mit dem Department of Nuclear Medicine der Universität Pittsburgh (Prof. Dr. N. Avril) auf dem Gebiet der PET-CT, einem Hybrid-Gerät, das beide Schnittbild-Modalitäten vereint (**Dr. W. Römer**).

Oncological Diagnostics, Functional Imaging

Tumors usually exhibit an increased perfusion rate as opposed to normal tissue. Dynamic multislice computer tomography (MSCT) enables the measurement of tumor perfusion. In cooperation with the Institute for Medical Physics (Prof. Dr. W. Kalender PhD), methods were developed that make possible the quantification and graphic representation of tumor perfusion.
The methods were developed to be suitable for routine use and are now being systematically and prospectively evaluat-

ed on patients with malignant lymphomas and scheduled chemotherapy (cooperation with the Medical Clinic III, Prof. Dr. J. R. Kalden) as well with patients who have advanced tumors of the hypopharynx and larynx when neoadjuvant radiochemotherapy is planned (cooperation with the ENT Clinic, **Dr. W. Römer, Dr. H. Greeß**).
The classification of parotid gland tumors is of great clinical significance. One study in cooperation with the ENT Clinic (Prof. Dr. H. Iro) performed perfusion measurements of parotid tumors using magnetic resonance imaging and ultrasound, and the results were compared with the histological findings (**Dr. H. Greeß**). The goal was to achieve noninvasive classification of these tumors using imaging techniques.
Positron emission tomography is rapidly gaining significance in oncological diagnostics and molecular imaging. In practice, the exact localization of the PET findings can pose problems that can be overcome with the use of so-called image fusion with CT or MR data sets. New algorithms for image fusion are being tested un cooperation with the Clinic for Nuclear Medicine (Prof. Dr. med. T. Kuwert). There is also close collaboration with the Department of Nuclear Medicine at the University of Pittsburgh (Prof. Dr. N. Avril) in the area of PET-CT, a hybrid technique that combines both section diagram modalities (**Dr. W. Römer**).

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. W. Römer
Dr. Oskar Dünisch-Stiftung, Stipendium für Dr. W. Römer für Forschungsaufenthalt am Department of Nuclear Medicine der Universität Pittsburgh

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dobrit M, Fellner FA, Baum U, Nömayr A, Lell M, Klein P, Papadopoulos T, Bautz WA (2002) MRT von Läsionen des Pankreas mittels Mn-DPDP – Eine histopathologische Korrelation. Fortschr Röntgenstr 174: 893-897

Dobritz M, Radkow T, Nittka M, Bautz WA, Fellner FA (2002) VIBE mit paralleler Akquisitionstechnik: eine neue Möglichkeit der dynamischen kontrastverstärkten MRT der Leber. Fortschr Röntgenstr 174: 738-741

Fellner FA (2002) Accuracy of MRI in predicting tumor-free resection margins in surgical therapy of rectal carcinoma. Strahlenther Onkol 177: 628-629

Fellner FA, Lang W (2002): The way out. Stroke 33: 1948-1949

Greess H, Lell M, Römer W, Bautz WA (2002) Indications and diagnostic sensitivity of CT and MRI in the otorhinolaryngology field. HNO 50(7): 611-25

Gunther K, Radkow T, Reymond MA, Pfluger R, Dimmler A, Hohenberger W, Hecht MJ, Fellner FA, Fellner C, Hilz MJ, Neundorfer B, Heuss D (2002) Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: A follow-up examination including FLAIR images. J Neurol Sci 199: 59-65

Ott R, Greess H, Aichinger U, Fellner FA, Herold C, Yedibela S, Bussenius-Kammerer M, Müller V, Hohenberger W, Reck T (2002) Clinical value of MRC in the follow-up of liver transplant patients with a choledochojejunostomy. Abdom Imaging 27: 336-343

Römer W, Florack G, Schwaiger M, Langhammer HR (2002) Multimodales Therapiekonzept bei fortgeschrittener Fernmetastasierung eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Nuklearmedizin 41: N27-29

Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, Baum U, Papadopoulos T, Bautz WA, Hohenberger W, Sauer R (2003) Phase I trial of strictly time-scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer(1). Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(1): 144-53

Hohenberger W, Noemayr A, Merkel S (2003) Chirurgische Therapie kolorektaler Karzinome. Internist-(Berl) 44(3): 311-6, 319-21

3. Mammadiagnostik

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt des Instituts für Diagnostische Radiologie ist die Mammadiagnostik. Unter Leitung von **Prof. Dr. R. Schulz-Wendtland** beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe mit der Entwicklung der Digitalen Mammographie in Kooperation mit verschiedenen 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. Auf dieser Basis wurden Spezialverfahren wie die digitale Galaktographie entwickelt. In einer weiteren Studie wurde die Softcopy-Monitorbefundung und die digitale Hardcopy-Filmbefundung verglichen.

Mamma Diagnostics

An important research focus of the Institute for Diagnostic Radiology is mamma diagnostics. Under the direction of **Prof. Dr. R. Schulz-Wendtland**, one working group is active in the development of digital mammography in cooperation with various medical instrument manufacturers. The work encompasses the further development, implementation, and comparison of various digital mammography systems on the basis of comprehensive experimental and clinical studies. Various limiting resolutions, detector quantum efficiency (DQE), memory depth, contrast range, and dose are taken into consideration here. This is the basis on which special techniques such as digital galactography are developed. In another study, soft-copy monitor findings and digital hard-copy film findings were compared. This group is the first mammography center in Germany to succeed in introducing digital mammography into the clinical routine.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Bautz, Prof. Dr. R. Schulz-Wendtland
Fischer Imaging, Siemens Medical Solutions und Fuji

PM:	2002: 6.525 €	2003: 6.169 €
SM:	5.561 €	6.150 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Bautz W (2002) Interventionelle Methoden in der Mammadiagnostik. Gynäkol prax 26: 63-78

Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Lell M, Kuchar I, Bautz WA (2002) Erfahrungen mit Phantommessungen bei verschiedenen Mammographiesystemen. Fortschr Röntgenstr 174(10): 1243-6

Schulz-Wendtland R, Heywang-Kobrunner SH, Aichinger U, Kramer S, Wenkel E, Bautz WA (2002) Do tissue marker clips after sonographically or stereotactically guided breast biopsy improve follow-up of small breast lesions and localisation of breast cancer after chemotherapy? Fortschr Röntgenstr 174(5): 620-4

Schulz-Wendtland R, Heywang-Köbrunner SH, Aichinger U, Krämer S, Wenkel E, Bautz WA (2002) Verbessert die Clipmarkierung im Rahmen der sonographischen oder stereotaktischen Brustbiopsie die Verlaufsbeurteilung kleiner Mammaläsionen und Lokalisation von Tumoren nach Chemotherapie? RöFo 174 (5): 620-4

Schulz-Wendtland R, Kramer S, Bautz WA (2003) First experiences with a new vacuum-assisted device for breast biopsy. Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 175(11): 1496-9

Schulz-Wendtland R, Lell M, Wenkel E, Aichinger U, Imhoff K, Bautz WA (2003) Experimental investigations at the new digital mammographic system. Röfo Fortsch Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 175(11): 1564-6

Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Aichinger U, Tartsch M, Kuchar I, Bodicker A, Evertsz C, Peitgen HO, Bautz WA (2003): Film-screen mammography versus digital storage plate mammography: hard copy and monitor display of microcalcifications and focal findings – a retrospective clinical and histologic analysis. Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 175(9): 1220-4

Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Schmid A, Imhoff K, Bautz WA (2003) Experimental investigations of image quality in X-ray mammography with a conventional screen film system (SFS) and a new full-field digital mammography unit (DR) with a-Se-detector. Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 175(6): 766-8

Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Kramer S, Tartsch M, Kuchar I, Magener A, Bautz WA (2003) Sonographical breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 175(1): 94-8

4. Dosisreduktion und Verbesserung der Bildqualität 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. M. 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. U. 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. H. Greeß** geleitete Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der anatomieorientierten schwächungsbasierten 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. In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. A. Kalender) und Siemens AG (Medical Solutions) wurde ein Programm zur anatomieorientierten, schwächungsbasierten Röhrenstrommodulation am Einschicht- und Mehrschicht-Spiral-CT erprobt und in die Routine eingeführt.
Zusätzlich wurden neue mehrdimensionale adaptive Filterfahren entwickelt und evaluiert. Mit diesen Verfahren läßt sich die Bildqualität in der CT verbessern und gleichzeitig die Dosis reduzieren. Bei Erwachsenen und Kindern konnte im Mittel mehr als 40 % Dosis eingespart werden (**Dr. H. Greeß, Dr. U. Baum**)
Neben der EKG-Triggerung eignet sich auch die Kymogramm-basierte Bildrekonstruktion für die Reduktion von Bewegungsartefakten im Bereich des Thorax. Diese Methode wurde von Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Physik entwickelt und von Mitarbeitern des IDR klinisch erprobt (**Dr. U. Baum**).

Dose Reduction and Improvement of Imaging Quality in Computer Tomography

The radiation exposure associated with CT is generally considered to be a significant disadvantage of the method. The radiation dose in CT is especially dependent on the tube current applied, whereby decreasing the dose by half increases the pixel noise by a factor of the square root of 2. Recognition of low contrast structures is influenced considerably by the pixel noise and the appropriate choice of image reconstruction parameters. Current methods allow pixel noise to be limited, however, a loss of image definition and site resolution usually cannot be avoided. One possibility for limiting pixel noise as well as the formation of streak artifacts is with the use of filters during image reconstruction. A fundamental goal of the study directed by **Dr. U. Baum** is the clinical investigation of multidimensional adaptive filters (180°MAF). This involves the evaluation of image quality in critical regions such as the upper thoracic aperture and the true pelvis with regard to the reliable recognition of anatomical structures and pathological changes, that up to

now, avoided detection due to noise artifacts, the detection of artifacts, and an optimization of the dose utilization. The results thus far recommend the routine use of filters, in particular during examination of the throat, thorax, and pelvis. A further goal of the investigation is to lower the dose used in these regions, thereby minimizing the radiation exposure to the patient. The dose could be reduced by an average of more than 40% in adults and children up to now (**Dr. H. Greeß, Dr. U. Baum**).
A working group under the direction of **Dr. H. Greeß** is involved with the anatomically oriented attenuation based tube current regulation in CT. The aim of the work is CT dose reduction while maintaining image quality. Here the tube current is raised in the projections with high attenuation (i.e., upper thoracic aperture, lateral radiation path) and lowered in projections with low attenuation (sagittal radiation path). In collaboration with the Institute for Medical Physics (Prof. Dr. Willi Kalender) and Siemens AG (Medical Solutions), a program for anatomy oriented, attenuation based tube current modulation on single slice and multi-slice spiral CT was developed, tested, and introduced into routine use.
In addition to ECG triggering, Kymogram based image reconstruction is also suitable for the reduction of movement artifacts in the area of the thorax. This method was developed by workers at the Institute for Medical Physics and clinically tested by collaborators at the IDR (**Dr. U. Baum**).

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Greess H, Nömayr A, Wolf H, Baum U, Lell M, Böwing B, Kalender WA, Bautz WA (2002) Dose reduction in CT examination of children by an attenuation-based on-line modulation of tube current (CARE Dose) Eur Radiol 12: 1571-1576

Baum U, Noemayr A, Reissig A, Lell M, Cavallaro A, Kachelriess M, Riedel T, Kalender WA, Bautz WA (2003) Verbesserung der Bildqualität in der MSCT des Beckens durch ein rohdaten-basiertes mehrdimensionales Filter. RöFö 175: 1572-1576

Ferencik M, Moselewski F, Ropers D, Hoffmann U, Baum U, Anders K, Pomerantsev EV, Abbara S, Brady TJ, Achenbach S (2003) Quantitative Parameters of image quality in multidetector spiral computed tomography coronary imaging with submillimeter collimation. Am J Cardiol 92: 1257-62

5. 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. M. 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 zugespielt. 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 Instruction

Multimedia information technologies have gained increasing significance in the last few years for the education of medical students as well as for continuing education and postgraduate training of physicians in all specialties. The working group of **Dr. M. Grunewald** has created a series of instructional programs on CD ROM in collaboration with several institutions. They are distributed by specialty publishers and include: "X-ray Anatomy", "Anatomy Dissection Course", and "Histopathology Course". Regular updating of the program "Histopathology Course" has been taken over by the Medical Edutainment Group, a group of students and physicians, and is sponsored by the Elan Foundation.
Experience from the CD ROM projects flows into the interactive internet program COMPARE which gives students an introduction to the subject of diagnostic radiology. This program was recognized at international congresses in 1999 and 2000. COMPARE is part of the "WBT Radiology" project that was accepted into the program of the Virtual College of Bavaria (http://www.vhb.org) which also funds the project. The goal of this project is the rationalization of instruction in diagnostic radiology using the internet for the benefit of students and instructors. The program is continuously updated and new information is added. In addition, the working group developed a subject-specific search engine for the topic of radiology within the framework of the web-based project "Radlist"(http://www.radlist.uni-erlangen.de). In this connection, radiological programs are categorized on the network and evaluated. The goal is to simplify the search for worldwide radiological programs on the network. In another

project, the group is currently developing a program called "On-line Assessment Center in Radiology". This program gives the user the possibility to evaluate his professional expertise in diagnostic radiology. In this program, case studies adapted to the particular educational level of the user are randomly dealt to the user. The results achieved flow continuously into a database and gradually fill a graph that provides the user with information about his learning success.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. W. Jaschke, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Leopold Franzens Universität Innsbruck, Österreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Grunewald
Virtuelle Hochschule Bayern VHB

PM:	2002: 51.225 €	2003: 19.017 €
SM:	286 €	8.100 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Grunewald M, Heckemann RA, Gebhard H, Lell M, Bautz WA (2003) COMPARE radiology: creating an interactive Web-based training program for radiology with multimedia authoring software. Acad Radiol 10(5): 543-53

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 51.511 € 2003: 27.17 €

Andere Drittmittel

2002: 12.086 € 2003: 12.319 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Michael Uder, C3-Professur für Diagnostische Radiologie (15.12.2003)

Facharztausbildungen

Dr. med. A. Nömayr (2002)

Dr. med. A. Cavallaro (2002)

Dr. med. R. Janka (2002)

Dr. med. M. Lell (2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Dr. med. Axel Schmid: "Vergleichende Analyse Ansprache-korrelierter Potentiale und akustisch evozierter Potentiale mittels Latenz zum Nachweis intraoperativer Wachheit unter Propofolnarkose" (2002)

Dr. med. Sedat Alibek: "Negatives orales Kontrastmittel Lumirem® in der MRCP" (2003)

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

Prof. Dr. W. Bautz
Herausgeber: Röntgenpraxis (seit 1995)

Prof. Dr. R. Schulz-Wendtland
Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Senologie (seit 2001)
Stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Mammographie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (seit 2001)
Stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Radiologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (seit 2001)
Stellvertretender Vorsitzender des Arbeitskreises Mammasonographie in der DEGUM (seit 2003)

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

Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik. Erlangen, 12.-14.4.2002

MR 2002 Compact: Grundlagen der Kernspintomographie, neue Methoden, aktuelle Untersuchungsstrategien", Bamberg, 06.-08.06.2002

Mammasonographiekurs, Erlangen, 20.-21.09.2002

Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik. Erlangen, 28.-30.3.2003

Kurative Mamma-Sonographie, Erlangen, 26.-27.4.2003

MR 2003 Compact: „Entwicklungen der MR, neue Techniken", Bamberg, 26.-28.06.2003

Mammasonographiekurs, Erlangen, 19.-20.09.2003

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Klinisch-radiologische Kolloquien:

Mammakarzinom: Früherkennung versus Screening, Erlangen, 19.6.2002

Lebermetastasen: Interventionelle Therapie, Erlangen, 18.9.2002

CT-PET-PET/CT: Neue Wege in der Krebsdiagnostik, Erlangen, 11.12.2002

Demenzielle Erkrankungen, Erlangen, 5.2.2003

Die neue Röntgenverordnung: Alles was Recht ist, Erlangen, 9.4.2003

Stand und Perspektiven der Kernspintomographie, Erlangen, 26.11.2003

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

MR-Gerät 1,0 Tesla (Siemens Magnetom Harmony), 2002

CT-Gerät mit Mehrschichttechnik (Siemens Somatom Sensation 16), 2003

Digitale Mammographie (Fischer Senoscan), 2003

Chirurgische Klinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Chirurgie

Department of Surgery
Chair of Surgery

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33296
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36595
http://www.uni-erlangen.de/chirurgie
E-Mail: werner.hohenberger@chir.imed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Werner Haupt
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33559
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36328
E-Mail: werner.haupt@chir.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Hohenberger, Werner *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	werner.hohenberger@chir.imed.uni-erlangen.de	-33201
Göhl, Jonas	Prof. Dr. med.	jonas.goehl@chir.imed.uni-erlangen.de	-33270
Günther, Klaus	Priv.-Doz. Dr. med.	bis10/2002	
Haupt, Werner	Prof. Dr. med.	werner.haupt@chir.imed.uni-erlangen.de	-33559
Kessler, Hermann	Priv.-Doz. Dr. med.	hermann.kessler@chir.imed.uni-erlangen.de	-34753
Klein, Peter	Prof. Dr. med.	peter.klein@chir.imed.uni-erlangen.de	-33359
Lang, Werner	Prof. Dr. med.	werner.lang@chir.imed.uni-erlangen.de	-32968
Matzel, Klaus E.	Prof. Dr. med.	klaus.matzel@chir.imed.uni-erlangen.de	-39140
Merkel, Susanne	Priv.-Doz. Dr. med.	susanne.merkel@chir.imed.uni-erlangen.de	-33107
Schneider, Ignaz	Priv.-Doz. Dr. med.	ignaz.schneider@chir.imed.uni-erlangen.de	-33254
Meyer, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	thomas.meyer@chir.imed.uni-erlangen.de	-32918
Ott, Rudolf	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 10/2003	
Riese, Jutta	Priv.-Doz. Dr. biol. hum.	bis 03/2003	
Schick, Christoph	Priv.-Doz. Dr. med.	christoph.schick@chir.imed.uni-erlangen.de	-33296
Schmidt, Oliver	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 12/2003	
Stuerzl, Michael	Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. biol. hum.	michael.stuerzl@chir.imed.uni-erlangen.de	-33109

Forschungsschwerpunkte

- Klinische Onkologie
- Therapieorientierte onkologische Grundlagenforschung
- Perioperative Immunfunktion
- Anorektale Dysfunktion
- Computer-assistierte Chirurgie und Robotic
- Perioperative Ernährung
- Transplantationsmedizin
- Chirurgische Behandlung der Hyperhidrosis
- Telemedizin
- Gefäßerkrankungen
- Sonstige Forschungsprojekte

Research Focus

- Clinical Oncology
- Basic Research into Therapeutic Oncology
- Perioperative Immune – Function
- Anorectal Dysfunction
- Computer Assisted Surgery and Robotic
- Perioperative Nutrition
- Transplantation
- Surgical Treatment of Hyperhidrosis
- Telemedicine
- Vascular Disease
- Other Research Activities

1. Klinische Onkologie

Neoadjuvante Radiochemotherapie beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen Pankreaskopfkarzinom ohne Fernmetastasen
In einer prospektiv-randomisierten, zweiarmigen, multizentrischen Phase II-Studie soll untersucht werden, ob eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen Pankreaskopfkarzinom zu einer Verbesserung des medianen Überlebens führt. Im Standardarm (Arm A) wird primär eine partielle (subtotale) Duodenopankreatektomie mit definierter Lymphknotendissektion durchgeführt. Im Studienarm (Arm B) wird zunächst eine neoadjuvante Radiochemotherapie (Gemcitabin 300 mg/m², Cisplatin 30 mg/m², day 1, 8, 22, 29; Gesamtdosis am Pankreaskopf 55,8 Gy, am Lymphabfluss 50,4 Gy, Einzeldosis 1,8 Gy, 5 Tage/Woche) durchgeführt und sechs Wochen nach Beendigung der Radiochemotherapie operiert. Die Rekrutierungsphase beträgt voraussichtlich 3 Jahre. Die Patienten werden mind. 3 Jahre in strukturierten Nachsorgeuntersuchungen nachbeobachtet. Projektleitung: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Priv.-Doz. Dr. T. Meyer** (Chirurgische Klinik)**, Prof. Dr. G. Grabenbauer, Dr. T. Brunner** (Klinik für Strahlentherapie).

Themenbereich 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.

Prospektive Erfassung der modifizierten, isolierten Extremitätenperfusion bei lokoregionär metastasierten Melanomen
Basierend auf experimentellen Arbeiten zur Optimierung des Verfahrens von Göhl et al. wurden 1992 die experimentell gewonnenen Erkenntnisse in die klinische HILP übernommen. Bis Ende 2003 wurden 100 Patienten mit der modifizierten Technik behandelt. Es zeichnet sich eine Erhöhung der kompletten Remissionrate von ursprünglich 40-45 % auf nun 70-75 % ab bei gleichbleibender Komplikationsrate. Gegenstand zukünftiger Anstrengungen wird die weitere Verbesserung der Ansprechrate und v.a. die Senkung der lokoregionärer Rezidivrate nach HILP sein (40 %). Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. J. Göhl**. Wissenschaftliche Mitarbeiter: **Dr. J. Pelz, Dr. C. Knorr.**

Prospective 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 (Primärtumoren und Rezidive mit Infiltration von Gefäß-/Nervenstrukturen) behandelt. Nach dem multimodalen Therapiekonzept erfolgt 6-8 Wochen nach HILP die marginale, aber kurative Resektion des Tumor mit histopathologischer Aufarbeitung des Präparates und Beurteilung der Remission.
Die Kombination von TNF und Melphalan hat beim Weichteilsarkom entscheidend zu einer Verbesserung der bislang enttäuschenden Ansprechraten geführt. Nach den bisherigen Erfahrungen ist ein Extremitätenerhalt reproduzierbar bei ca. 80 % der Patienten möglich, die sonst amputiert werden müssten. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. J. Göhl.** Wissenschaftlicher Mitarbeiter: **Dr. J. Pelz.**

Prognose von Melanompatienten mit positivem 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 die Prognose der Patienten günstig beeinflusst. Projektleiter: **Prof. Dr. J. Göhl, Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. T. Papadopoulos**. Wissenschaftlicher Mitarbeiter: **Dr. C. Knorr.**

Interdisziplinäre Untersuchung der Lebensqualität nach kolorektalchirurgischen Eingriffen
Mit der bislang benutzten Methodik werden für die Lebensqualität bedeutsame Faktoren wie ethnische Unterschiede, soziales Umfeld, Prognose der Grundkrankheit und Persönlichkeitsmerkmale wie Ängstlichkeit, Neurotizismus, Frustrationstoleranz, Kohärenzgefühl nicht oder nur unzureichend erfasst. Seit 1.11.2002 wurden die Daten von 86 Patienten präoperativ und 3, 6, und 12 Monate postoperativ nach einem resezierenden Eingriff am distalen Kolon erfasst. Zwischenergebnisse zeigen eine signifikante Rolle von Kofaktoren wie dem Kohärenzgefühl und emotionaler Labilität auf die postoperative Lebensqualität. Es zeigt sich, dass Persönlichkeitsmerkmale einen von anderen Parametern unabhängigen Einfluss auf die postoperative Lebensqualität haben. Messinstrumente, die diese Faktoren nicht erfassen, könnten daher verfälschte Ergebnisse liefern. Projektleiter: **Dr. M. Siassi** (Chirurgische Klinik), **Dipl.-Psych. M. Lichthardt, Prof. Dr. F. Lösel** (Lehrstuhl für Psychologie 1).

Multizentrische, offene, randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von CPT-11 in Kombination mit einer 5-FU/FA Infusionsbehandlung und der alleinigen Gabe dieser 5-FU/FA Infusionsbehandlung als adjuvante Behandlung nach Resektion von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom (RP64174A).
Eine kurative Resektion der Lebermetastasen kann in 20-25% der Fälle durchgeführt werden. Unbehandelte Patienten haben ein medianes Überleben von 6 bis 12 Monaten. Das mediane Überleben nach alleiniger Chemotherapie beträgt

12 bis 18 Monate. Ziel dieser Studie ist es, durch adjuvante Chemotherapie nach kurativer Resektion von Lebermetastasen eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens zu erreichen. Projektleiter: **Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Prä- und postoperative Chemotherapie mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure versus alleinige Chirurgie bei resektablen Lebermetastasen colorectaler Primärtumoren-randomisierte Phase III Studie (EORTC 40983)
Zur adjuvanten Therapie nach Leberresektion liegen bislang nur widersprüchliche Ergebnisse aus Studien mit wenigen Patienten vor. Deshalb erscheint es sinnvoll, ein Chemotherapieschema unter Einschluß einer 5-FU/Folinsäure-Hochdosistherapie in Kombination mit Oxaliplatin, welches sich als sehr wirksam in der palliativen Therapie erwiesen hat, bei Patienten mit initial resektablen Tumoren zu untersuchen. Ziel der Studie ist es, bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eine 48stündige Bolus-Dauerinfusion von 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin sowohl prä- als auch postoperativ mit der alleinigen chirurgischen Therapie zu vergleichen. Das primäre Studienziel ist es, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nach prä- und postoperativer Behandlung im Vergleich mit der alleinigen Resektion. Studienleiter Erlangen: **Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Clinical Oncology

Neoadjuvant Chemoradiation in locally resectable Pancreatic Carcinoma without metastasis
A multicenter, prospectively randomized trial for resectable carcinoma of the pancreatic head was designed to evaluate if neoadjuvant chemoradiation improves median survival. Resectability is evaluated by a multislice CT scan. Patients are randomised into a control arm (arm A; partial duodenopancreatectomy with lymph node dissection) or into the experimental arm (arm B). The latter starts with chemoradiation (Gemcitabin 300 mg/m^2, Cisplatin 30 mg/m^2, day 1, 8, 22, 29; TD 55,8 Gy on pancreatic head and 50,4 Gy on regional lymphnodes, SD 1,8 Gy, 5 days/week) followed by restaging and surgery 6 weeks after termination of chemoradiation. Duration of recruitment and of follow-up are scheduled for 3-years each.
Principal investigators: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Priv.-Doz. Dr. T. Meyer** (Chirurgische Klinik), **Prof. Dr. G. Grabenbauer, Dr. T. Brunner** (Klinik für Strahlentherapie).

Prospective evaluation of modified, isolated limb perfusion in locoregionally metastasized melanoma
Based on experimental studies to optimize the procedure by Göhl et al., the experimental results were introduced into clinical HILP in 1992. Until December 2003 100 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 complicatons. Further studies have to concentrate on a further improvement of tumor response and a decrease of locoregional recurrences following HILP (40 %). Principal investigators: **Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. J. Göhl.** Scientific Staff: **Dr. J. Pelz, Dr. C. Knorr.**

Prospective evaluation of tumor necrosis factor alpha in hyperthermic isolated limb perfusion of sarcoma
Indication for HILP in soft tissue sarcoma (STS) has to be discussed within a multimodal therapy concept. In a neoadjuvant setting locally advanced and primarily non-resectable STS (primary tumors and local relapses with infiltration of vessels and nerves) are treated by HILP. According to the multimodal therapy concept 6-8 weeks later the tumor is removed by a marginal, but curative resection with histopathological examination of the specimen and evaluation of remission. According to the current experience, limb salvage is reproducible in 80 % of the patients who would have to be amputated. Principal investigators: **Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. J. Göhl.** Scientific Staff: **Dr. J. Pelz.**

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 improves prognosis of the patients dependent on the further therapy chosen in case of metastatic involvement of the node. Pricipal investigators: **Prof. Dr. J. Göhl, Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. T. Papadopoulos.** Scientific Staff: **Dr. med. C. Knorr.**

Multidisciplinary investigation of quality of life (QoL) after colorectal surgery
Traditional measurments do not reflect QoL sufficiently.They do not include ethnic differences, social factors, prognosis and discription of the personality, i.e. anxiety, neuroticism, frustration tolerance or sense of coherence. After Nov. 1, 2002, 86 patients undergoing surgery of the distal colon were evaluated preoperatively and 3,6,and 12 months postoperatively. Preliminary results show a significant influence of cofactors like sense of coherence and neuroticism on postoperative QoL. It could be shown that personality factors as sense of coherence, neuroticism and other mediator variables are independent factors for postoperative QoL. Questionnaires which do not include these factors may produce misleading results. Principal investigators: **Dr. M. Siassi** (Chirurgische Klinik), **Dipl.-Psych. M. Lichthardt, Prof. Dr. F. Lösel** (Lehrstuhl für Psychologie 1).

Multi-centre phase III open label randomised trial comparing CPT-11 in combibation 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 (RP64174A)

Curative resection of the liver metastases can be performed in about 20-25% of the patients. Untreated patients have a median survival of 6 to 12 months and the median survival with chemotherapy is 12 to 18 months. Study objectives are the improvement of the disease free survival in patients receiving adjuvant chemotherapy after curative resection of liver metastases and the comparison of the safety profiles of the treatment groups. Principal investigator: **Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Pre- and post-operative chemotherapy with oxaliplatin 5-FU/FU versus surgery alone in resectable liver metastases from colorectal origin - Phase III Study (EORTC 40983)
There is few information about adjuvant therapy so far. That is why it is reasonable to treat with 5-FU/FA in combination with oxaliplatin as a meanwhile accepted treatment strategy in palliative intention, also in patients with primary respectable liver metastases. Subject of the study is a comparison of the treatment strategies in patients with resectable liver metastases with 48 hour infusional therapy with 5-FU/FA and oxaliplatin pre- and postoperatively and surgery alone. Primary study objective is a prolonged disease free survival (DFS) after pre- and postoperative chemotherapy. Principal investigator: **Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Internationale Kooperation / International Collaborations

Melanoma Group World Health Organization (WHO)

Internationale Studiengruppe, RP64174A

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Hohenberger
Aventis Pharma, Studie RP64174A
Laufzeit: Juli 2001-Juli 2009
PM/SM: 2002: 40.000 € 2003: 40.000 €

2. Therapieorientierte onkologische Grundlagenforschung

Differentielle Genexpression zwischen kolorektalen Karzinomen der Stadien UICC I, II vs. III
Da eine lymphogene Metastasierung zum Zeitpunkt der Operation nur in ca. 50% aller resektablen Karzinome vorliegt wäre, basierend auf zuverlässigen prognostischen Indikatoren, eine limitierte Therapie denkbar. Mittels Genexpressionsanalysen sollen dazu molekulare Unterschiede zwischen Karzinomen der UICC-Stadien I, II und III erfasst werden. Es wurden Genexpressionsprofile unter Verwendung von GeneChips (Affymetrix) erstellt. Aus 22.589 untersuchten Genen wurde die Prädiktion für eine lympatische Metastasierung berechnet. Eine unterschiedliche Genexpression lymphatisch metastasierter und nicht metastasierter kolorektaler Karzinome ist aufgrund der vorliegenden Daten sehr wahrscheinlich und der prädiktive Wert muß weiter evaluiert werden. Projektleitung: **Dr. R. S. Croner, Dr. B. Reingruber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Neue Proteinmarker im Plasma von Patienten mit kolorektalem Karzinom zur präoperativen Detektion einer lymphatischen Metastasierung
Beim kolorektalen Karzinom existieren derzeit keine zuverlässigen präoperativen Marker zur Detektion einer lymphatischen Metastasierung. Aus diesem Grund wird im Rahmen der chirurgischen Therapie bei fast allen Karzinomen eine mesenteriale Lymphknotendissektion durchgeführt. Eine Lymphknotenmetastasierung liegt allerdings nur in ca. 50% aller Fälle zum Zeitpunkt der Operation vor. Bei ausgewählten Patienten wäre basierend auf zuverlässigen präoperativen Markern eine limitierte chirurgische Therapie denkbar. Mittels 2-D Gelelektrophoresen und massenspektrometrischer Analysen sollen prädiktive Proteine im Plasma von Patienten mit lymphatisch metastasierenden Karzinomen detektiert werden. Projektleitung: **Dr. R. S. Croner, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Experimentelle hypertherme isolierte Extremitätenperfusion (ILP)
Die Angioneogenese spielt eine zentrale Rolle in dem Wachstum von soliden Tumoren und in der Ausbildung von Fernmetastasen. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Hyperthermie auf das Tumorwachstum und die Angioneogenese in einem melanomtragenden Rattenmodell zu untersuchen. Dabei zeigte die ILP im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Wachstumsverzögerung der Tumore. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die alleinige chirurgische Manipulation wie beispielsweise eine Hautincision, zu einem vermehrten Tumorwachstum führt. Die extern applizierte Hyperthermie hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstum bzw. die Angioneogenese. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Dr. J. Pelz, Prof. Dr. J. Göhl.**

Tiermodell zur intraperitonealen hyperthermen Chemoperfusion (HIPEC) im Peritonealkarzinosenmodell der Ratte
Ziel dieser Arbeit war es, ein Tiermodell für die HIPEC zu etablieren und neben der Tumorresponse die technische Durchführbarkeit der HIPEC im Tiermodell zu erforschen. Wir haben ein neues Perfusionssystem für dieses Rattenmodell etabliert. Hierfür wurde das CC531 Coloncarcinom auf WAG Ratten implantiert und mittels HIPEC therapiert (Mitomycin C als Zytostatikum). 10 Tage nach der Tumorbeimpfung haben alle Tiere eine Peritonealkarzinose entwickelt. Die HIPEC konnte bei allen Tieren problemlos durchgeführt werden. Kein Tier verstarb und die Toxizität blieb im tolerablen Bereich. Im Gegensatz zu den Kontrollgruppen kam es nach der HIPEC zu einer deutlichen Wachstumsreduktion der Peritonealkarzinose. Aufgrund der guten Verträglichkeit für die Versuchstiere ist dieses Tiermodell gut geeignet, um eine Vielzahl von Fragestellung bezüglich der HIPEC zu erforschen. Die HIPEC scheint einen Überlebensvorteil in der Therapie der Peritonealkarzinose von kolorektalen Karzinomen zu haben. Derzeit werden Studien zur Etablierung neuer Zytostatika bei HIPEC durchgeführt. Projektleiter: **Dr. J. Pelz, Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. P. Klein.**

Immuntoleranz und Tumorimmunologie
Wenn die verschiedenen tumorinduzierten Toleranzformen verstanden und gezielt gesteuert werden können, haben Immuntherapien, die auf zytokintransfizierten Tumorzellen, Transfektionen von Tumoren mit costimulierenden Molekülen, Peptidvakzinationen mit gepulsten antigenpräsentierenden Zellen (APC) oder auf Antikörpertherapien zur Aktivierung des Immunsystems basieren Aussicht auf Erfolg. Zur Untersuchung der Toleranzinduktion durch maligne Tumoren wurde ein Tiermodell etabliert, mit dem gezielt eine Tumorabstoßung oder ein Tumorwachstum hervorgerufen werden kann. Gleichzeit können in diesem Modell die verschiedenen Immunantworten bei einer Tumorantwort induziert und ex vivo untersucht werden. Wir konnten zeigen, dass eine Th2 Immunantwort eine Tumorabstoßung verhinderte. Neben den CTLs als Vertretern des erworbenen Immunsystems spielten auch die NKT-Zellen, die das angeborene Immunsystem repräsentieren, eine wichtige Rolle. Schwerpunktmäßig werden weitere Untersuchungen zur Induktion von Toleranz in der Tumorimmunologie unter Berücksichtigung von co-stimulierenden Molekülen und Untersuchungen zur Pathogenese und Modulation der Anergie von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) in der Tumorimmunologie unter Berücksichtigung von unterschiedlichen antigenpräsentierenden Zellen (APC) durchgeführt. Projektleiter: **Dr. C. Stremmel.**

Phänotypische Charakterisierung kolorektaler und anderer gastrointestinalen Karzinome und Detektion neuer diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Tumormarker
Die Studie wird im Rahmen eines Netzwerks durchgeführt. Anhand von Gewebeproben (Tumor- und Normalgewebe) sollen neue diagnostische, prognostische und therapeutische Marker für Karzinome erforscht werden. Hierzu werden die Tumor- und Normalgewebeproben zunächst auf Proteinebene mittels 2D-Page-Technik (2-dimensionale Gelelektrophorese) auf mögliche Tumormarker hin untersucht. Potentielle Marker sollen mittels Produktion monoklonaler Antikörper im Patientenserum und im Stuhl evaluiert werden. Die Gewebeproben sollen mittels RNA-Chip-Technologie auch auf unterschiedliche Genexpressionen von Tumor- und Normalgewebe hin analysiert werden. Ziel dabei ist die Lokalisation von über- oder auch unterexprimierten Genen. Die Ergebnisse der Genomuntersuchungen sollen mit denen auf Proteinebene korreliert werden. Voraussetzung dafür ist der Aufbau einer Gewebebank. Bisher sind Gewebeproben von über 400 Patienten in diese Tumorbank integriert. Projektleiter: **Prof. Dr. W. Hohenberger**. Wissenschaftliche Mitarbeiter: **Dr. T. Förtsch, Dr. R. Siebenhaar.**

Isolierung und funktionelle Charakterisierung Entzündungs-assoziierter Angiogenesehemmer für den Einsatz in der Tumortherapie
Die Hemmung der Gefäßversorgung (Angiogenese) bietet einen Ansatz für die Tumortherapie. Die Heterogenität der gefäßauskleidenden Zellen, der Endothelzellen, steht jedoch bisher dem klinischen Erfolg anti-angiogener Therapieansätze entgegen. Angiogenese spielt ebenso eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktionen. Neben der Aktivierung der Angiogenese werden bei Entzündungen auch hoch-wirksame Abschaltmechanismen der Angiogenese beobachtet. Interessant ist, dass die Regulation der Endothelzellaktivität in unterschiedlichen Entzündungsprozessen weitgehend einheitlich verläuft. Es ist daher zu erwarten, dass die Hemmstoffe der Angiogenese bei Entzündungsreaktionen, ungeachtet der endothelialen Heterogenität, ein sehr hohes Potenzial für den Einsatz in der Tumortherapie haben könnten. Es gelang mit der großen GTPase Guanylat-Bindungsprotein-1 (GBP-1), einen der wichtigsten Hemmstoffe der Angiogenese in Entzündungsreaktionen zu identifizieren. Strukturfunktionsanalysen und die Entwicklung von Verfahren für den klinischen Einsatz von GBP-1 stehen im Vordergrund laufender Untersuchungen. Projektleiter: **Prof. Dr. M. Stürzl.**

Basic Research into Therapeutic Oncology

Different gene expression of colorectal carcinomas stage UICC I, II vs. III
Since lymphogenic metastases are present in only 50 % of cases, information on the tumor's biological behaviour derived from microarray analysis may support limited resections in colorectal carcinomas. From samples of patients in stage UICC I, II and stage UICC III gene expression profiles were generated using the GeneChip technology (Affymetrix). A prediction rate for lymphatic metastasis was calculated on the primary tumor´s biopsy. Gene expression profiling may serve as a prognostic tool for therapeutic planning in colorectal cancer. Prospective evaluation of candidate genes will be necessary before putting this new technology into routine practice. Principal investigators: **Dr. R. S. Croner, Dr. B. Reingruber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

New protein markers in plasma of patients with lymphatic metastasis in colorectal cancer
Clinical decisions on the therapeutic algorithm and extent of resectional treatment in colorectal carcinoma are presently based on imaging and on conventional histopathological features. Distinct early cancers have been defined which are amenable to limited resection. Yet the vast majority of patients will still receive extensive lymph node dissection determining the extent of the bowel resection. In fact, only half of these patients will subsequently have lymph node metastases proven by histopathological examination. With the availability of diagnostic tools which could safely distinguish between certain tumour categories and which could predict the nodal status more precisely, the number of cases amenable for a limited resection could be increased. For this reason we performed proteomic analysis in plasma of patients with stage UICC III and stage UICC I, II by 2D-Gel electrophoresis and mass spectrometry with the aim to

detect specific markers for lymphatic metastasis. Principal investigators: **Dr. R. S. Croner, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Experimental hyperthermic isolated limb perfusion (ILP)
Angioneogenesis has been recognized for many years to play a central role in the growth of primary tumors and the formation of metastases in general. The aim of this experimental study was to determine the effect of mild hyperthermia on tumor response and angioneogenesis in an isolated limb perfusion model with a human melanoma xenograft in rats. ILP showed a significant slowing of tumor growth in comparison with the control group. This was also confirmed by the immunohistochemical investigations that showed a reduction in the expression of relevant markers of the vascular endothelium. It could be shown that even a surgical manipulation such as a skin incision promotes tumor growth. External hyperthermia of 41.5 °C tissue temperature has no impact on tumor growth and angioneo-genesis in vivo. Principal investigators: **Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Dr. J. Pelz, Prof. Dr. J. Göhl.**

A rat model of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis
The purpose of this study was to devise a system which can be used routinely for HIPEC of peritoneal carcinomatosis in tumour bearing rats. We used a new peritoneal perfusion system in rats. For this purpose the CC531 colon carcinoma, implanted intraperitoneal in Wag/Rija rats was treated by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin c (MMC).10 days after inoculation of tumour cells, 100 % of rats develop small tumour nodules on peritoneal surfaces. No postoperative deaths were reported. No severe locoregional or systemic toxity was observed. All control animals developed massive intraperitoneal tumour growth. Tumour load was significantly lower after HIPEC than in in control groups. The model offers the possibility to study the mechanism of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and new drugs in this therapy. The combination of hyperthermia with MMC resulted in an increased tumouricidal effect in this animal model. A similar study to evaluate new cytostatic drugs is under way. Principal investigators: **Dr. J. Pelz, Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. P. Klein.**

Tolerance and tumor immunology
Immunotherapies based on gene-modified tumor cells, peptide-pulsed antigen presenting cells (APC) or antibody therapies to activate immune cells have a fairly reasonable chance to be successful if tumour – induced immunological tolerance can be understood and therapeutically modified.The main research field of the group is the induction of tolerance by tumors. For that reason 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 the role of co-stimulatory cells in the induction of tolerance in tumor immunology and the role of antigen presenting cells (APC) in the induction of anery of CTLs and the regulation of the anergy of CTLs. Principal investigator: **Dr. C. Stremmel.**

Phenotypic Characterisation of colorectal and other gastrointestinal Carcinomas and Detection of new diagnostic, prognostic and therapeutic tumormakers
The study is performed within a network. Aim of the study is to find new diagnostic, prognostic and therapeutic tumormarkers for gastrointestinal carcinomas. In order to find possible tumormarkers tumor- and normal mucosa samples are examined with 2D-Gel-Electrophoresis on protein level and also on genomics level. Potential markers, after identification and production of specific, monoclonal antibodies, should be evaluated in patients serum and stool. At last results of genomic and protein analysis will be correlated. The most important requirement to perform the study is to build up a big tissue bank, which consists of tumor tissue, normal mucosa tissue and blood-/stool samples. At the moment the tissue bank consists of tissue of over 400 patients. Principal investigator: **Prof. Dr. W. Hohenberger.** Scientific Staff: **Dr. T. Förtsch, Dr. R. Siebenhaar.**

Isolation and functional characterization of inflammation-associated inhibitors of angiogenesis for cancer therapy
The inhibition of angiogenesis offers a powerful perspective for the treatment of cancer. However, as yet, the heterogeneity of endothelial cells in the body counteracts the successful clinical application of anti-angiogenic cancer therapy. Angiogenesis is also an important parameter of inflammation. During inflammation not only the activation of angiogenesis but also the inhibition of angiogenesis occurs in a temporally and spatially coordinated manner. Of note, the regulation of endothelial cell activity is almost uniform in different inflammatory processes. This suggests that inflammation associated inhibitors of angiogenesis may overcome endothelial cell heterogeneity if used for the anti-angiogenic therapy of cancer. We identified the large GTPase guanylate binding protein-1 (GBP-1) as the key inhibitor of angiogenesis in inflammation. Currently we are investigating the structure-function relationship of GBP-1 and we are developing novel approaches for the use of GBP-1 in anti-angiogenic treatment of cancer. Principal investigator: **Prof. Dr. M. Stürzl.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Vijay K. Kuchroo, D.V.M., Ph.D., Associate Professor, Center for Neurologic Diseases, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Edward A. Greenfield, Ph.D., Department of Adult Oncology, Dana-Faber Cancer Institute, Boston, MA, USA.

Department of Pathology, University Hospital Maastricht, Niederlande

McGill University AIDS Centre, Lady Davis Institute – Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Kanada

Universitätshautklinik Wien, Österreich

Austrianova GmbH, Wien, Österreich

Centro di Biotecnologie Avanzate, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italien

Tulane University Health Service Center, Department of Microbiology and Immunology, New Orleans, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. R. Croner, Dr. B. Reingruber, Prof. Dr. W. Hohenberger
BMBF, Optimierungsfond Nationales Genomforschungsnetz (NGFN), Differentielle Genexpression
Laufzeit: 05/2001-05/2004
PM/SM: 2002: 107.807 € 2003: 99.322 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. R. Croner, Prof. Dr. W. Hohenberger
BMBF, Optimierungsfond Nationales Genomforschungsnetz (NGFN), Proteinmarker
Laufzeit:06/2002 - 06/2004
PM/SM: 2002: 19.000 € 2003: 45.327 €

Projektleiter / Principal Iinvestigators: Dr. J. Pelz, Priv.-Doz. Dr. T. Meyer, Prof. Dr. P. Klein
ELAN, Tiermodell zur intraperitonealen hyperthermen Chemoperfusion (HIPEC) im Peritonealkarzinosenmodell der Ratte
Laufzeit: 2003 -2004
PM/SM: 2003: 2.402 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. C. Stremmel
DFG ,FKZ: STR-544/2-1, „Untersuchungen zur Induktion von Anergie und Toleranz in der Tumorimmunologie in vitro und in vivo, um neue Vakzinationsstrategien in einem multimodalen Therpiekonzept zu entwickeln."
Laufzeit: 2000 - 2002
PM/SM: 2002: 36.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Hohenberger
Europroteome AG, Hennigsdorf/Berlin, „Phänotypische Charakterisierung kolorektaler Karzinome"
Laufzeit: Seit 1996 (with discontinuation) bis März 2005
PM/SM: 2002: 24.475 € 2003: 30.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Stürzl
Industrieförderung, AUSTRIANOVA GmbH „Gentherapeutische Ansätze für eine GBP-1 vermittelte anti-angiogene Tumortherapie
Laufzeit: 2003-2007
PM/SM: 2003: 16.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lubeseder-Martellato C, Guenzi E, Jorg A, Topolt K, Naschberger E, Kremmer E, Zietz C, Tschachler E, Hutzler P, Schwemmle M, Matzen K, Grimm, T, Ensoli B, Sturzl M (2002) Guanylate-binding protein-1 expression is selectively induced by inflammatory cytokines and is an activation marker of endothelial cells during inflammatory diseases. Am J Pathol 161: 1749-1759

Guenzi E, Töpolt K, Lubeseder-Martellato C, Jörg A, Naschberger E, Benelli R, Stürzl A +M, Naschberger E, Töpolt K, Lubeseder-Martellato C (2003) Das Guanylat-Bindungsprotein-1: ein neuer Marker und Regulator der Gefäßaktivierung. Bioforum 3: 122-124

Stürzl M (2003) The guanylate binding protein-1 GTPase controls the invasive and angiogenic capability of endothelial cells through inhibition of MMP-1 expression. EMBO J 22: 3772-3782

3. Perioperative Immunfunktion

Beziehung von Serum-Mannose-Bindendem Lektin (MBL) und postoperativen Infektionen

Das Mannose-Bindende Lektin (MBL) ist ein zentraler Bestandteil des angeborenen Immunsystems. Erniedrigte Serum-MBL Spiegel korrelieren mit einer höheren Anfälligkeit für Pneumo- und Meningokokkeninfektionen, Hepatitis B und Atherosklerose. Von 156 Patienten, die sich elektiven Resektionen bei gastrointestinalen Karzinomen unterzogen, wurden präoperativ und am 1.-3. postoperativen Tag Serumproben entnommen und mittels ELISA auf MBL untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen prä- und postoperativem MBL-Spiegel (p=0,62). Zehn Patienten entwickelten eine postoperative Infektion. Diese Patienten hatten sowohl prä- als auch postoperativ signifikant niedrigere MBL Spiegel. Im Vergleich dazu zeigte Präkalzitonin weder prä- noch postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Projektleitung: **Dr. M. Siassi, Priv.-Doz. Dr. biol. hum. J. Riese.**

Sepsis

Die Regulation und Störung der Immunantwort des humanen Peritoneums bei der Peritonitis stellten den Schwerpunkt der Arbeitsgruppe Sepsis dar. Mit Hilfe eines der Situation in vivo nahekommendes Zellkultur-Modell des intakten humanen Peritoneums, das in den einzelnen Untersuchungsschritten durch Messungen in vivo verifiziert wurde, sollte 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 wurde die Expression von Zytokinen und Chemokinen wie IL-6, TNFa, MCP-1 und MIP-1a (Protein- und mRNA-level). Die lokale Konzentration der Zytokine am humanen Peritoneum wurde mit Hilfe der Mikrodialyse bestimmt. Von besonderem Interesse war 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 (in-situ-hybridisierung). Dabei wurde das Peritoneum als ein immunologisches Kompartiment betrachtet, das mit der systemischen Immunreaktion interferiert. Projektleiter: **Prof. Dr. W. Haupt, Dr. hum. biol. J. Riese.**

Zusammenhang des TNFß Gen-Polymorphismus mit Komplikationen nach großen abdominalchirurgischen Operationen

In der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen dem NcoI-Polymorphismus des TNFß 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 erkenen 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, Prof. Dr. W. Haupt.**

Perioperative Immune-Function

Association of decreased serum mannan-binding lectin with postoperative infections

Mannose-Binding Lectin (MBL) is a central part of the innate immune system. Decreased MBL serum levels predispose patients to infections. Basal and postoperative (day 1-3 post surgery) serum samples were obtained prospectively from 156 patients who underwent major elective gastrointestinal surgery. There was no significant difference in serum-MBL between pre- and postoperative samples (p=0,62) in contrast to Procalcitonin (PCT) as a typical acute phase protein. Nevertheless, patients, who developed postoperative infections showed significantly lower pre- and postoperative MBL-levels than the ones who did not (p=0,013 and p=0,005, respectively). In contrast, there was no significant difference in preoperative PCT levels between the two groups (p=0,56). Principal investigators: **Dr. M. Siassi, Priv.-Doz. Dr. biol. hum. J. Riese.**

Sepsis

The Sepsis-group investigated altered immune-reactions of the peritoneum in patients with peritonitis. For these investigations we had 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 were performed. Local Cytokine concentrations at the human peritoneum were measured by microdialysis. These investigations aimed to reveal cellular interactions in the peritoneum and steps of activation during inflammation to provide data for reasonable immunological interventions in the future. Using the mentioned culture-model and in –situ-hybridasation we analysed mRNA-expression and the site of production of cytokines and chemokines (IL-6, TNFa, MCP-1, MIP-1a, IL-6). Since we have shown that cytokine-production of the peritoneum is different to that of isolated mesothelial cells there was a focus 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: **Prof. Dr. W. Haupt, Dr. hum. biol. J. Riese.**

Relation of the TNFß gene polymorphism to postoperative complications following major abdominal surgery

The NcoI-polymorphism of the TNFß gene has been shown to be associated with the development and outcome of severe sepsis in trauma patients. We assess the distribution of the TNFß 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, Prof. Dr. W. Haupt.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese
BMBF, IZKF, Teilprojekt A 13
PM: 2002: 10.256 €
SM: 3.662 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese
Land Bayern, FAU Erlangen
Laufzeit: 1997 - 2002
PM: 2002: 16.498 €
SM: 5.890 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese
ELAN-Fonds
Laufzeit: 2000 – 2002
PM/SM: 2002: 15.306 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Riese J, Schoolmann S, Herrmann O, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W (2002) Effects of Abdominal Infections on Local and Systemic IL-6 and MCP-1 Production. Shock 17: 361-364

Riese J, Woerner K, Zimmermann P, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W (2003) Relation of a TNFß-Gene-Polymorphism with Complications After Major Abdominal Operations. Shock 19: 1-4

4. 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. Für die Untersuchungen wurden folgende Untersuchungstechniken etabliert: anorektale Manometrie, Sphinkter-EMG, intraoperative Stimulation vegetativer Nerven mit manometrischen und elektromyographischem Monitoring des analen Sphinkters. Projektleiter: **Prof. Dr. K. Matzel.**

Neuroprothetische Behandlung anorektaler Funktionsstörungen

Ein erheblicher Teil anorektaler Dysfunktionen beruht auf entweder nicht direkt rekonstruierbaren morphologischen Defekten oder auf Störungen deren Innervation. Es war 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. 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. 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 physilogic function in altered anatomy and thus develop individually adapted function preserving operative procedures. To achieve that, the following diagnostic tools were established: anorectal manometry, sphincter emg, intraoperative stimulation of autonomous nerves with manometric and electromyographic monitoring of sphincteric function. Principal investigator: **Prof. Dr. K. Matzel.**

Neuroprothetic treatment of anorectal dysfunction
A significant portion of anorectal dysfunction is caused by neurological disorders or defects no amenable for simple repair. 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 propective multicenter settings. Principal investigator: **Prof. Dr. 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. K. Matzel.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. C. Baeten, Academisch Ziekenhuis, Maastricht, Niederlande

Prof. Dr. J. Christiansen, Herlev Hospital,University of Copenhagen, Dänemark

Prof. Dr. M. Kamm, Prof. Dr. J. R. Nicholls, St. Marks Hospital, London, England

R. Madoff, MD, Prof. Dr. A. Mellgren, University of Minneapolis, Minnesota, USA

Dr. J. Rius, Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona, Spanien

Dozent Dr. H. Rosen, Donauhospital, SMZ Ost, Wien, Österreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. K. Matzel
Drittmittel der Industrie
PM/SM: 2002: 55.018 € 2003: 61.745 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Matzel KE, Stadelmaier U, Bittorf B, Hohenberger W (2002) Bilateral sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence after low anterior rectum resection. Int J Colorect Dis 17: 430-434

Wexner S, Baeten C, Bailey R, Bakka A, Belin B, Belliveau P, Berg E, Buie D, Burnstein M, Christiansen J, Coller J, Galandiuk S, Lange J, Madoff R, Matzel K, Pahlman L, Parc R, Reilly J, Seccia M, Thorson AG, Vernava AM (2002) Long term efficacy of dynamic graciloplasty for fecal incontinence. Dis Colon Rectum 45: 809-818

Bittorf B, Stadelmaier U, Merkel S, Hohenberger W, Matzel KE (2003) Does anastomotic leakage influence functional outcome after rectal resection for cancer. Langenbecks Arch 387: 406-10

Günther K, Braunrieder B, Bittorf B, Hohenberger W, Matzel KE (2003) Patients with familial adenomatous polypois experience better bowel function and quality of life after ileorectal anastomoisis than after ileoanal pouch. Colorectal Disease 5: 38-44

Matzel KE, Bittorf, Stadelmaier U, Hohenberger W (2003) Sacralnervstimulation in der Behandlung der Stuhlinkontinenz. Chirurg 74: 26-32

5. Computer-assistierte Chirurgie und Robotic

Rechnergestützte Endoskopie des Bauchraumes: Teilprojekt B6 des SFB 603 Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten
Nahezu 30% aller chirurgischen Operationen werden heutzutage in minimal-invasiver Technik durchgeführt. Den vielen Vorteilen dieser Methode stehen aber die Beeinträchtigung der Bildqualität des „live" aufgenommenen Videobildes und der 2-D-Blick in eine dunkle Körperhöhle gegenüber. Die Zielsetzung dieses Projekts gliedert sich in 3-D-Lichtfeld-Visualisierung, 3-D anatomische Modelle, Segmentierung von CT und MR und Bildverbesserung. Die Algorithmen der Bildverbesserung werden bei realen Operationen eingesetzt und evaluiert. Projektleitung: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Priv.-Doz. Dr. C. Schick** (Chirurgische Klinik), Prof. Dr.–Ing. H. Niemann (Lehrstuhl für Mustererkennung, Informatik 5), Prof. Dr. G. Greiner (Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Informatik 9).

Computer Assisted Surgery and Robotic

Computer aided endoscopy of the abdomen: subproject B6 of SFB 603 Model based analysis and visualization of complex scenes and sensor data
Almost 30% of all surgical interventions today are minimal-invasive operations. Despite many advantages there are two major challenges in terms of the impaired image quality and the 2-D-sight into the dark abdominal cavity. The current period contains the fields: 3-D-lightfield-visualization, 3-D anatomic models, CT- and MR-data segmentation and image enhancement. The algorithms of image enhancement are used during real operations and will be evaluated by surgeons. Principal investigators: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Priv.-Doz. Dr. C. Schick** (Chirurgische Klinik), Prof. Dr.–Ing. H. Niemann (Lehrstuhl für Mustererkennung, Informatik 5), Prof. Dr. G Greiner (Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Informatik 9).

Internationale Kooperationen / International Collaborations
Intuitive Surgical and Computer Motion, Sunnyvale, Calif., USA

Finanzierung / Funding
Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Hohenberger, Priv-Doz. Dr. Ch. Schick
DFG, SFB 603, Teilprojekt B6: „Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten"
Laufzeit: 2001-2006
PM/SM: 2002: 26.423 € 2003: 27.092 €

6. Perioperative Ernährung

Ernährungsmonitoring durch Serumproteine und bioelektrische Impedanzanalyse bei Patienten mit Resektionen im Bereich des Gastrointestinaltrakts
Mangelernährung ist eine der häufigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität und soll bei 20-60% aller Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme bestehen. Die Erfassung des Ernährungszustandes von 148 konsekutiven Patienten mit Malignomen bzw. chronisch entzündlicher Darmerkrankung erfolgte mit den etablierten Methoden Serummonitoring und Bioimpedanzanalyse. Die Inzidenz der Mangelernährung in unserem Patientengut lag mit 6% deutlich unter den zu erwartenden Werten. Die Bioimpedanzanalyse konnte den komplexen metabolischen Veränderungen der perioperativen Patienten nicht gerecht werden und erweist sich als ungeeignet. In den Serumproteinverlaufsanalysen von Präalbumin, Albumin, Transferrin und Retinol-bindendem Protein zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit Komplikationsrate und Hospitalisierungsdauer. Projektleitung: **Dr. T. Horbach.**

Reduktion nosokomialer Infektionen durch Blockierung der intestinalen Adhärenz pathogener Keime durch saure Oligosaccharide
Die Fehlbesiedlung der oberen Dünndarmabschnitte mit fakultativ pathogenen Keimen bzw. die Kontamination tieferer Darmabschnitte mit hohen Keimzahlen in Kombination mit postoperativer Reduktion der Darmmotilität und Minderperfusion des Darms führt zur Permeabilitätsstörung der intestinalen Membranen. Immunonutrition im Sinne einer Supplementierung von membranstabilisierenden Substanzen (z.B. Glutamin, Arginin, Omega-3-Fettsäuren) befindet sich in wissenschaftlicher Diskussion. Es wurde der in-vitro- Nachweis geführt, dass durch Zugabe von sauren Oligosacchariden zur Sondennahrung die Adhärenz pathogener Mikroorganismen an der Darmschleimhaut kompetitiv blockiert werden kann. Eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie testet konventionelle Sondennahrung gegen um mit Oligosacchariden angereicherte Nahrung im postoperativen Verlauf. Projektleitung: **Dr. T. Horbach** (Chirurgische Klinik), Prof. Dr. P. Guggenbichler (Klinik für Kinder und Jugendliche).

Perioperative Nutrition

Assessment of nutritional status in patients undergoing upper gastrointestinal tract surgery by monitoring of serum protein levels and bioimpedance analysis
Malnutrition is a frequent cause of mortality and morbidity. In international studies 20-60% of all hospitalized patients are malnurished. Monitoring of nutritional status was performed using the established techniques of serum protein level monitoring and bioimpedance analysis. The incidence of malnutrition was 6% in our patients, much lower than we expected reviewing literature. Bioimpedance analysis did not proof its prognostic value for perioperative patients. The serum protein level analysis of prealbumin, albumin, transferrin and retinol-binding protein showed significant correlation to incidence of complications and length of hospital stay. Principal investigator: **Dr. T. Horbach.**

Reduction of nosocomial infections due to blocking of intestinal adherence of enteropathogenic microorganisms by acidic oligosaccharides
Gastrointestinal overgrowth with pathogenic bacteria in combination with postoperative reduced bowel motility and reduction of bowel perfusion compromise the integrity of intestinal barriers. Supplementation of substances as glutamine, arginine or omega-3-fatty-acids (immunonutrition) for maintenance of the gut mucosal barrier structure and function is still under investigation. In close collaboration with Klinik für Kinder und Jugendliche we could demonstrate by in-vitro studies that adherence of pathogenic microorganisms to intestinal surfaces may be blocked by acidic oligosaccarides administered with the regular enteral nutrition (EN). A prospective randomized double-blind study evaluates standard EN versus EN with oligosaccharides added. Principal investigator: **Dr. T. Horbach** (Chirurgische Klinik), Prof. Dr. P. Guggenbichler (Klinik für Kinder und Jugendliche).

Finanzierung / Funding
Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Horbach
Fa.Dade Behring, Marburg
PM/SM: 2002: 7.741 € 2003: 10.353 €
Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Horbach
Pfrimmer-Nutricia, Südzucker AG, Ochsenfurt
PM/SM: 2002: 51.768 € 2003: 31.391 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications
Kastner U, Glasl S, Follrich B, Guggenbichler JP, Jurenitsch J (2002) Acid oligosaccharides as the active principle of aequeous carrot extracts for prevention and therapy of gastrointestinal infection. WMS 152: 379-81

7. Transplantationsmedizin

Experimentelle Lebertransplantation

Nach Lebertransplantation tritt in 20% ein Diabetes mellitus, in mehr als 50% ein atherogenes Lipidprofil und arterielle Hypertonie sowie Osteoporose auf, die zu einer 2.5-fach höheren Mortalität bei Herzerkrankungen und bei der Hälfte der Patienten zu Spontanfrakturen führt. Wir untersuchten deshalb im Inzuchtrattenmodell, b die Transplantation per se durch die Denervation der Leber den Stoffwechsel beeinträchtigt. 9 Monate nach orthotoper Lebertransplantation, bzw. Laparotomie bei den Kontrolltieren, war der anhand oraler Glukosetoleranztests sowie euglykämischer-hyperinsulinämischer Klammer untersuchte Glukosehaushalt bei beiden Gruppen gleich. Ein Hypertonus trat ebenfalls nicht auf. Jedoch hatten die transplantierten Tiere ein atherogenes Lipidprofil aufgrund eines um 30% höheren LDL-Cholesterinspiegels im Blut, sowie eine 20% niedrigere Bruchfestigkeit des Femurknochens bei einer Abnahme der in der peripheren quantitativen Computertomographie nachgewiesenen Knochendichte um 6%. Demnach erhöht die Durchtrennung der Lebernerven bei der Transplantation bereits allein das Atherosklerose- und Frakturrisiko. Geplant ist die immunhistochemische Untersuchung der Gefäße auf atherosklerotische Veränderungen. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. H. Kissler.**

Folgen der portalen Arterialisierung (PVA) nach Lebertransplantation

Ziel der Arbeiten war es, die Folgen der portalen Arterialisierung die Morphologie, Funktion und das Regenerationsverhalten der Leber nach Resektion oder Transplantation zu untersuchen. Es wurde ein Tiermodell am Schwein und an der Inzuchtratte entwickelt. Der klinische Verlauf nach PVA war enttäuschend. Die PVA im Schweinemodel führte bei vergleichbarer Funktion zu einer signifikant schnelleren Regeneration der resezierten Leber aber auch zu einer perizentralen Fibrose. Im Rattenlebermodell zeigte sich eine signifikante Zunahme des extrazellulären Kollagens und ein um das 5-6 fach erhöhter Level der mRNA für Prokollagen I. Die picro sirius Färbung konnte eine ausgeprägte periportale Fibrose nach Arterialisierung ohne Reduktion des Blutflusses darstellen. Wurde eine Reduktion der portalen Blutflusses durchgeführt, konnte die negativen Folgen der portalen Arterialisierung weitgehend vermieden werden. Als ein positiver Effekt der PVA ist eine gesteigerte Regenerationsfähigkeit der Leber zu erkennen. Die neu entwickelten Tiermodelle der PVA mit unterschiedlichen Blutflussraten können als valides Modell für die Induktion einer Leberfibrose oder der Leberregeneration verwendet werden. Projektleiter: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. V. Müller.**

Nebenwirkungen der Immuntherapie bei Lebertransplantat Empfängern

Im Rahmen einer klinischen Untersuchungsreihe von einem Kollektiv von 250 Lebertransplantierter Patienten wurden die Nebenwirkungsprofile der Immunsuppressiva auf die Fett-Glukose und Knochenstoffwechsel untersucht. Um die Nebenwirkungen von Cyclosporin A und Tacrolimus am einzelnen Patienten zu untersuchen wurden entsprechend den bestehenden Nebenwirkung die Substanz gewechselt. Ein Anstieg des BMD konnte bei männlichen Transplantatempfängern festgestellt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Immunsupperssiva auf den Fett – Glukose Stoffwechsel. Es kam zu keine Abstoßungsreaktion der Organe, so dass im Einzelfall ein Therapieversuch durch den Wechsel der Immunsuppression vertretbar ist. Projektleiter: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. V. Müller.**

Transplantation

Experimental Liver Transplantation

After liver transplantation 20% of the patients become diabetic, and more than 50% have an atherogenic lipid profile, arterial hypertension, and osteoporosis. Thus, the mortality rate of cardiac disease is 2.5-times higher and up to half the patients have spontaneous fractures. In an inbred rat model we investigated the metabolic consequences of liver transplantation, i.e. hepatic denervation,thus avoiding interference with previous liver disease and immunosuppression. Nine months after orthotopic liver transplantation or sham-laparotomy, both groups had similar glucose homeostasis as evidenced from glucose tolerance tests and euglycemic hyperinsulinemic clamp studies. The blood pressure remained also normal after transplantation. However, the transplanted animals had clearly an atherogenic lipid profile, which can be concluded from a 30% higher LDL-cholesterol serum level. They also needed a 20% lower energy to fracture their femur as the density, measured by peripheral quantitative CT, decreased by 6%. Thus, we conclude that liver transplantation per se increases the risk for atherosclerosis and osteoporosis. We plan to do immunohistochemical studies of the vessels to investigate atherosclerosis development after liver transplantation in detail. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. H. Kissler.**

Effects of portal vein arterialisation after liver transplantation

We investigated the effects of regulating the blood flow in the arterialized portal vein on function, morphology and the regenerative behaviour of the liver. Animal models in the pig

and in the rat were developed. In none of the groups undergoing PVA liver function was reduced. The regeneration capacity was comparable with that of the control. PVA without flow reduction, however, was followed by a significant increase in extracellular collagen. Following reduction of the portal blood flow these effects were significantly less pronounced. On the basis of the present findings, it may be concluded that the negative effects of "overarterialisation" can be largely avoided by reducing portal blood flow. This implies that permanent PVA in auxiliary and orthotopic liver transplantation should be done only in conjunction with a down regulation of portal flow. Principal investigators: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. V. Müller.**

Side effects of immunsuppressive therapy to liver transplant recipients

The side effects of cyclosporin A and tacrolimus in a clinical study of 250 liver transplant patients on bone mineral density, hypertension, hyperlipidemia and nephrotoxicity have not been evaluated. The effects of conversion from cyclosporin A to tacrolimus was investigated. A increase in the BMD was seen in male liver transplantat recipients after converting from cyclosporine A to tacrolimus. Conversion from Cyclosporin to tacrolimus had no beneficial effect on the atherogenic lipid profile of long-term liver transplant survivors. Principal investigators: **Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. V. Müller.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. V. Müller
ELAN-Fonds
PM/SM: 2002: 22.508 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Hohenberger, Dr. V. Müller
Industriemittel
PM/SM: 2002: 7.286 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kissler HJ, Erben RG, Hennig R, Gepp H, Stahr R, Hohenberger W, Schwille PO (2002) Regional bone loss after orthotopic liver transplantation in inbred rats: the role of hepatic denervation.Calcif Tissue Int 71: 193-202

Ott R, Böhner K, Müller S, Aigner T, Bussenius-Kammerer M, Yedibela S, Kissler H, Hohenberger W, Reck T, Müller V (2003) Outcome of patients with pre-existing portal vein thrombosis undergoing arterialization of the portal vein during liver transplantation. Transpl Int 16: 15-20

Ott R, Schuppan D, Tannapfel A, Wittekind C, Erhardt W, Henke J, Kilic N, Köckerling F, Reck T, Hohenberger W, Müller V (2003) Portal vein arterialisation as a technical option in liver transplantation: impact on function, regeneration, and morphology of the liver following hemihepatectomy in pigs. Liver Int 23: 54-62

Ott R, Bussenius-Kammerer M, Koch CA, Yedibela S, Kissler H, Hohenberger W, Muller V (2003) Does conversion of immunosuppressiv monotherapy from cyclosporin A to tacrolimus improvebone mineral density in long-term stable liver transplant recipiens? Transplant Proc 35: 3032-3034

8. Chirurgische Behandlung der Hyperhidrosis

Veränderungen der kardiovaskulären autonomen Funktion nach chirurgischer Sympathikusblockade

Die thorakale Sympathikusblockade ist eine verbreitete Behandlungsform der palmaren Hyperhidrose. Da die sympathischen Nerven auch an der kardialen Regulation beteiligt sind, ist der Einfluss der thorakalen Sympathikusblockade auf die autonome Innervation klinisch relevant. Während die Veränderungen der Herzschlagrate mittels Indizes der autonomen Modulation nicht-invasiv untersucht werden können, lässt sich die Morphologie der sympathischen kardialen Innervation mittels [123I]-Metaiodobenzylguanidine-Single Photon Emissions- Computertomographie (MIBG-SPECT) quantifizieren. Da MIBG in den Nervenenden akkumuliert, kann die globale und regionale Verteilung der kardialen sympathischen Innervation und Denervation abgeschätzt werden. In dieser prospektiven Studie untersuchen wir, ob die Morphologie der sympathischen Innervation des Herzens nach chirurgischer Sympathikusblockade verändert ist. Projektleitung: **Priv.-Doz. Dr. C. Schick.**

Nebenwirkungen der endoskopisch transthorakalen Sympathektomie zur Behandlung der primären Hyperhidrose

Die Endoskopische transthorakale Sympathektomie (ETS) ist ein Standardverfahren bei therapierefraktärer Hyperhidrosis. Als wichtigste Nebenwirkung tritt bei den Patienten postoperativ ein kompensatorisches Schwitzen (CS) auf, welches bislang in seiner Ausprägung und Intensität nicht vorhersagbar ist. In einer prospektiven Studie untersuchen wir den prädiktiven Wert der quantitativen Sudometrie verschiedener Körperregionen als Marker für ein postoperativ zu erwartendes CS. Erste Ergebnisse zeigen, dass die quantitative Sudometrie ein für die Qualitätssicherung einer ETS geeignetes Verfahren darstellt und präoperativ erhöhte Werte trunkal ein erhöhtes CS erwarten lassen. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. C. Schick.**

Surgical Treatment of Hyperhidrosis

Changes in cardiovascular autonomic function after surgical sympathetic block

Thoracic sympathetic block is widely used in the surgical treatment of palmar hyperhydrosis. Since the sympathetic nerves also regulate heart rate and blood pressure, it is of major clinical interest to also assess the effect of thoracic sympathetic block on cardiac autonomic innervation. Whereas analysis of heart rate variability can be assessed non-invasively, providing indices of functional autonomic modulation, the morphology of sympathetic cardiac innervation can be quantified by means of [123I] metaiodobenzylguanidine-single photon emission computed tomography (MIBG-SPECT). Since MIBG accumulates in the myocardial sympathetic nerve terminals, global and regional distribution of cardiac sympathetic innervation and denervation can be

assessed. Therefore, we performed this prospective study to determine whether the morphology of sympathetic cardiac innervation is impaired in patients after surgical sympathetic block. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. C. Schick.**

Side effects of endoscopic transthoracic sympathectomy as a treatment for primary hyperhidrosis
Endoscopic transthoracal sympathectomy (ETS) is a standard treatment for primary hyperhidrosis. As an important side effect compensatory sweating (CS) occurs in patients post ETS which is not predictable. In a prospective study we investigate preoperative quantitative sudometry as a marker for CS expected after ETS. Preliminary data show that quantitative sudometrie 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: **Priv.-Doz. Dr. C. Schick.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fronek KS, Schmelz M, Krüger S, Hohenberger W, Schick CH (2003) Effects of gender and level of surgical sympathetic block on vasoconstrictor function. Clin Auton Res13: I74-I78

Krüger S, Fronek KS, Schmelz M, Horbach T, Hohenberger W, Schick CH (2003) Differential effects of surgical sympathetic block at the T2 and T4 level on vasoconstrictor function. Clin Auton Res 13: I79-I82

Schick CH, Fronek K, Held A, Birklein F, Hohenberger W, Schmelz M (2003) Differential effects of surgical sympathetic block on sudomotor and vasoconstrictor function. Neurology 60: 1770-6

Schick CH, Horbach T. Sequelae of endoscopic sympathetic block (2003) Clin Auton Res 13: I36-I39

9. Telemedizin

IP-basierte Telemedizin
Nach Ablauf des ATM-basierten Gigabit-Testbed Süd Teilprojektes, das zunächst auch in der Folgezeit noch verfügbar war, wurden zunehmend auch Übertragungswege via IP genutzt. Dem Nachteil der geringeren Qualität steht der eindeutige Vorteil der ubiquitären Verfügbarkeit gegenüber. So wurden Arbeitskreissitzungen, Vorträge und Live-Operationen auf diesem Weg abgewickelt und deren Qualität, Verzögerungszeit und Zuverlässigkeit evaluiert. Projektleiter: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

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: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Telemedizin zur Aus- und Weiterbildung und Patienteninformation
Die 2000 begonnene Kooperation mit der Med-World AG und deren Homepage www.blick-in-den-op.de wurde weiter gepflegt und um Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Medien erweitert. Die seit Dezember 2000 gezeigten Operationen (Herzklappenoperation mit begleitendem Chat, ETS-Operation (endoskopische transthorakale Sympathektomie) und die 100ste Lebendnierentransplantation aus dem Katharinen-Hospital Stuttgart) wurden im Juli 2002 durch eine gefäßchirurgische Operation (Anlage Dialyseshunt) erweitert und seither von mehr als 8,5 Millionen Interessenten gesehen. Im Frühjahr 2003 wurde ein Film rund um Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens erstellt. Projektleiter: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Drahtlose Telemedizin
In Einzelprojekten wurden Übertragungen über GSM, GPRS sowie UMTS realisiert und evaluiert (Tele-Konsil, Tele-Visite). Des weiteren fanden Pilotprojekte auf Basis der drahtlosen IP-Technik (802.11b, 802.11g) mit Nutzung verschiedener Bandbreiten statt. Projektleiter: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Telemedicine

Telemedicine via IP
While the Gigabit-Testbed South was no longer available the telemedicine transmissions were performed by using video over IP. Whereas this technique shows less quality than ATM-based telemedicine the big advantage was the availability worldwide without any additional costs.Thus Presentations, working-group sessions and live-operations were transmitted and their latency, picture-quality and quality of service were evaluated. Principal investigators: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

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 teleconsultaions. CT-scans, MRT-scans and other information can be discussed online. Principal investigators: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Telemedicine for Education and Patient Information
Thee cooperation with Med World AG and "www.blick-in-den-op.de" was continued and completed with the Integration of the Society for Media in Surgery of the German Society of Surgeons. After an open-heart-procedure, an endoscopic transthoracic operation and the "remote-streamed operation", the 100th kidney-transplantation in Catherine's Hospital, Stuttgart an operation in vascular surgery was transmitted in july 2002. Since December 200

when the first operation was transmitted more than 8.5 Mio Users had visited these operations. In 2003 a film about diagnostics and therapy of varicosis was created and published. Principal investigators: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Wireless Telemedicine-Applications

Transmissions based on GSM, GPRS and UMTS were performed and evaluated (Teleconsultation and Tele-house-call). Furthermore projects, based on wireless IP-technology (802.11b, 802.11g) were performed. Principal investigators: **Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Extended Grand Rounds, Stanford-University, USA

Prof. Kevin Kornegay, School of Electrical Engineering, Ithaca University, New York, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger
MEDITOS GmbH, Herzogenaurach
Laufzeit: seit 2001, kontinuierliche Evaluation
PM/SM: 2002: 12.000 € 2003: 12.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger
MEDITOS GmbH, Herzogenaurach
Laufzeit: seit 1999, kontinuierliche Evaluation
PM/SM: 2002: 15.000 € 2003: 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger
MEDITOS GmbH, Herzogenaurach
Laufzeit: seit 12/2000, kontinuierliche Evaluation
PM/SM: 2002: 10.000 € 2003: 10.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. K. Kornegay, Dr. H. Weber
Alexander-von-Humboldt-Stiftung, Bonn, CONNECT-Programm

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. H. Weber, Prof. Dr. W. Hohenberger
MEDITOS GmbH, Herzogenaurach
Laufzeit: 2002-2005
PM/SM: 2002: 10.000 € 2003: 10.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Weber H, Hohenberger W (2003) Telemedizin und Telepräsenz als Instrumente der Ausbildung und Qualitätssicherung in "Telemedizinführer Deutschland Ausgabe 2003" / Achim Jäckel (Hrsg.) - Ober Mörlen: Medizin Forum AG: Deutsches Medizin Forum: 187-189

Weber H, Hohenberger W, Delker-Wegener S, Feussner H, Clasbrummel B (2003) in "Telemedizinführer Deutschland Ausgabe 2003" / Achim Jäckel (Hrsg.) - Ober Mörlen: Medizin Forum AG: Deutsches Medizin Forum: 190-191

Weber H, Lang W, Feyrer R, Schick CH, Hohenberger W, Lang W (2003) Blick in den OP für Jedermann in "Telemedizinführer Deutschland Ausgabe 2003" / Achim Jäckel (Hrsg.) - Ober Mörlen: Medizin Forum AG: Deutsches Medizin Forum: 192-193

Weber H, Clasbrummel B, Feussner H (2003) Glossar zum Thema Telematik in der Onkologie. Onkologe 9: 52-70

11. Sonstige Forschungsprojekte

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie in Parallelgruppen zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alvimopan in einer Dosierung von 6,0mg und 12,0mg 2xtgl. bei der Behandlung des postoperativen Ileus bei chirurgischen Patienten

Alvimopan, ein neuer, peripher wirkender µ-Opioidrezeptorantagonist mit geringer und variabler systemischer Bioverfügbarkeit, hat bei Patienten nach großen abdominellen Operationen eine Verkürzung der Zeit bis zur Wiederherstellung einer physiologischen gastrointestinalen Funktion gezeigt. Die zentralanalgetische Wirkung der Opioide, die zur Kontrolle der postoperativen Schmerzen verabreicht wurden, wurde dabei nicht beeinflusst. Es erfolgen Untersuchungen der Wirksamkeit und Sicherheit von 6,0mg und 12,0 mg Alvimopan im Vergleich mit Placebo zur Behandlung des POI. Projektleiter Erlangen: **Prof. Dr. J. Göhl**. Prüfarzt: **Dr. T. Förtsch.**

Randomisierte, doppelblinde Studie bezüglich der Vergleichbarkeit von of AIO-StructoQ EL gegenüber Kabiven hinsichtlich 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: **Prof. Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese.**

Other Research Activities

A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficiacy and Safety of 6.0mg and 12.0mg b.i.d Doses of Alvimopan for Treatment of Post-Operative Ileus (POI) in Surgical Subjects

Alvimopan, a novel, peripherally-acting µ-opioid receptor antagonist has been shown to reduce the time until recovery of gastrointestinal (GI) function in patients following major abdominal surgery, without affecting the central analgesic effect of opioids given to manage post-surgical pain. Now further data on the efficiacy and safety of two doses (6.0mg and 12.0mg) of alvimopan compared to placebo for the treatment of POI is collected. Principal investigator Erlangen: **Prof. Dr. J. Göhl.** Investigator: **Dr. T. Förtsch.**

A randomised, double blind study evaluating the safety, tolerance and efficacy of 3CB-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: **Prof. Dr. W. Haupt, Dr. J Riese.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. J. Göhl
Firma Glaxo-Smith-Kline
Laufzeit: Mai 2003 - Juni 2004
PM/SM: 2003: 5.950 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Haupt, Dr. J. Riese
Fa. Fresenius, Uppsalla/Bad Homburg
Laufzeit / Duration: 2002/2003
PM/SM: 2002:2003: 64.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 295.819 € 2003: 228.061 €

Andere Drittmittel

2002: 285.475 € 322.850 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. K. Günther: „Prädikatoren der Fernmetastasierung des Rektumkarzinoms." 2002

Priv.-Doz. Dr. med. S. Merkel: „Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom - Anwendung gesicherter Prognosefaktoren zur Verbesserung der Tumorklassifikation und Optimierung von Therapieentscheidungen." 2002

Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. J. Riese: „Untersuchungen zur systemischen und peritonealen Zytokin- und Chemokinproduktion abdominalchirurgischer Risikopatienten." 2003

Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Schick: „Sudomotorische und vaskuläre Effekte der oberen thorakalen Sympathikusblockade." 2003

Priv.-Doz. Dr. med. H. Kissler: „Folgen der Pankreastransplantation auf den Stoffwechsel im Inzuchtrattenmodell." 2003

Priv.-Doz. Dr. med. O. Schmidt: „Die Schaufensterkrankheit - eine „gutartige" Erkrankung?" 2003

Facharztausbildungen

Dr. med. B. Bittorf, Chirurgie, 2002

Dr. med. G. Born, Chirurgie, 2002

Dr. med. H. Kissler, Chirurgie, 2002

Dr. med. B. Reingruber, Chirurgie, 2003

Priv.-Doz. Dr. med. O. Schmidt, Phlebologie, 2003

Dr. med. M. Siassi, Chirurgie, 2003

Dr. med. Ch. Denzel, Chirurgie, 2003

Dr. med. Ch. Stremmel Chirurgie, 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Dr. med. dent. A. Albert: "Therapeutische Lymphknoten-Dissektion beim Malignen Melanom" (2002)

Dr. med. S. Bräuning: "Tierexperimentelle Untersuchung zu Stoffwechselveränderungen und intestinaler Transportgeschwindigkeit nach Gastrektomie und Bildung eines jejunalen Pouchreservoirs" (2002)

Dr. med. R. Froschauer: "Postoperative Komplikationen in der Frühphase nach Lebertransplantation" (2002)

Dr. med. dent. U. Götz: "Lebensqualität nach Pneumonektomie" (2002)

Dr. med. E. Hamkens: "Anastomoseninsuffizienz der am Ösophagus gelegenen Anastomose nach Gastrektomie wegen Magencarcinom und Ösophagusresektion wegen Ösophaguscarcinom" (2002)

Dr. med. S. Hännesgen: "Minimal invasive Chirurgie. Stellenwert der laparoskopischen Operationsmethode bei akuter abdomineller Symptomatik" (2002)

Dr. med. M. Jowad: "Indikationen und Ergebnisse der Resektion nicht kolorektaler Lebermetatasen an der Chirurgischen Universitätsklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg im Zeitraum 1990 -2000" (2002)

Dr. med. Th. Kirschmann: "Vergleichende, retrospektive Untersuchung zur Ursache, Diagnostik und Therapie beim Pleuraempyem und Lungenabszeß" (2002)

Dr. med. V. Korth: "Vergleich der Wertigkeiten verschiedener Thorax-Scores: Injury Severity Score (ISS) und Polytraumaschlüssel (PTS)" (2002)

Dr. med. J. Lüdtke: "Medizinische und wirtschaftliche Evaluation einer ambulanten Operationsvorbereitung an der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen 1996 - 1999" (2002)

Dr. med. M. Pfaffenberger: "Kostenanalyse beim Rektumkarzinom" (2002)

Dr. med. dent. Ch. Polifka: "Behandlungsmöglichkeiten von äußeren Dünndarmfisteln unter Berücksichtigung der kausalen Faktoren" (2002)

Dr. med. dent. J. Preuß: "Chirurgische Behandlungsergebnisse des Desmoidtumors: Proliferationsrate (Ki-67) und RO-Resektion als Prognosefaktoren hinsichtlich des Rezidivs" (2002)

Dr. med. J. Rausch: "Vorschlag eines Ausbildungskonzeptes "Basic-Score-Endoskopie" anhand des Erlanger Endo-Trainers als leistungsorientiertes, praktisches Ausbildungskonzept in der Endoskopie - Entwicklung und Evaluierung nach praktischer Kursdurchführung mit Studenten." (2002)

Dr. med. Th. Siebert: "Entwicklung eines Bewertungssystems für einen Endoskop-Basiskurs mit dem Erlanger Endo-Trainer - Evaluierung der Bewertungskriterien und Erstellung von Lernkurven anhand einer praktischen Kursdurchführung mit Assistenzärzten" (2002)

Dr. med. A. Steinebrunner: "Evaluierung der Lebensqualität bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom unter Radiochemotherapie" (2002)

Dr. med. S. Stellwag: "Postoperative symptomatische Hypokalzämie und Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperation" (2002)

Dr. med. dent. E.-K. Szonda: "Symptomatik, Diagnostik und Therapie benigner Lebertumore" (2002)

Dr. med. dent. A. Weirauch: "Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion bei der Therapie des malignen Melanoms. Erste klinische Erfahrungen mit einer modifizierten Technik" (2002)

Dr. med. M. Wlassow: "Expression ausgewählter Chemoresistenzgene unter den Bedingungen der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion. Untersuchungen im Tiermodell an einem humanen Melanom Xenotransplantat." (2002)

Dr. med. A. Awad-Allah: "Prognostische Faktoren des Kurativ operierten Rektumkarzinoms. Stellenwert der Lymphangioinvasion. Univariate und multivariate Analyse. Ergebnisse aus den Jahren 1990 - 1996" (2003)

Dr. med. S. Bielefeld: "Die Bedeutung der konservativen Therapie der akuten Colondivertikulitis unter Berücksichtiung des Langzeitverlaufes. Eine Analyse des Patientengutes an der Chirurgischen Universitätklinik Erlangen-Nürnberg in den Jahren 1988 bis 1996 und eine Langzeitbeobachtung der primär konservativ therapiertem Patienten von 1988 bis 2002" (2003)

Dr. med. K. Bischoff: "Scorecard-Endoscopy: Evaluierung eines Trainigsprotokolls für die Bewertung von Basistechniken der diagnostischen ERC an einem Bio-Simulationsmodell." (2003)

Dr. med. J. Brückner: "Laserdoppleruntersuchung zur Analyse von Mikrozirkulationsstörungen der Haut vor und nach herzchirurgischen Eingriffen" (2003)

Dr. med. Th. Förtsch: "Diagnostik und Therapieoptionen bei Gallengangskomplikationen nach orthotoper Lebertransplantation - eine retrospektive Analyse von 175 Transplantationen" (2003)

Dr. med. dent. L. Friedmann: "Spezifische Verletzungsmuster der Ultratriathlon am Beispiel des Ironman Europe - eine Analyse der Wettkämpfe 1996 - 2000" (2003)

Dr. med. O. Herrmann: "Die neoadjuvante Radio-Chemo-Therapie des Pankreaskarzinoms und ihre Auswirkungen auf die chirurgische Therapie und ihre Ergebnisse" (2003)

Dr. med. K. Hofmann: "Effektivität der Behandlung der morbiden Adipositas mittels Gastric Banding" (2003)

Dr. med. E. Kischkat: "Laserdoppler in der Herzchirurgie: Eine Studie zur Wundheilung nach medianer Thorakotomie" (2003)

Dr. med. M. Lehner: "Die Rekonstruktion von Narbenhernien nach orthotoper Lebertransplantation unter Verwendung eines Polypropylene-Netzimplantates in Inlay/Onlay-Technik" (2003)

Dr. med. C. Mehler: "Darstellung der postoperativen Immunaktivierung durch Verlaufsbestimmung von Serum - Interleukin-6 - Konzentrationen" (2003)

Dr. med. A. Ratajczak: "Gepulste Doppler-Ultraschallsonographie, tiefenselektiver Laser-Doppler und Infrarotthermometrie zur Untersuchung der Wundheilung am Bein nach Entnahme von Venentransplantaten" (2003)

Dr. med. Ch. Schurr: "Die laryngeale Oberflächenelektromyographie als Möglichkeit der nichtinvasiven intraoperativen Überwachung" des Nervus laryngeus recurrens bei Schilddrüsenoperationen und zur Ermittlung pharmakodynamischer Daten von Muskelrelaxanzien am Musculus vocalis" (2003)

Dr. med. T. Siebert: "Effekte und Nebeneffekte der endoskopischen transthorakalen Sympathektomie in der Behandlung der primären regionalen Hyperhidrose" (2003)

Dr. med. St. Sisi: "Anatomische Faszien und Nerven im kleinen Becken. Präparative Darstellung und Schlussfolgerungen auf die chirurgische Therapie" (2003)

Dr. med. T. Stangl: "Entwicklung einer Score-Card als OP-Trainig und Bewertungssystem für die laparoskopische Cholezystektomie am Erlanger Endo-Trainer" (2003)

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

Prof. Dr. Werner Hohenberger
Mitglied in die Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina (seit 2002)
Mitglied der Kommission Klinische Studien der Deutschen Krebsgesellschaft 1999 - 2002
1.Vorsitzender der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Krebsgesellschaft 1999 – 2003
Präsident der European Association of Coloproctology 2001/2002
Präsident der Vereinigung der Gastroenterologen in Bayern e.V. 2001/2002
Mitglied des Medizinischen Beirates der Deutschen Krebshilfe e.V. 2001 – 2003
Mitglied des Arbeitskreises „Krankenhaushygiene" der AWMF 2001/2002
1.Vorsitzender der Sektion Chirurgische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie seit 2003
Sprecher der Leitgruppe der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gastrointestinale Tumore der AIO, ARO und CAO bei der Deutschen Krebsgesellschaft seit 2003

Prof. Dr.Jonas Göhl
Ordentliches Mitglied der W.H.O. – Melanoma - Group

Priv.-Doz. Dr. med. W. Lang
Ultraschallkommission der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie
Mitglied des Prüfungsausschusses für den Schwerpunkt Gefäßchirurgie der Bayerischen Landesärztekammer

Dr. med. Thomas Horbach
Mitglied der Interdisziplinären Leitlinienkommission Enterale Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)

Prof. Dr. med. Werner Haupt
Mitglied im Council der Surgical Infection Society Europe und Vorsitzender des Programm-Kommittees

Dr. med. Heinz Weber
Board Member of F.A.C.H. (Foundation of Advanced Communication in Healthcare)
Vorstandsmitglied der CAM (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Medien) als Vertreter der DGG
Gründungs-, Beirats- und Vorstandsmitglied der CTAC (Sektion für minimalinvasive, Computer- und Telematik-assistierte Chirurgie)
Leiter des AK Telemedizin der CTAC
Gründungsmitglied der CURAC
Beiratsmitglied der DGG (Dt. Gesellschaft für Gefäßchirurgie)
Mitglied der Internetkommission der DGG
Mitglied der Weiterbildungskommission des BDC
Gründungsmitglied der VDE-Initiative MikroMedizin

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Weber H: Reisestipendium von der Humboldt-Stiftung GAFOE (German-American Frontiers of Engineering) zum Symposium in der National Academy of Science in Washington DC, USA. 2002

Yedibela S: Posterpreis anlässlich des 13. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie, 21. Juni 2002

Schmidt O: Alexis-Carel-Preis der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Würzburg 13. September 2002: „Heparin Sulfate Chains of Perlecan Suppress Platelet-derived Growth Factor-BB induced Proliferation and Migration in Vascular Smooth Muscle Cells: Possible Role of basic Fibroblast Growth Factor"

Horbach T: Gerd-Hegemann-Reisestipendium der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen zum Besuch von Zentren der Adipositas-Chirurgie in USA, Juli 2003

Croner R: Otto-Goetze-Preis 17. - 19. Juli 2003

Denzel C: Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Gefässchirurgie 17. - 20. September 2003: „Verbesserte sonographische Darstellung von Plaques der Arteria carotis durch 3D-Ultraschall oder intravaskulären Ultraschall"

Dipl. Inf. Vogt F: Preis für den besten wissenschaftlichen Vortrag BVM 2003

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

CAO-Symposium (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie) am 15.-16. Februar 2002

Farbdoppler-Workshop: "Venendiagnostik, extracranielle Hirngefäße, abdominelle und retroperitoneale Gefäße, Erlangen 7. bis 9. Juni 2002

EACP-Symposium (Jahrestagung der European Association of Coloproctology) am 12. - 14. September 2002

Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern am 24. - 26. Oktober 2002 in Bad in Bad Kissingen

Fortbildungsveranstaltung Gefäßnetz Mittelfranken mit dem Hausärzteverband Bayern, Erlangen 05. November 2002

2. Nordbayerisches Chirurgentreffen im Hotel Herzogs Park in Herzogenaurach am 20. November 2002

Farbdoppler-Workshop Venendiagnostik, extracranielle Hirngefäße, Abdominelle und retroperitoneale Gefäße, Erlangen 8. bis 10.September.2002

Weiterbildungsseminar Strategien der Wundbehandlung in der Gefäßchirurgie, Erlangen, 30.01.2003

Videokonferenz für Chirurgen am 21. - 22. Februar 2003 (Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Tele- und Computerassistierende Chirurgie)

Workshop Bildverarbeitung in der Medizin (BVM) 2003, Erlangen

Farbdoppler-Workshop Venendiagnostik, extracranielle Hirngefäße, Abdominelle und retroperitoneale Gefäße, Erlangen 16. bis 18. Mai 2003

International Symposium on Sympathetic Surgery, Jahrestagung der International Society of Sympathetic Surgery am 29. - 31. Mai 2003

Farbdoppler-Workshop Venendiagnostik, extracranielle Hirngefäße, Abdominelle und retroperitoneale Gefäße, 17. bis 19. Oktober2003

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Imaging-System Experimentelle Chirurgie

Abteilung für Plastische und Handchirurgie

Division of Plastic and Hand Surgery

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33277
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39327
http://www.chirurgie.med.uni-erlangen.de/frames/f_hand.htm

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Raymund E. Horch
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33277
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39327
E-Mail: raymund.horch@chir.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Horch, R. E.	Prof. Dr. med.	raymund.horch@chir.imed.uni-erlangen.de	-33277
Leiter der Abteilung seit 1.1.2003 / Head of the Division since 1.1.2003			
Jeschke, M.G.	Priv.-Doz. Dr. med.	marc.jeschke@chir.imed.uni-erlangen.de	-33277
Kopp, J.	Dr. med.	juergen.kopp@chir.imed.uni-erlangen.de	-33277
Bach, A. D.	Dr. med.	alexander.bach@chir.imed.uni-erlangen.de	-33277

Forschungsschwerpunkte

- Gerichtete Angiogenese von bioartefiziellen Knochenkonstrukten
- Zell-Matrix-Interaktionen bei dreidimensionalen tissue engineering Gewebekonstrukten
- Muskel Tissue Engineering
- In vivo Blockade der TGFβ-assoziierten akuten und chronischen hypertrophen Narbenbildung mittels Smad7 codierender adenoviraler Vektoren am Kaninchenohr
- Entwicklung eines Mikroträger basierten Verfahrens zur Herstellung transplantierbarer Gewebekonstrukte
- Entwicklung und technische Umsetzung eines Gelenkdistraktionsfixateurs bei Fingerkontrakturen
- Klinische Nachuntersuchung endoskopischer Karpaltunneldekompressionen
- Statistischen Nachuntersuchung zur chirurgischen Therapie des M. Dupuytren
- Identifikation neuer radiologischer Parameter der Interaktion von Carpus, Metacarpus und Phalangen an der Hand
- Wirkung von Insulin und Propanolol auf LPS-stimulierte Monozyten

Research Focus

- Guided angiogenesis of bioartificial bone constructs
- Cell-matrix interactions in three dimensional tissue engineered constructs
- Muscle Tissue Engineering
- In vivo abrogation of TGFβ-induced acute and chronic hypertrophic scarring
- Development of a microcarrier-based technique to produce graftable tissue constructs
- Development and technical realization of a joint distraction device for application in finger contractions
- Clinical follow up study on endoscopically decompressed carpal tunnel syndrome
- Statistical follow up concerning surgical intervention in Dupuytren's contracture
- Identification of new radiography parameters to examine carpal-metacarpal-phalangeal interactions
- Impact of insulin and propanolol on LPS-stimulated monocytes

1. Muskel Tissue Engineering

Verschiedene angeborene und erworbene Muskelerkrankungen führen zu einem Verlust von funktionellem Skelettmuskelgewebe. Ebenso können Verletzungen und die Behandlung von Tumoren der Skelettmuskulatur mit einem erheblichen Gewebsverlust einhergehen. Das Tissue Engineering von Skelettmuskelgewebe stellt einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz zur Lösung dieser Probleme dar. In eigenen Forschungsarbeiten wurden verschiedene Ansätze zur Neu-Schaffung von Skelettmuskelgewebe etabliert und untersucht. Es gelang die Differenzierung von primären Myoblasten zu spontan kontrahierenden Muskelfasern, mit einem hohen Grad der Differenzierung. In einem weiteren Ansatz wurden expandierte Myoblasten aus männlichen Ratten nach Kultivierung in einer 3D-Fibrin-Matrix weiblichen syngenen Ratten implantiert, mit dem Ziel eine erfolgreiche Differenzierung der Zellen in vivo zu erreichen. Durch Herstellung einer Y-Chromosom spezifischen Sonde konnten die transplantierten Zellen zu verschiedenen Explantationszeitpunkten mittels in-situ-Hybridisierung als Spenderzellen identifiziert werden.
Die hierbei erstmals entwickelte myo-neuronale 3-D Ko-Kultur erscheint v. a. als Modell für die, als Grundlage des Tissue Engienerings von Skelettmuskulatur notwendigen, in vitro Studien der Myogenese vielversprechend. So könnte sich durch weitere Entwicklung der Differenzierungsinduktion in 3D-Myoblasten-Kulturen mit nachfolgender syngener Transplantation neue Perspektiven für das Tissue Engineering von Skelettmuskelgewebe ergeben. Ab einer gewissen Größe oder insuffizienter Vaskularisation der Umgebung ist ein Einheilen eines solchen geschaffenen Gewebekonstruktes nach Transplantation jedoch nicht immer gewährleistet. Durch plastisch-chirurgische Techniken der Lappenpräfabrikation ist es möglich, in vivo vaskularisiertes und transplantierbares Gewebe zu schaffen. Die Kombination des Tissue Engineerings und Präfabrikationstechniken könnte somit vaskularisierte, transplantierbare Neo-Gewebe schaffen.

Muscle tissue engineering

The construction of muscle tissue *in vitro* holds promise for the treatment of a variety of prevalent inherited and acquired human diseases including skeletal myopathies such as Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Therapeutic treatments for acquired and inherited skeletal myopathies require the ability to either implant constructs of differentiated muscle tissue or to inject muscle precursor cells into sites of dysfunction for subsequent formation of muscle tissue The purpose of our study was to create functional muscle tissue *in vitro* and to investigate the influence of organotypic neuronal slice cultures from rat spinal cord on the differentiation and function of primary rat myoblasts in a three dimensional culture system. 3-D muscle-neuronal cultures were established by co-cultivating primary rat skeletal muscle cells of newborn rats with organotypic slice cultures of the spinal cord prepared from isogenic rats in a fibrin-matrix. These constructs were cultured for up to 4 weeks. Differentiation and fusion of the myoblasts to myofibrils was evaluated by analyzing the expression pattern and localization of muscle and neuron specific markers.
The fibrin matrix provided a suitable environment for a 3-dimensional myoblast culture. Co-culturing of organotypic spinal cord slices with myoblasts induced formation of spontaneously contracting multinuclear and parallel aligned myofibrils. The analysis of neuronal agrin expression and myogenic desmin, myogenin, myoD, trisk51 and nAchR-e expression revealed the differentiation of the myoblasts to myotubes and the formation of endplates.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bach AD, Beier JP, and Stark GB (2003) Expression of Trisk 51, agrin and nicotinic-acetycholine receptor epsilon-subunit during muscle development in a novel three-dimensional muscle-neuronal co-culture system. Cell Tissue Res 314(2): 263-74

Bach AD, Stem-Straeter J, Beier JP, Bannasch H, and Stark GB (2003) Engineering of muscle tissue. Clin Plast Surg 30(4): 589-99

2. Bioartefizielle Knochenersatzgewebe

Bioartefizielle Knochenersatzgewebe sind bei großen Knochendefekte eine wünschenswerte Alternative zu herkömmlichen autologen Knochentransplantaten, die unter Umständen mit einer signifikanten Hebedefektmorbitidät belastet sind. Die Züchtung derartiger Gewebe in vitro ist derzeit möglich, jedoch bereitet die Transplantation großer Gewebsvolumina aufgrund der initial limitierten Blutversorgung Probleme. Initial axial vaskularisierte Implantate könnten eine Lösungsmöglichkeit für dieses Problem darstellen. In verschiedenen tierexperimentellen Studien sollen zunächst verschiedene Ansätze zur Induktion einer gerichteten Vaskularisation einer klinisch einsetzbaren Biomatrix untersucht werden. Dabei soll auch die zeitliche Kinetik der Vaskularisation evaluiert werden. Im Anschluss sollen vitale autologe Osteoblasten in die prävaskularisierten Matrizes zum optimalen Zeitpunkt injiziert werden. In den zellhaltigen Implantaten soll die Knochenbildung quantifiziert und mit zellfreien Implantaten verglichen werden. In weiteren Studien sollen innovative biomimetische Materialien, die von der Abteilung „Glass und Keramik" der Materialwissenschaftlichen Fakultät (Prof. Greil) zur Verfügung gestellt werden, bezüglich Vaskularisation und Knochenbildung untersucht werden.

Autologous bone grafting

Autologous bone grafting is currently the gold standard for the therapy of large bone defects. However, this procedure is hampered by a significant donor site morbidity. Bioartificial bone replacement systems based on tissue engineering con-

cepts may be an alternative to autologous bone grafting procedures. Although the creation of bioarteficial bone tissue in vitro is widely established, the implantation of large volumes of these tissue equivalents is limited by suboptimal cell survival. Prevascularization of matrices may enhance transplantation efficiency. The induction of axial pattern type vascularization in a clinically established biomaterial is topic of an ongoing animal experiment. After evaluation of vascularization kinetic, vital autologous osteoblasts are injected in the optimally prevascularized matrices. The formation of bone tissue is quantified and compared to cell-free matrices. Innovative biomaterials provided by Prof. Greil (Material Research Center, Department of Glass and Ceramics) will be evaluated with regard to vascularization and bone formation in future experiments using the same animal model.

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds, "Guided angiogenesis of bioartificial bone constructs Part I"
SM/PM: 2003: 4.551 €

Dr. Pfleger Stiftung, Guided angiogenesis of bioartificial bone constructs Part II (cell culture)
SM/PM: 2003: 32.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kneser U, Schaefer DJ, Munder B, Klemt C, Andree C, and Stark GB (2002) Tissue Engineering of Bone. Min Invas Ther & Allied Technol, 11 (3): 107-116

Muh E, Zimmermann J, Kneser J, Marquardt J, Mulhaupt R, and Stark GB (2002) Lysineurethanedimethacrylate—a novel generation of amino acid based monomers for bone cements and tissue repair. Biomaterials 23 (14): 2849-54

Horch RE, Bach A, Loos B, Schipper J, Kopp J (2003) Prefabrication of threedimensional newly generated compound flaps in Plastic Surgery with the use of V.A.C.. European Surgery - Acta Chir. Aust 35: 18-20

Kopp J, Jeschke MG, Bach AD, Kneser U, Horch RE (2003) Applied Tissue Engineering in the Closure of severe Burns and Chronic wounds using cultured human autologous keratinocytes in a natural Fibrin Matrix, Cells Tissue Banking 4: 1-8

Schipper J, Ridder GJ, Maier W, Horch RE (2003) The preconditioning and prelamination of pedicled and free microvascular anastomised flaps with the technique of vacuum assisted closure. Laryngorhinootologie 82: 421-427

3. Akute und chronische hypertrophe Narbenbildung

In vivo Blockade der TGFβ-assoziierten akuten und chronischen hypertrophen Narbenbildung mittels Smad7 codierender adenoviraler Vektoren am Kaninchenohr

Die humanspezifische hypertrophe Narbenbildung stellt ein schwerwiegendes medizinisches Problem dar und gehört dem Formenkreis der fibroproliferativen Erkrankungen an. Ziel dieses Antrages ist die Umsetzung von bereits erarbeiteten Ergebnissen zum Pathomechanismus dieser Erkrankung sowie dessen therapeutischer Modulation an einem standardisierten Tiermodel. Dabei konnte gezeigt werden, dass die molekularen Regelmechanismen von Fibroblasten aus hypertrophen Narben wesentlich von TGFβ reguliert und nach Infektion mit einem Smad7 codierenden, adenoviralen Vektor geblockt werden können. Eine der hypertrophen Narbenbildung vergleichbare fibroproliferative Reaktion kann am Ohr des Kaninchens nach kompletter Denudierung bis auf den Knorpel und sekundärer Wundheilung erzeugt werden. Diese Reaktion ist reproduzierbar und etabliertes Model. Nach Abschluss der sekundären Wundheilung sollen sowohl Tiere in der akuten als auch während der chronischen Phase der Narbenbildung mit adenoviralen Smad7 codierenden Vektoren intraläsionär cutan geimpft werden. Als Kontrolle dienen unbehandelte Narben und solche, welche mit LacZ und Dexamethason behandelt werden. Zu festgesetzten Zeitpunkten werden die behandelten Areale exzidiert und molekularbiologischen und immunhistochemischen Untersuchungen unterzogen.

In vivo abrogation of TGFβ-induced acute and chronic hypertrophic scarring

Hypertrophic scarring of the skin is a unique human fibroproliferative disorder representing a crucial medical problem. The project aims to convert and to introduce results of previous in vitro investigations concerning the specific pathomechanisms and its therapeutic modulation in a standardized animal model. Previous findings demonstrated that TGFβ is the key regulating protein that mainly influences fibroproliferative changes in fibroblasts. Additionally, we confirmed that abrogation of the TGFβ-specific pathway can be achieved by ectopically expressed adenviral Smad 7. Comparable hypertrophic scarring can be induced in rabbit ears by denudation of soft tissues above the perichondral level, followed by subsequent secondary healing. This effect is reproducible and represents an established in vivo model. Following completion of secondary healing, animals during acute and chronic phase of scar maturation will be intralesionally vaccinated with an adenoviral vector encoding for Smad7. As controls, other ears are vaccinated with adLacZ-vectors and dexamethasone. Following specific periods of time, treated areas will be excised and investigated by molecular and immunohistochemical methods.

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds, *In vivo* Blockade der TGFβ-assoziierten akuten und chronischen hypertrophen Narbenbildung mittels Smad7 codierender adenoviraler Vektoren am Kaninchenohr
PM/SM: 2003: 11.659 €

4. Entwicklung eines Mikroträger basierten Verfahrens zur Herstellung transplantierbarer Gewebekonstrukte

Komplexe Gewebverluste stellen eine ernsthafte chirurgische Herausforderung dar. Das Projekt beinhaltet das Konzept, komplexe Gewebekonstrukte für die Transplantation nach einem Baukastenprinzip zu erzeugen. Die einzelnen, am Gewebe beteiligten Zellen sollen auf speziellen, biologisch resorbierbaren Mikroträgern in einem kontinuierlichen Prozess geregelter Bioreaktoren vorkultiviert werden. Nach Er-

reichen einer hinreichenden Zelldichte auf den Mikroträgern werden diese, in einem eigens, neu zu entwickelnden Festbettreaktor, zur Quervernetzung und Bildung eines transplantierbaren Gewebekonstrukts angeregt, ohne dass die Zellen vorher von den Mikroträgern geerntet und auf eine neue, biologisch resorbierbare Matrix übertragen werden müssen.
Ziel ist die Entwicklung eines flexiblen Verfahrens zur automatisierten Kultivierung der am Gewebekonstrukt beteiligten Zellen, um die zeit- und personalintensiven Arbeiten bisheriger Methoden abzulösen und somit die Gewebekultur zu standardisieren. Das Verfahren soll den steigenden Bedarf an Gewebekonstrukten für die Behandlung von traumatisch oder krankheitsbedingten Gewebeverlusten ermöglichen und durch die von einem Prozessleitsystem geregelten Vorkulturen eine höhere Qualität der *in vitro* kultivierten Zellen gewährleisten.

Development of a microcarrier-based technique to produce graftable tissue constructs

Complex tissue loss represents a serious surgical problem. The project is targeting the development of graftable complex tissue constructs as reproducible "construction kit". Implemented, tissue specific cells of interest will be inoculated on special biodegradable microcarrier to be precultured in controlled spinning bioreactors in an continuous process. Once a certain cellular density is achieved, the inoculated biomaterials are transferred to a newly developed fixed bed reactor to cross link with each other. This should result in a graftable "neo-tissue" thereby circumventing laborious manual construction processes. Further, a reproducible and flexible production technique to automatically produce large amounts of graftable tissues will be evaluated and established. As an overall aim, the procedure should cover the increasing need for tissue engineered constructs to be used in the treatment of traumatic or disease related tissue losses. By applying a process controlled preculture system, in vitro cultured cells of high quality should be provided.

Förderung durch BIO-GEN-Tec NRW „Entwicklung eines Mikroträger basierten Verfahrens zur Herstellung transplantierbarer Gewebekonstrukte. Fördersumme: 374.399 €

5. Entwicklung und technische Umsetzung eines Gelenkdistraktionsfixateurs bei weichteilbedingten Fingerkontrakturen

Bei langandauernden und starken Beugekontrakturen der Fingergelenke, v.a. beim proximalen Interphalangealgelenk kommt es zu einer Verkürzung der Kapsel-Bandverbindungen des betroffenen Gelenkes und zu sekundären Verkürzungen der Gefäß-Nervenbündel und der Beugesehnen. Auch eine operativ durchgeführte Arthrolyse führt aufgrund von sekundären Vernarbungen und den verkürzten Beugesehnen in aller Regel zu keinen guten Langzeitergebnissen bezüglich der Beweglichkeit des betroffenen Gelenks. Des weiteren besteht bei einer sofortigen operativen Streckung des betroffenen Fingers ein Ischämierisiko durch die Überstreckung der verkürzten Gefäße und es sind zumeist Hautplastiken zur Deckung eines entstandenen Hautdefekts notwendig.
Ursächlich treten Beugekontrakturen beim M. Dupuytren, Verletzungen des Kapsel Bandapparates der Fingergelenke, Narbenkontrakturen bei Verbrennungen oder nach langdauernder Ruhigstellung auf. Neben der konservativen Behandlung mit sog. Quengelschienen ist eine Distraktionsbehandlung der Gelenke durch einen Fixateur extern bekannt. Die auf dem Markt befindlichen mechanischen Vorrichtungen zum Distrahieren der Finger erscheinen zum einen aufgrund ihrer Größe bzw. der aus unserer Sicht mangelnden Funktionalität nur zum Teil geeignet um Fingergelenke annähernd physiologisch und in Serie (mehrere Gelenke nacheinander) zu behandeln.
Entwickelt wurde ein Distraktionsfixateur der zwei Gelenke in Serie sowohl in der physiologischen Bewegungsrichtung als auch durch Längszug den Kapselbandapparat der Gelenke distrahieren kann. Erste Klinische Anwendungen sind für Anfang des Jahres 2004 beim weit fortgeschrittenen M. Dupuytren geplant. Das Fixateursystem wurde bereits zum Patent angemeldet.

Development and technical realization of a mechanical joint distraction device for application in finger contractions

After long term finger contracture, especially of the proximal interphalangeal joint shortening of the ligaments and secondary shortening of the vascular bundles and flexor tendons of the involved finger occurs. Primary arthrolysis of the stiff contract joint often result in an inadequate long time joint movement due to secondary scarring of the ligaments and the shortened flexor tendons. Moreover there is a risk of vascular or neural damage and secondary avascular finger necrosis and skin transplantation is often needed to bridge a skin defect. The common reasons for finger contracture are M. Dupuytren, Injury of the joint ligaments, and Scarring because of burns or long term fixation of the joints. Besides the conservative Therapy by splinting there is the possibility of mechanical joint distraction by an external Fixateur. Presently available distraction fixatuer are in our either viable or functional for a nearly physiological joint distraction for finger joints.
We developed an external Fixateur which is able to distract two finger joints at once both in the physiological rotation and distract the ligaments in longitudinal direction. First clinical experiences in patients with a severe Dupuytren contracture will be made in the beginning of 2004. The Fixateursystem is already registered for patent.

6. Klinische Nachuntersuchung endoskopischer Karpaltunneldekompressionen

Das Karpaltunnelsyndrom ist eine weitverbreitete Erkrankung, die zu chronischen Schmerzen in der Hand und Taubheit der Finger führt. Diese Erkrankung wird durch eine Kompression des Nervus medianus im Karpaltunnel hervorgerufen. Neben der Option der offenen Dekompression des Karpaltunnels über einen ca. 4cm langen Hautschnitt an der Volarseite des Handgelenkes steht seit ca. 10 Jahren die Möglichkeit der endoskopischen Dekompression des Karpaltunnels zur Verfügung. Diese Technik wird mittlerweile standardmäßig angewendet. Die endoskopische Technik hat den Vorteil einer geringeren Weichteiltraumatisierung und der schnelleren Erholung der Handfunktion gegenüber der offenen Technik. Nachuntersucht werden alle endoskopisch operierten Patienten in der Abteilung für Plastische und Handchirurgie. Untersucht werden die Nervenleitgeschwindigkeit und die Elektromyografie vor und nach der Operation. Des weiteren wird eine klinische Untersuchung vor und nach der Operation bezüglich der Symptomatik, der Kraft der Hand und der einzelnen Finger, sowie die Zeit bis zum Wiedereintritt der Arbeitsfähigkeit. Ziel der Untersuchung ist es nachzuweisen, daß eine frühe chirurgische Intervention auch ohne relevante Beeinträchtigung der Nervenleitgeschwindigkeit, bzw. der Elektromyografie sinnvoll ist, da die Erholungszeit bis zur Besserung oder dem Verschwinden der Symptome abhängig vom Zeitpunkt der chirurgischen Intervention zu sein scheint.

Statistical follow up concerning surgical endoscopical intervention in Carpal Tunnel Syndrome

Carpal tunnel syndrome is a common condition causing hand pain and numbness. The disease is provoked by compression of the nervus medianus in the carpal tunnel. Besides open carpal tunnel release endoscopic release of the medianus nerv is available for about 10Years. This technique is standard in the meantime. The endoscopic carpal tunnel release has its advantage in the minimal trauma and the fast rehabilitation of handfuncion compared with the open technique. The follow up includes all patients which were operated in endoscopic technique in the Department of Plastic and Hand Surgery. Examination includes nerv function, clinical parameters like numbness, Pain, Hand function, grip force and rehabilitation time.
The aim of this study is to demonstrate that early surgical intervention without electrophysiological signs of nerv damage is useful. This is due to the clinical observation that the rate of symptom reduction is depended to the point of surgical intervention.

7. Statistische Nachuntersuchung zur chirurgischen Therapie des M. Dupuytren

Der Morbus Dupuytren ist eine in der nordischen Bevölkerung weit verbreitete Erkrankung der Palmaraponeurose. Diese wird hierbei aufgrund noch nicht bekannter Mechanismen und Ursachen narbig umgebaut, was zu Strängen und Knoten in der Hohlhand führt. Des weiteren kommt es mit zunehmender Zeitdauer der Erkrankung meistens zu einer zunehmenden Beugekontraktur der betroffenen Fingerstrahlen.
Statistisch nachuntersucht werden über Aktenstudium alle seit 1972 bis heute in der chirurgischen Klinik operierten Patienten. Hierbei handelt es sich um ein Patientenkollektiv von ca. 2500 Patienten. Festgehalten werden hierbei die betroffenen Fingerstrahlen, das Alter und Geschlecht der Patienten, die Seitenlokalisation und der Fortschritt der Erkrankung. Des weiteren werden der Beruf und die Vorerkrankungen der Patienten berücksichtigt. Eine klinische Nachuntersuchung ist für die operierten Patienten der letzten 10 Jahre, die unter dieser Erkrankung leiden, durchzuführen. Ziel der Untersuchung ist es, eine epidemiologische Datenbank über den Morbus Dupuytren zu schaffen, der in dieser Größenordnung vorher noch nicht durchgeführt wurde. Des weiteren sollen neue Zusammenhänge der Erkrankung mit evtl. Vorerkrankungen dargestellt werden.

Statistical follow up concerning surgical intervention in Dupuytren's contracture

Dupuytrens disease has a high prevalence among the nordic population. It is characterized by scarring of the palmaraponeursis of the hand which results in cords and nodules in the palmar hand. In progress the disease is characterized by increasing flexor contracture of the involved finger.
Statistically analysed are the medical records of the patients who were operated since 1992 in the surgical clinic. The Patient number will be about 2500. Examined are multiple parameters like localisation, history of disease, sex, profession and the combination with other disease.
A retrospective clinical trial is planned for the patients who were operated the last 10 years in the surgical clinic. The aim of this study is to create an epidemiological database about patients who suffer from M. Dupuytren with a never reached patient number. This is to identify correlations between the disease and the examined date.

8. Identifikation neuer radiologischer Parameter der Interaktion von Carpus, Metacarpus und Phalangen an der Hand

Das knöcherne Skelett des Carpus erscheint vor dem Hintergrund verschiedenartiger Theorien bezüglich der Stabilität und der Mechanik noch nicht vollständig verstanden. Ebenso verhält es sich über die Interaktion des knöchernen Skeletts des Carpus mit dem Metacarpus und en Phalangen. Des weiteren stützen sich epidemiologische Daten über Winkel bzw. Längenmaße und der Morphometry der einzelnen Carpalen, Metacarpalen und Phalangealen Knochen auf wenige Leichenpräparationen oder dem Ausmessen von analogen Röntgenbildern. Die moderne digitale Radiologie ermöglicht es Röntgenbilder genau sowohl in Bezug auf Winkelmaße und Längenmaße im zehntel Millimeter, bzw. Gradbereich zu vermessen. Hierüber soll bei den in der Chirurgischen Klinik angefertigten Röntgenaufnahmen der Hand sowohl eine morphometrische Datenbank des knöchernen Handskeletts als Basis für weitere Untersuchungen geschaffen werden. Die Datenbank wird sich voraussichtlich auf über 500 einzelne Röntgenaufnahmen stützen, wobei nur nicht verletzte Areale des knöchernen Skeletts Eingang in die Datenbank finden.

Identification of new radiography parameters to examine carpal-metacarpal-phalangeal interactions

The bony carpus seems due to the fact of many existing theories for stability and function of the carpus not yet fully understood. Carpal, midcarpal and phalangeal interaction seems also not fully understood. Epidemiological data concerning morphometric date of carpal, midcarpal and phalangeal bones with its interactions is based one few body preparations of manual measurements of a few analogy radiographs. Modern digital radiology offers the opportunity of highly precise measurements in radiographs. Angles a length measurement is possible down to a tenth of a millimetre. The aim is to create a database from the existing digital radiographs of the hand in the surgical clinic as a base for further investigations and to find out more about carpal, midcarpal and phalangeal size, function and interaction. The database will include approximately hands of 500 patients, however injured areas of the Hands are excluded.

9. Identifikation des hepatischen Insulin und Katecholamin Signaltranskriptionsweges nach einem massiven Trauma

Die systemische inflammatorische Reaktion nach einem Trauma führt zu Hypermetabolismus und somit zu einem Proteinabbau und Katabolismus. Konsekutiv ist die Funktion und die Struktur von essentiellen Organen, wie z.B. der Muskulatur, Haut, Herz, Immunsystem und der Leber kompromittiert, was zu einer Erhöhung der Inzidenz eines Multi-Organ-Versagens und somit zu einer erhöhten Letalität führt. Pro-inflammatorische Mediatoren, wie pro-inflammatorische Signaltranskriptionsfaktoren, Zytokine und Akut-Phase-Proteine modulieren die Inflammation und die Katabolie. Experimentell wurden mit Erfolg anti-inflammatorische Faktoren untersucht, z.B. Antikörper gegen Tumor Nekrose Faktor (TNF), Interleukin-1 (IL-1) oder ihren Rezeptoren, deren Anwendung jedoch in der Klinik zu keiner erheblichen Verbesserung der Morbidität und Mortalität führten. Ein alternativer Ansatz, der eventuell Erfolg verspricht, ist die Verwendung von anabolen Wachstumsfaktoren. Unsere Arbeitsgruppe hat eine Reihe von anabolen Wachstumsfaktoren untersucht, aus denen Insulin als einer der effektivsten hervorging. Neben Insulin erscheint ein β-Blocker (Propanolol) ein effektiver Faktor zu sein, der die Katabolie nach einem massiven Trauma vermindern kann. Deshalb erscheinen der Insulin und Katecholamin Signaltranskriptionsweg eine wichtige Rolle nach einem schweren Trauma zu spielen, wobei beide Wege noch nicht vollständig untersucht worden sind. Deshalb ist das Ziel dieser Studie den hepatischen Insulin- und Katecholamin-Signaltranskriptionsweg mit Hilfe von Insulin und Propanolol auf die systemische Inflammation, hepatische Akut-Phase-Reaktion und hepatischen Signaltranskription nach einem schweren Trauma und einer im Krankheitsverlauf auftretenden Sepsis zu untersuchen. Somit könnten neue Erkenntnisse erlangt werden, die die Modulation der Hypermetabolie und des Immunsystems ermöglichen und zu einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität von kritisch kranken Patienten führen.

Identification of the hepatic insulin and catecholamine signalling pathway after major trauma

The systemic inflammatory response after trauma leads to hypermetabolism and thus protein degradation and catabolism. As a consequence the structure and function of essential organs, such as the muscle, skin, heart, immune system and liver are compromised and contribute to multi organ failure and mortality. Pro-inflammatory mediators such as pro-inflammatory signal transcription factors, cytokines and acute-phase-proteins were thought to trigger and enhance this response and to mediate the catabolic effects, e.g. by the inhibition of the growth hormone-insulin-like growth factor-I (IGF-I)-insulin axis. After the clinical failure of anti-inflammatory agents or antibodies against pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis (TNF), interleukin-1β (IL-1β), or their receptors, different approaches were taken to attenuate hypermetabolism, one of which being the application of anabolic growth factors. It has been recently shown that insulin and beta blocker (e.g. propanolol) are possible agents to attenuate hypermetabolism, thus each cellular signaling pathway is of major importance. The hepatic cellular signal transcription pathway of insulin and catecholamine

after major trauma and a consecutive incidence of sepsis are not entirely defined. Therefore the aim of the present study is to determine the insulin and catecholamine signal transcription pathway after a burn injury and consecutive onset of sepsis, and whether a catecholamine blocking agent (e.g. propanolol) and/or insulin modulate hepatic hypermetabolism and the immune response, thus representing a potential therapeutic approach.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Jeschke MG, Richter G, Hofstätter F, Perez-Polo JR, Herndon DN, Jauch KW (2002) Non-viral, liposomal Keratinocyte Growth Factor (KGF) cDNA Gene Transfer improves dermal and epidermal regeneration through stimulation of epithelial and mesenchymal factors. Gene Therapy 9 (16): 1065-1074

Jeschke MG, Barrow RE, Suzuki F, Herndon DN (2002) IGF-I/IGFBP-3 equilibrates ratios of pro- to anti-inflammatory cytokines which are predictors for organ function in severely burned pediatric patients. Mol Med 8(5): 238-246

Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, Jauch KW (2002) Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. Mol Med 8(8): 443-450

Spies M, Wolf SE, Barrow RE, Jeschke MG, Herndon DN (2002) Modulation of Type I and II Acute Phase Reactants with Insulin-like Growth Factor-1/Binding Protein-3 Complex in Severely Burned Children. Crit Care Med 30 (1): 83-88

Chappell VL, Thompson MD, Jeschke MG, Chung DH, Thompson JC, Wolf SE (2003) Effects of incremental starvation on gut mucosa. Dig Dis Sci 48(4): 765-769

10. Non-virale Gen Therapie zur Verbesserung der Wundheilung

Die Verbesserung der dermalen Zellstruktur und Wundheilung ist ein Hauptziel der modernen Forschung für das Überleben von Patienten mit akuten Wunden, wie Verbrennungs- und Traumapatienten, sowie chronischen Wunden, wie Patienten mit einer venösen Insuffizienz, Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Autoimmunerkrankungen. Wir haben in Studien gezeigt, dass nonvirale liposomale Gentherapie ein neuer, effektiver Ansatz ist, um die Wundheilung zu beschleunigen und um die posttraumatische Katabolie zu beeinflussen. Die optimale Genkombination und Applikationsweise ist allerdings noch nicht bestimmt worden. Ziel unserer Untersuchung ist es die Mechanismen und Möglichkeiten des non-viralen liposomalen Gentransfers von Wachstumsfaktoren in akuten Wunden zu untersuchen. Wir verwenden den mesenchymalen Faktor insulin-like growth factor-I (IGF-I) und den epithelialen Wachstumsfaktor keratinocyte growth factor (KGF) um unsere Untersuchungen durchzuführen.

Non-virale gen transfer to improve wound healing

Enhancement of dermal and epidermal regeneration represents a crucial goal for the treatment of acute, e.g. burn and trauma wounds, and chronic wounds, e.g. diabetic, autoimmune, arterial and venous wounds. Studies defining molecular mechanisms of the complex cascade of wound healing have shown that growth factors represent a new therapeutic strategy. The clinical application of growth factors in the form of proteins has been shown to be of little benefit. Therefore new delivery systems and therapeutic strategies needed to be developed to improve dermal and epidermal regeneration, one of which is gene therapy. For successful gene delivery the selection of an appropriate vector has been shown to be paramount. Because Retroviruses, Adenoviruses and Adeno-Associated Viruses can cause immunologic reactions and mutations, non-viral delivery systems for gene therapy, such as liposomal gene transfer appear advantageous over viral gene therapy. In order to determine mechanisms and possibilities of non-viral liposomal gene transfer we used a mesenchymal growth factor insulin-like growth factor-I (IGF-I) and an epithelial growth factor keratinocyte growth factor (KGF).

Finanzierung / Funding

DFG, „Non-virale Gen Therapie zur Verbesserung der Wundheilung"
PM: 2003: 23.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2003: 71.710 €

Facharztausbildungen

Priv.-Doz. Dr. med. Marc G. Jeschke, Facharzt für Chirurgie, 10/2003

Dr. med. Jürgen Kopp, Facharzt für Plastische Chirurgie, 05.11.2003

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

Prof. Dr. R. Horch
Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen (VDPC)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGC)
Plastic Surgery Research Council (PSRC) USA
European Club of Pediatric Burns
European Tissue Culture Society
Bund Deutscher Chirurgen
Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Biomaterialien der DGC
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Handchirurgie der DGC
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Verbrennungsmedizin der DGC
Skin Substitutes Quality Committee European Burns Association
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung
Wundnetz e.V.
Physikalisch-Medizinische Gesellschaft Erlangen

Dr. J. Kopp
Dr. A. Bach
Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen (VDPC)

Priv.-Doz. Dr. M. G. Jeschke
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGC)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. Jürgen Kopp: Posterpreis Focus Group Meeting European Tissue Repair Society, London 4.-6.Dec, 2003: "VAC Therapy upregulates growth factor levels in neuropathic diabetic foot ulcers."

Priv. Doz. Dr. med. Marc G Jeschke: Förderpreis Chirurgische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.
Bester wissenschaftlicher Vortrag der Surgical Infection Society Europe (SIS-E) beim Weltkongress der SIS, Madrid.
Dr. Werner Fekl Förderpreis der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv und Notfallmedizin.

Abteilung für Kinderchirurgie

Division of Paediatric Surgery

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0) 9131 / 85-32923
Fax: ++49 (0) 9131 / 85-34432
www.chirurgie.med.uni-erlangen.de/frames/f_kinderchirurgie.htm
www.trichterbrust.com

Ansprechpartner / Contact:
Dr. Bertram Reingruber
E-Mail: bertram.reingruber@chir.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail
Hümmer, Hans Peter	Prof. Dr. med.	peter.huemmer@chir.imed.uni-erlangen.de
Carbon, Roman	Priv.-Doz. Dr. med.	roman.carbon@chir.imed.uni-erlangen.de
Simon, Stefanie Isabell	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 30.6.2003
Reingruber, Bertram	Dr. med.	bertram.reingruber@chir.imed.uni-erlangen.de
Weber, Peter	Dr. med.	peter.weber@chir.imed.uni-erlangen.de
Schreiber, Matthias	Dr. med.	matthias.schreiber@chir.imed.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Thoraxdeformitäten (Entwicklung und Implementierung einer minimal invasiven Korrekturmethode)
- Minimal invasives Gewebemanagement mit biodegradablen adhäsiven Materialien
- Tissue Engineering mit biodegradablen, adhäsiven Scaffolds
- Entwicklung innovativer Instrumente für die minimal invasive Kinderchirurgie
- Diamantbeschichtete Titanimplantate
- Gastrointestinale Fehlbildungen
- Stuhlinkontinenz, Obstipation
- Chirurgische Onkologie des Kindesalters, Metastasenchirurgie, Genexpressionsmuster
- Dokumentation, Patientenaufklärung, Qualitätssicherung, Arztrecht
- Radionuklidunterstützte Metastasenchirurgie beim Neuroblastom
- Externes Wundmanagement

Research Focus

- Thoracic wall malformations (pathogenesis, development and implementation of innovative procedures)
- Minimally invasive tissue management with biodegradable adhesive layers
- Tissue engineering with biodegradable, adhesive scaffolds
- Development of innovative devices in minimally invasive pediatric surgery
- Diamond coated titanium implants
- Gastrointestinal malformations
- Constipation, continence
- Surgical pediatric oncology, gene expression patterns
- Filing and documentation, quality management, informed consent and medicolegal aspects
- Radioisotope guided resection of neuroblastoma metastases
- External wound management

1. Studien und Kooperation

- Minimal invasive Kinderchirurgie (MIKC) (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon mit Prof. Dr. J. Waldschmidt, Berlin. European Surgical Institute Hamburg. Priv.-Doz. Dr. H. Till, von Haunersches Kinderspital München. G. Berci, Cedars-Sinai Medical Center, Endoscopic Research, Los Angeles, CA, USA)
- Instrumentenentwicklung für MIKC (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon mit Prof. Dr. M. Popp, Forschungszentrum Karlsruhe, Technik und Umwelt. Prof. Dr. G. Bueß, Tübingen; GIMMI Surgical Instruments, Tuttlingen; S.Leukardt, Tuttlingen (Leukardt Medizintechnischer Service), P. Warsinke (AlphaMed, Ipsheim))
- Diamantbeschichtete und Metall-Implantate (Priv.-Doz. Dr. S. Simon mit Prof. Dr. F. Hennig, Abt. f. Unfallchirurgie FAU, und Prof. Dr. R. Singer, Lehrstuhl für Werkstoffkunde und Technologie der Metalle)
- Biokompatible Werkstoffe (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon mit Prof. Dr. E. Wintermantel, ETH Zürich. Tutogen Medical GmbH Neunkirchen)
- Gewebemanagement mit biodegradablen Trägern (Priv.-Doz. Dr. med. R. Carbon mit Prof. Dr. H. Mughrabi, Inst. f. Werkstoffwissenschaft I, FAU Erlangen. K.B. Isaacson, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; Dr. rer. nat. W. Ulbrich, Nycomed Pharma GmbH, Unterschleißheim; Dr. rer. nat. G. Mörsdorf, Baxter, Heidelberg, Dr. rer. nat. Ch. Finkele, Aventis Behring, Liederbach, Dr. R. Sundarp, Dr. Suwelak, Münster)
- Tissue Engineering mit biodegradablen, adhäsiven Scaffolds zum Defektverschluss am Kiefer (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon mit Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau, Klinik für Mund-, Kieferchirurgie der FAU, Erlangen)
- Gewebetransplantation (Prof. Dr. H. P. Hümmer mit Prof. Dr. H.-J. Pesch, Institut für Pathologie FAU, Erlangen)
- Morbus Hirschsprung und Langzeitresultate verschiedener OP-Techniken (Dr. M. Schreiber mit Prof. Dr. A. M. Holschneider u.v.a.; Multizenterstudie)
- RET-Protoonkogen-Polymorphismen und EDNRB Polymorphismen bei Morbus Hirschsprung (Dr. Schreiber mit Prof. Dr. H. K. Schackert und Prof. Dr. D. Roesner, Dresden)
- Innovative, antimikrobielle Wundauflagen mit flüssigem Medium (Dr. M. Schreiber, Priv.-Doz. Dr. R. Carbon mit Dr. P. Steinrücke, BioGate Bio-Innovative Materials GmbH, Nürnberg und Th. Riesinger, NAWA Heilmittel, Nürnberg)
- Dokumentation und Evaluation von Qualitätsstandards (Studie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Priv.-Doz. Dr. S. Simon mit Prof. Dr. S. Hofmann v. Kap-herr (†), Mainz, und Priv.-Doz. Dr. P. Schmittenbecher, Regensburg)
- Orchidopexie (Studie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Priv.-Doz. Dr. S. Simon)
- Nationale und internationale kinderonkologische Studien in Zusammenarbeit mit der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der FAU, Erlangen
- Kinderchirurgische Leitlinien, Konsensuskonferenz (Prof. Dr. H. P. Hümmer mit Prof. Dr. I. Joppich, München u.v.a., Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie)
- Genexpressionsmuster bei kindlichen Tumoren, Dr. B. Reingruber mit Gewebebank der Chirurgischen Universitätsklinik (Dr R. Croner).

Studies and Cooperation

- Minimally invasive pediatric surgery (MIPS) (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon with Prof. Dr. J. Waldschmidt, Berlin. European Surgical Institute Hamburg. Priv.-Doz. Dr. H. Till, von Haunersches Pediatric Hospital München. G. Berci, Cedars-Sinai Medical Center, Endoscopic Research, Los Angeles, CA, USA)
- Developments of adjustable devices for MIPS (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon with Prof. Dr. M. Popp, Research Center Karlsruhe, Technique and environment. Prof. Dr. G. Bueß, Tübingen; GIMMI Surgical Instruments, Tuttlingen; S. Leukardt, Tuttlingen (Leukardt Medical & Technical Service), P. Warsinke (AlphaMed, Ipsheim)
- Diamond coated and surgical implants (Priv.-Doz. Dr. S. Simon with Prof. Dr. F. F. Hennig, Dept. of Traumatology FAU, Prof. Dr. R. F. Singer, Institute of Material Science and Technology of Metals, FAU Erlangen)
- Biocompatible materials (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon with Prof. Dr. E. Wintermantel, ETH Zürich. Tutogen Medical GmbH Neunkirchen)
- Tissue management with biodegradable layers (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon with Prof. Dr. H. Mughrabi, Institute of Material Science I, FAU Erlangen. K.B. Isaacson, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.; Dr. rer. nat. W. Ulbrich, Nycomed Pharma GmbH, Unterschleißheim; Dr. rer. nat. G. Mörsdorf, Baxter, Heidelberg, Dr. rer. nat. Ch. Finkele, Aventis Behring, Liederbach; Dr. R. Sundarp, Dr. Suwelak, Münster)
- Tissue Engineering with biodegradable, adhesive scaffolds for selective leak closure in maxillofacial surgery (Priv.-Doz. Dr. R. Carbon with Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau, Dept. of Maxillofacial Surgery FAU Erlangen)
- Tissue transfer and soft tissue transplantation (Prof. Dr. H. P. Hümmer with Prof. Dr. H.-J. Pesch, Institute of Pathology, FAU, Erlangen)
- Hirschsprung's disease and associated diseases in central nervous system (Study of the German Society of Pediatric Surgery, Principal investigator: Prof. Dr. A. Holschneider, Köln)
- RET-protooncogen-polymorphisms and EDNRB polymorphisms in Hirschsprung's disease (Dr. M. Schreiber with Prof. Dr. H. K. Schackert und Prof. Dr. D. Roesner, Dresden)
- Innovative, antimicrobial wound dressings for liquid wound care (Dr. M. Schreiber, Priv.-Doz. Dr. R. Carbon with Dr. P. Steinrücke, BioGate Bio-Innovative Materials GmbH, Nürnberg and Th. Riesinger, NAWA USA Inc., Nürnberg)

- Documentation und evaluation of quality items (Study of the German Society of Pediatric Surgery, Priv.-Doz. Dr. S. Simon with Prof. Dr. S. Hofmann v. Kap-herr (†), Mainz, Priv.-Doz. Dr. P. Schmittenbecher, Regensburg)
- Orchidopexia (Study of the German Society of Pediatric Surgery, Priv.-Doz. Dr. S. Simon)
- National and international studies on pediatric oncology in cooperation with Dept. of Pediatrics, FAU, Erlangen
- Guidelines in Pediatric Surgery, Consensus committee German Society of Pediatric Surgery, Prof. Dr. H. P. Hümmer with Prof. Dr. I. Joppich, München etc.)
- Gene expression patterns in pediatric tumors, Dr. B. Reingruber with tissue bank University Department of Surgery, Erlangen (Dr. R. Croner).

2. Gewebemanagement, vliesgebundene Klebung

Konventionelle chirurgische Methoden des Gewebemanagements (elektrisches, piezoelektrisches, photothermisches Instrumentarium) können beim Verschluss und 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 die internen Klebungen bieten sich biodegradable Systeme an. Die Evaluierung der diversen Klebesysteme hinsichtlich Praktikabilität, Tauglichkeit für minimal invasive Verfahren (MIC), Modulierfähigkeit und der werkstoffwissenschaftlichen Charakteristik (Zugfestigkeit, Klebefestigkeit) ist erforderlich, um eine Implementierung bei klinischen Indikationen durchführen zu können. Man unterscheidet bei der Klebung mit biodegradablen Substanzen drei Verfahren: 1.Flüssigklebung (Fibrinklebung), die als Tropf- oder Sprühklebung in fraktionierter oder konzertanter Weise erfolgen kann. 2. Prepare-to-use Klebung: Hier werden die flüssigen Komponenten Fibrinogen und Thrombin mit einem biodegradablen Träger (biologisch, synthetisch) kombiniert, um definierte Flächen versiegeln zu können. 3. Ready-to-use Klebung: Kollagen liegt als Trägermaterial in Vliesform vor und ist konfektioniert mit Kleberkomponenten imprägniert und nach Aktivierung mit NaCl oder Körperflüssigkeiten am Zielort zum Leckverschluss geeignet. Diese Systeme sind nicht nur praktikabel und pharmakoökonomisch effizient, sondern in höchstem Maße physiologisch hinsichtlich des Einsatzes an dynamischen Oberflächenmodellen (Lunge). Krankheitsbilder, wie Pneumothorax-Zustände im Rahmen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen (z.B. cystische Fibrose), können so chirurgisch minimal invasiv, parenchymsparend und effizient im Sinnes des selektiven Leckverschlusses angegangen werden. Hinsichtlich der Klebefestigkeit in ex-vivo Modellen (Biosimulator, CCP) können Differenzierungen erfolgen, die wesentliche klinische Relevanz aufzeigen: Flüssigklebungen erreichen Klebefestigkeiten < 10 hPa, prepare-to-use Verfahren < 30 hPa und ready-to-use Verfahren > 50 hPa (p<.0001). Auch hinsichtlich der Modulierbarkeit der Klebetechniken, wie antimikrobielle Imprägnierung oder Einsatz beim Tissue Engineering als klebbarer Scaffold, besteht hoch signifikant höhere Effizienz als bei konventionellen Präparationen. MIC-Applikationen wurden durch die Entwicklung und Implementierung eines Instruments (AMISA= Adjustable Minimally Invasive Surgery Applicator) ermöglicht. Klinisch werden durch ready-to-use Systeme Indikationserweiterungen besonders im MIC-Bereich erzielt und gleichzeitig Komplikationsminimierung erlaubt. Nach EbM-Kriterien kommt es zur Erhöhung von Effektivität beim selektiven Leckverschluss und Erhöhung der Effizienz (Liegezeiten). Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Carbon.**

Tissue management / Fleece-bound sealing

Conventional surgical methods of tissue management (electrical, piezoelectric, photothermal instruments) can fail when attempting closure and/or sealing of larger leaks on organ systems. One possibility in this case is biological and 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.
One differentiate three techniques in tissue sealing with biodegradable substances: 1. Liquid sealing (fibrin glue), which can be administered as a drop and spray gluing in fractions or concerted. 2. Prepare-to-use sealing: Liquid components, e.g. fibrinogen and thrombin, are combined with biodegradable fleeces (biological, synthetic) by hand to seal the target area. 3. Ready-to-use sealing: Collagen works as a scaffold in fleece form and is impregnated with sealing components by production process. Activation with saline or body fluids is due to selective leak closure in tissues. 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). Major problems, e.g. recurrent pneumothorax in chronical obstructive pulmonary diseases (cystic fibrosis) are managed by minimally invasive surgical manner without removing or resecting parenchymal areas. There is a high efficacy in selective leak closure in bleeding, ouzzing or air leackage areas.
Regarding the adhesive strength in ex-vivo models (biosimulator, CCP) highly significantly higher values were found for these ready-to-use systems than for all the other gluing techniques. The results are clinically highly relevant: Liquid sealants reach an adhesive strength of < 10 hPa, prepare-to-

use patterns < 30 hPa, ready-to-use techniques > 50 hPa (p<.0001).
Also a highly significantly higher efficiency was found in terms of the adaptabilitiy (e.g. antimicrobial coating and impregnation and function of scaffold in tissue engineering) compared to conventional preparations.
The development of a special instrument (AMISA=Adjustable Minimally Invasive Surgery Applicator) has made MIS applications possible. 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 effectiveness in selective leak closure and are rising efficacy (hospital stay) as well. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. R.Carbon.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R.Carbon
Aventis-Behring GmbH, Liederbach
PM/SM: 2002: 8.000 € 2003: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R.Carbon
Nycomed Pharma GmbH, Unterschleißheim
PM/SM: 2002: 12.000 € 2003: 16.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Carbon R, Baar S, Waldschmidt J (2002) Innovative Techniken in der minimal invasiven Kinderchirurgie. Päd Praxis 61: 273–286

Carbon R, Baar S, Waldschmidt J (2002) Innovative Techniken in der minimal invasiven Kinderchirurgie. Chir Praxis 60: 483-496

Carbon R, Baar S, Hümmer HP, Simon S (2002) Evaluating the in vitro adhesive strength of biomaterials. An experimental model of selective closure. Biomaterials 24,8 1469 - 1475

Carbon R, Baar S, Waldschmidt J, Hümmer HP, Simon S (2002) Innovative minimally invasive pediatric surgery (MIPS) is of therapeutic value for splenic injury. J Pediatr Surg 37: 1146–1150

Carbon R: 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.: ed.) Marcel Dekker, New York (2002): 587-650

Rupprecht H, Mechlin A, Ditterich D, Carbon R, Bär K (2002) Prognostische Risikofaktoren bei schädelhirnverletzten polytraumatisierten Kindern und Jugendlichen. Langenbecks Arch Chir 683-688

Girisch M, Ries M, Zenker M, Carbon R, Rauch R, Hofbeck H (2003) Intestinal perforations in a premature infant caused by Bacillus cereus. Infection 31, 192-193

Knerr I, Horbach T, Plank C, Carbon R, Nüsken K-D, Rascher W, Dötsch J (2003) Laparoscopically performed gastric banding in a 13 year-old girl with morbid obesity and end stage renal insufficiency allows lifesaving weight loss and hemodialysis. J Pediatr Endocrin & Metabol 16, 1179-1182

Schoof E, Stuppy A, Harig F, Singer H, Carbon R, Horbach T, Rascher W, Dötsch J (2003) No influence of surgical stress on postoperative leptin gene expression in different adipose tissues and soluble leptin receptor plasma levels. Horm Res 59, 184-190

3. Chemical Vapor Deposited (CVD) diamantbeschichtete Titan Titanimplantate

Der Werkstoff Ti-6Al-4V besitzt aufgrund seiner hohen spezifischen Härte, seiner exzellenten Biokompatibilität und der hohen Korrosionsbeständigkeit eine vielseitige Anwendung in der Medizin. Nachteilig ist die unzureichende Abriebfestigkeit, was klinisch eine begrenzte Langzeitstabilität von Skelettimplantaten zur Folge hat. Diamant besitz eine Reihe herausragender Eigenschaften, die seine Anwendung als abriebfeste Oberflächenbeschichtung attraktiver scheinen 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.
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 lab bei 3, 6 und 12 Wochen. Nach Tiertötung wurden zylindrische Prüfkörper zur Durchführung eines Push-out Tests und Schrauben zur Durchführung eines Removal Torque Test herangezogen. Nach der biomechanischen Prüfung wurden alle CVD diamantbeschichteten Implantate einer qualitativen rasterelektronenmikroskopischen Analyse unterzogen. Eine histomorphometrische Analyse diente der Bestimmung des direkten Knochen-Implantat-Kontaktes.
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 Wert 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. Somit zeichnet sich die gewählte CVD Diamant Implantat-Oberflächenbeschichtung 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: **Priv.-Doz. Dr. S. Simon.**

Chemical Vapor Deposited (CVD) Diamond Coated Titanium Implants

The titanium alloy Ti-6Al-4V finds wide application in biomedicine due to its specific strength, biocompatibility and corrosion resistance, however, the wear behaviour 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 non irritating 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.
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.
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.
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: **Priv.-Doz. Dr. S. Simon.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Simon
Bayerischer Forschungsverbund Biomaterialien „Forbiomat II"
SM: 2002/2003: 6.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hümmer HP, Simon S (2003) Urogenitale Implikationen anorektaler Fehlbildungen – Prognose und Operationstechnik (2003). In: Anorektale Anomalien. Hrsg: Hofmann v. Kap-Herr, Berger S, Linke F, Beck O. Shaker, Aachen, 91–103

Simon S, Berg J, Pavel M, Hensen J, Hümmer HP, Carbon R (2002) MEN 2A Syndrome: Surgical Management. J Pediatr Surg 37: 897–900

Simon S, Adam J, Rüffer M, Hennig FF, Stangl R (2002) Tribologische Ergebnisse diamantbeschichteter und unbeschichteter Titanimplantate in vivo und in vitro. In: Deutscher Verband für Materialforschung und – prüfung (Hrsg.): Ergebnisse DVM-Arbeitskreis Biowerkstoffe, 193–199

4. Innovative, bioaktive Wundauflagenverbände

In diesem Forschungsprojekt entwickelten und testeten wir eine innovative Wundauflage mit bioaktiver Oberfläche. Wir arbeiten hierbei eng mit zwei Industriepartnern (BioGate Bio-Innovative Materials GmbH, Nürnberg; NAWA Heilmittel GmbH, Nürnberg) und einer Forschergruppe aus Miami (Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, School of Medicine, University of Miami) zusammen. In einer Phase I Studie testeten wir Sicherheit und Effektivität mit einer a) antimikrobiellen Nanobeschichtung und b) einer Flüssigkeitskammer, gefüllt mit einer für die Wundheilung förderlichen Speziallösung. Die innovative Wundauflage wurde untersucht in einer offenen, vergleichenden, prospektiv-randomisierten klinischen Studie an postoperativen, uniformen, sternalen Wunden nach Brustwandkorrektur. Das Versuchsprotokoll wurde von der Universitäts-Ethikkommission befürwortet. Unter der Herausforderung der für den Brustwandbereich typischerweise besonders problematischen Wundheilung wiesen die innovativen Wundverbände deutlich bessere Ergebnisse auf als die konventionellen Vergleichsverbände. Die Zeit bis zum Wundschluss konnte sichtlich verbessert werden, der Hang zur Narbenbildung war deutlich reduziert. Verglichen mit anderen silberhaltigen Wundauflagen konnte die von uns entwickelte die gleiche Wirkung erzielen mit einem Minimum an Silber, mit einer signifikant höheren Biokompatibilität und trotzdem ohne jeglichen Verlust antimikrobieller Wirksamkeit bei hohem Tragekomfort. Die Kombination einer antimikrobiell wirksamen, nanobeschichteten Wundauflage mit einer aktiv wundheilungsfördernden Flüssigkeitsummantelung erwies sich als vielversprechendes Wundbehandlungsregime, welches bereits an anderen Wundarten getestet wird. Im Oktober 2003 wurde die neue Wundauflage CE-zertifizert, ein Antrag für eine FDA-Zertifizierung ist in Bearbeitung. Projektleiter: **Dr. M. Schreiber.**

Innovative bioactive wound dressings

This research project focuses on the development and testing of an innovative wound dressing with an bioactive surface. We are working in close cooperation with two industrial partners (Bio-Gate Bio-Innovative Materials GmbH, Nürnberg; NAWA Heilmittel GmbH, Nürnberg) and the Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, School of Medicine, University of Miami. In a phase I study we tested the safety and efficacy of wound dressing with a) an antimicrobial nanocoating and b) a liquid chamber filled with a special solution which is conducive for the wound healing process. The innovative wound dressing was applied in an open comparative prospective randomized clinical study on postoperative wounds after anterior thoracic wall deformity (pectus excavatum) surgery creating an uniform sternal wound. The protocol was approved by the University's ethical committee. Even when challenged with serious wound heal-

ing tasks which are typical for the sternal area the innovative wound dressing showed clear-cut superior results. Time to closure could be visibly improved, the tendency towards scar formation was also significantly reduced. Compared to other silver wound dressings the one developed here is able to achieve these effects with a minimum of silver, with significantly higher biocompatibility and yet without any loss of antimicrobial efficacy in the course of the application and with a high level of wearing comfort. By combining the nanocoating of a wound dressing with the better wound healing efficiency in the presence of a well-selected liquid surrounding an innovative and very promising wound healing regime could be established that soon will be tested also in other wound healing applications. In October 2003 the new wound dressing was CE-certified and an application for a FDA-certification is processing. Principal investigator: **Dr. M. Schreiber.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Schreiber
LGA Nürnberg, Bayerisches Förderprogramm „Leitprojekte Medizintechnik" High-Tech-Offensive Bayern TP86c/01-IB/p-1119
SM: 2003: 24.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Fitze G, Cramer J, Ziegler A, Schierz M, Schreiber M, Kuhlisch E, Roesner D, Schackert HK (2002) Association between c135G/A genotype and RET proto-oncogene germline mutations and phenotype of Hirschsprung's disease. Lancet 359: 1200–1205

Fitze G, Cramer J, Serra A, Schreiber M, Roesner D, Schackert HK (2003) Within-gene interaction between c.135 G/A genotypes and RET protooncogene germline mutations in HSCR families. Eur J Pediatr Surg 13: 152–157

Fitze G, Appelt H, Konig IR, Gorgens H, Stein U, Walther W, Gossen M, Schreiber M, Ziegler A, Roesner D, Schackert HK (2003) Functional haplotypes of the RET proto-oncogene promoter are associated with Hirschsprung disease (HSCR). Hum Mol Genet 12: 3207-3214

Rassouli R, Holschneider AM, Bolkenius M, Schreiber M et al. (2003) Long-term results of rehbein's procedure: A retrospective study in german-speaking countries. Eur J Pediatr Surg 13:187-194

5. Genexpressionsmuster bei kindlichen Tumoren

Kindliche Malignome sind selten, die histopathologische Klassifizierung ist oft schwierig. Derzeit fehlen zuverlässige diagnostische bzw. prognostische Instrumente, um die wesentlichen therapeutischen Maßnahmen zu indizieren und zu koordinieren. Neben der Artdiagnose ist insbesondere die Frage von Interesse, in welchen Tumorstadien und zu welchem Zeitpunkt im Rahmen einer multimodalen Therapie eine chirurgische Maßnahme sinnvoll und vertretbar ist. Ziel der Untersuchungen ist es, aus Primärtumorgewebe Genexpressionsmuster zu ermitteln, und diese untereinander und mit dem späteren klinischen Verlauf zu korrelieren. Nach Gewinnung und Asservierung ausreichender Mengen nativen Tumorgewebes werden für die Genomanalytik zunächst kommerziell verfügbare Microarrays (‚Genchips') verwendet. Die weitere Entwicklung sieht die Herstellung spezieller krankheitsspezifischer (‚custom made') Genchips und deren prospektive Validierung vor. Projektleiter: **Dr. B. Reingruber.**

Genetic patterns in pediatric tumors

Pediatric malignomas are rare and their histopathologic classification is often difficult. Conventional diagnostic and prognostic tools are still too inaccurate to define and to coordinate the relevant therapeutic measures. Further to the classification of the tumor, our main interest is at which stage and time is a surgical therapy necessary and justified. The aim of our investigations is to isolate gene expression patterns from primary tumors and to correlate these patterns with other tumors and with the subsequent clinical courses of the patients. After harvesting and preservation of sufficient tumor tissue, commercially available microarrays ('gene chips') are used. Further planning will be directed at the development of custom made gene chips which will be evaluated prospectively in our patients. Principal investigator: **Dr. B. Reingruber.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Stremmel C, Wein A, Hohenberger W, Reingruber B (2002) DNA microarrays: a new diagnostic tool and its implications in colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 17(3): 131-6

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 3.000 € 2003: 27.000 €

Andere Drittmittel

2002: 20.000 € 2003: 21.000 €

Berufungen / Appointments

Priv. Doz. Dr. med. R. Carbon erhielt am 11.3.2003 den Ruf auf die C4-Professur, Lehrstuhl für Kinderchirurgie an der Universität Leipzig.

Habilitationen

Frau Dr. med. Stefanie-Isabell Simon: „Charakterisierung Chemical Vapor Deposited (CVD) diamantbeschichteter Titanimplantate" (2003)

Facharztausbildungen

Dr. med. Stefanie-Isabell Simon (2002)

Dr. med. Bertram Reingruber (2003)

Dr. med. Peter Weber (2003)

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

Prof. Dr. med. H. P.Hümmer
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGC), Berlin
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKC), Berlin
Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V., München

Priv.-Doz. Dr. med. R. Carbon
Verein der Freunde des Weizmann-Institutes Rehovot e.V., Bonn
Verein für Handrehabilitation e.V., Erlangen (Schriftführer)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGC), Berlin
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKC), Berlin
Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V. München
Physikalisch-Medizinische Sozietät, Erlangen
International Pediatric Endosurgery Group (IPEG), Los Angeles, CA, USA
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Minimal Invasive Chirurgie (CAMIC), Stuttgart
European Association of Endoscopic Surgery (EAES), Veldhoven, Niederlande
Review Board: Biomaterials, Elsevier, London
Review Board: Kinder- und Jugendmedizin, Schattauer, Stuttgart
Wiss. Beirat: Rettungsdienst - Zeitschrift für präklinische Notfallmedizin
European Surgical Institute, Hamburg (Faculty, MIS-Trainer)

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

Organisation und Durchführung von Phantomkursen für minimal invasive Kinderchirurgie an perfundierten Organtrainern (POP)

51. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Augsburg, 18.5.2002

52. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Gießen, 24.5.2003

Abteilung für Unfallchirurgie

Division of Accident Surgery

Maximiliansplatz 2, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33272
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33300
http://www.unfallchirurgie.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Friedrich Hennig
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33272
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33300
E-Mail: ingrid.luther@chir.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Hennig, Friedrich *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. med.	ingrid.luther@chir.imed.uni-erlangen.de	-33272
Stangl, Richard	Priv.-Doz. Dr. med.	richard.stangl@chir.imed.uni-erlangen.de	-33296
Richter, Heinrich	Priv.-Doz. Dr. med.	heinrich.richter@chir.imed.uni-erlangen.de	-33296

Forschungsschwerpunkte

- Zellbiologisches Labor und pharmakologische Forschung
- Vitalmikroskopie
- Robotik und Navigation am Knie- und Hüftgelenk
- Untersuchungen zu bildgebenden Verfahren am Knochen- und Knorpelgewebe
- Entwicklung neuer Implantate
- Biomechanische Untersuchungen und Ganganalyse
- Untersuchung und Entwicklung neuer Operationsmethoden
- Qualitätsmenagement

Research Focus

- Cellular Biology Lab and Pharmacological Research
- In Vivo Microscopy
- Robotics and Navigation in Knee and Hip Surgery
- Studies on Bone and Cartilage Imaging
- Design of Novel Implants
- Biomechanical Gait Studies
- Development and Evaluation of Novel Surgical Techniques
- Quality Managment

1. Zellbiologisches Labor und pharmakologische Forschung

Moxifloxacinkonzentration in Serum, Knochen- und Muskelgewebe nach oraler Applikation beim endoprothetischen Hüftgelenkersatz
In einer klinischen Phase-3-Studie wurde nach oraler Applikation von Moxifloxacin die Antibiotikaspiegel im Gewebe bestimmt. Die Studie hatte zum Ziel, eine Aussage über den Einsatz von oralen perioperativen Infektionsprophylaxen in der elektiven Knochen- und Gelenkchirurgie treffen zu können. Eine ca. 10-stellige Kosteneinsparung der stationären Antibiotikakosten ließe sich bei der nachgewiesenen, sicheren Prophylaxe erreichen. Projektleiter: **Dr. J. Gusinde** in Kooperation mit IMPP-Labor Prof. Sörgel, Heroldsberg.

Induktion der Knorpelregeneration und der Chondrogenese aus mesenchymalen Stammzellen durch Gentransfer
Ziel des Projektes ist die Erarbeitung der zell- und molekularbiologischen Grundlagen für eine Stimulation der Gelenkknorpelregeneration durch Transfer von Wachstumsfaktoren. An Tiermodellen degenerativer Gelenkerkrankungen soll untersucht werden, ob mit Hilfe von IGF-1 oder anderen Wachstumsfaktoren eine Regeneration/Neusynthese der Knorpelmatrix erreichbar ist und ob z. B. mittels des Differenzierungsfaktors BMP-2 die Chondrogenese aus Knorpelvorläuferzellen induziert werden kann. Projektleiter: **Dr. K. Gelse** in Kooperation mit Inst. f. Experimentelle Medizin, Univ. Erlangen, Prof. Dr. K. von der Mark.

Cellular Biology Lab and Pharmacological Research

Serum, Bone-, and Muscle Tissue Moxifloxacin Levels Assayed After Oral Administration in Patients Undergoing Hip Endoarthroplasty
In this phase 3 clinical trial, Moxifloxacin was administered orally and tissue levels were measured. The study aimed to assess the value of an oral antibiotic regimen in the perioperative prophylaxis in elective bone- and joint surgery. If oral prophylaxis can be proven to be safe and effective, in-hospital expenses for antibiotics may be lowered by a 10-digit figure. Principal investigator: **Dr. J.Gusinde** in collaboration with IMPP-Laboratory, Prof. Sörgel, Heroldsberg.

Induction of Cartilage Regeneration and Chondrogenesis Using Mesenchymal Stem Cells and Gene Transfer
This project aimed to analyze the underlying cell- and molecular biologic mechanisms behind the stimulation of joint cartilage regeneration by growth-factor transfer. Using animal models of degenerative joint disease, the investigators intended to demonstrate (1) if IGF-1 or other growth factors can cause regeneration/neo-synthesis of the cartilage matrix and (2) if chondrogenesis can be induced in precursors of cartilage cells by morphogenetic factors such as BMP-2. Principal investigator: **Dr. K. Gelse**, joint project with Institute for Experimental Medicine, Erlangen University, Prof. Dr. K. von der Mark.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. J. Gusinde
Fa. Bayer-Vital Leverkusen
SM: 2002: 22.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gelse K, Söder S, Eger W, Diemtar T, Aigner T (2003) Osteophyte development – molecular characterization of differentiation stages. Osteoarthritis Cartilage 11(2): 141-148

Gelse K, von der Mark K, Aigner T, Park J, Schneider H (2003) Articular cartilage repair by gene therapy using growth factor-producing mesenchymal cells. Arthritis Rheum 48: 430-441

Park J, Ries J, Gelse K, Kloss F, von der Mark K, Wiltfang J, Neukamp F, Schneider H (2003) Bone regeneration in critical size bone defects by cell-mediated BMP-2 gene transfer: a comparison of adenoviral vectors and liposomes. Gene Ther 10(13): 1089-98

2. Vitalmikroskopie

Periostale Durchblutung
Der Zustand der vitalen Knochenmatrix und seiner verschiedenen Funktionen wird im wesentlichen vom Zustand der Durchblutung auf periostaler und ossärer Ebene bestimmt. Mit Hilfe neu erarbeiteter Operationstechniken und Intravitalmikroskopie konnten im Rahmen des Projekts erstmals vitale, periostale 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 Corticalis unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen und unter der Quantifizierung der einzelnen hämodynamischen Parameter. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. H. Richter.**

In Vivo Microscopy

Periostal Perfusion
In vivo, the status of the bone matrix and its various functions are primarily dependent on the quality of periostal and osseous perfusion. By using newly developed surgical techniques and in vivo microscopy, live periostal vessels of the rat tibia were for the first time visualized under controlled conditions. This new approach provides direct insights into the microcirculation and function of both periost and cortical bone under physiologic and pathologic conditions. The method also permits quantitation of the respective hemodynamic parameters. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. H. Richter.**

3. Robotik und Navigation am Knie- und Hüftgelenk

OP-Roboterentwicklung zur Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenkes
Ziel dieses Projektes ist die Optimierung der endoprothetischen Versorgung am Knie- und Hüftgelenk durch Verbesserung der präoperativen dreidimensionalen, CT-gestützten Operationsplanung und intraoperativen Planungsumsetzung. Weiterhin wurden die Roboterfähigkeiten und Einsatzmöglichkeiten sowie die intraoperative Versorgung des Patienten unter Zuhilfenahme der Robotic untersucht. Projektleiter: **Dr. A. Olk** gemeinsam mit Prof. Dr. K. Krachow - Direktor des Departments of Orthopedic Surgery, Klinical Sidehoste Buffalo USA und mit der Fa. ISS 1850 Research Park Drive, Davis CA 95616.

Softwareentwicklung zur automatischen Winkelvermessung von Knie- und Hüftgelenk
Studie zur Entwicklung einer Software zur automatischen Winkelvermessung aller zur OP Planung relevanten Parameter auf Basis von 3D Modellen, welche aus CT Datensätzen generiert wurden. Diese Software ist Basis für die weitere Entwicklung einer automatischen 3D Vermessung des Ganzbeinstatus und Hilfe zur Auswahl der Hüft- und Knieprothesenimplantate. Projektleiter: **Dr. M. Brem** in Kooperation mit Professor Dr. rer. nat. K. Donner, Lehrstuhl für Numerische Mathematik und Analysis, Universität Passau.

Osteointegration von Femurschäften bei CT geplanter und Roboterunterstützter Hüftendoprothetik
Osteointegration und Einwachsverhalten der Femurkomponente in der Hüftendoprothetik nach CT geplanter Schaftfräsung mittels CASPAR. Auswertung prä- und postoperativer Röntgenbilder anhand Grünscher Zonen und Vergleich mit rein manuell operierten Patienten. Projektleiter: **Dr. G.Welsch.**

Robotics and Navigation in Knee and Hip Surgery

Design of a Surgical Robot for Endoprosthetic Knee and Hip Replacement
This project aims to optimize endoprosthetic knee and hip replacement by providing improved preoperative three-dimensional CT-assisted planning and intraoperative realization. In addition, the robot's capabilities and its practicability were assessed. Robot-assisted surgical procedures were completed in patients. Principal investigator: **Dr. A. Olk** in collaborations with Prof. Dr. K. Krackow, Director of the Department of Orthopedic Surgery, Clinical Site Host, Buffalo USA, and ISS, 1850 Research Park Drive, Davis CA 95616)

Software Designed to Measure Knee and Hip Joint Angles Automatically
The study aimed to develop software for automated angle measurement and determination of all parameters important in surgical planning. The software is based on 3-D models generated from CT datasets. Additional developments will include automated 3-D measurements of the complete leg status and assistance in selecting hip and knee endoprostheses. Principal investigator: **Dr. M. Brem**, joint project with Professor Dr. rer. nat. K. Donner, Chair for Numerical Mathematics and Analysis, Passau University).

Osseointegration of Prosthetic Femoral Shafts in Robot Assisted Endoprosthetic Hip Surgery
Including CT Planning Osseointegration and characteristics of tissue ingrowth into the prosthetic femoral shaft after femoral canal milling using CASPAR and preoperative CT-based planning. Analysis of pre- and postoperative X-rays based on Gruen zones and comparison with patients status post completely manual hip replacement. Principal investigator: **Dr. G. Welsch.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Mahmoud Ababene, Jordan Universität in Aman, Fakulty of Medizin-University-Hospital, Department of Orthopedic Surgery, Jordanien

Prof. Dr. K. Krachow, Direktor des Departments of Orthopedic Surgery, Klinical Sidehoste Buffalo, USA

Fa. ISS, 1850 Research Park Drive, Davis CA 95616, USA

4. Untersuchungen zu bildgebenden Verfahren am Knochen- und Knorpelgewebe

Anwendungsuntersuchung eines mobilen 3-D Röntgengerätes (ISO-C-3D) im Op
Im Rahmen einer klinischen Studie werden Untersuchungen zur Verbesserung der perioperativen Diagnostik mit Hinblick auf eine Optimierung der Behandlung der Patienten mit komplexen Extremitätenfrakturen angestellt. Im Bereich der distalen Radiusfraktur, der heute häufigsten knöchernen Verletzung im Erwachsenenalter, konnte bereits ein Trend durch eine verbesserte Frakturreposition erkannt werden. Weitere Studien sollen klären, ob der Einsatz des modernen 3-D-Röntgengerätes eine noch verbesserte Frakturbehandlung im Bereich von gelenknahen Knochenbrüchen zulässt. Projektleiter: **Dr. J. Gusinde**

Evaluation der longitudinalen Reproduzierbarkeit von Knorpelvolumen und Oberfläche in vivo mit Hilfe von MRT Daten im 3D Modell
Es wird die Reproduzierbarkeit von Knorpelvolumen und Oberfläche bei starker Arthrose (Kellgren III-IV) im Abstand von mehreren Monaten untersucht, um den Verlauf von Knorpelvolumenänderungen nachzuweisen und chondroprotektive Medikamente auf ihre Wirksamkeit nichtinvasiv zu überprüfen. Projektleiter: **Dr. M. Brem** in Kooperation mit

Prof. Dr. P. Lang, Director of Musculoskeletal Radiology, Brigham and Women`s Hospital Boston, Harvard Medical School.

Computersimulation der Dosisreduzierungsmöglichkeiten im Multidetektor-CT bei Nasennebenhöhlenaufnahmen
Mittels Addierung von künstlichem Bildrauschen wurde eine Reduzierung der Strahlendosis simuliert und auf ihre diagnostische Aussagefähigkeit überprüft. Dadurch soll eine Reduzierung der Dosis für strahlensensible Organe wie z.B. dem Auge oder der Schilddrüse erreicht werden. Projektleiter: **Dr. M. Brem** in Kooperation mit Prof. Dr. A. Norbash, Chairmain and Professor of Radiology Boston University und Dr. J. U. Schöpf, Department of Radiology Brigham and Women`s Hospital Boston, Harvard Medical School.

CT basierte und mittels „Visible Human" validierte präoperative Darstellung der glenohumeralen Gelenkgeometrie und Markräume
3-dimensionale Analyse der glenohumeralen Gelenkgeometrie anhand von CT- Datensätzen, Validierung der Daten mittels anatomischen Schnitten von menschlichen Kadavern als präoperative Studie zur Ermöglichung neuer Verankerungswege in der Schulterendoprotetik. Projektleiter: **Dr. G. Welsch** in Kooperation mit Prof. W. Fitz, Orthopedic Surgery, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA; Prof. P.K. Lang, Prof. R. Kikinis, Surgical Planning Laboratory, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA).

Quantitative und qualitative Knorpeldarstellung im MRT
Quantitative und qualitative Knie- und Hüftknorpeldarstellung bei Arthrosepatienten und gesunden Kontrollpersonen mittels neuer Sequenzen im1,5 und 3 T MRT. Validierung und Registrierung der Daten anhand histologischer Schnitte und biomechanischer Stabilitätsprüfung. Projektleiter**: G. Welsch**; Kooperation mit Dr. C.T. Mamisch, Klinikum Bergmannsheil, Bochum; Dr. Cavallaro, Radiologie, Univ.Erlangen; PD B. von Rechenberg, Tierspital, Universität Zürich; Prof. Stussie, Laboratorium für Biomechanik, ETH, Zürich; Prof. Blauth, Unfallchirurgie, Innsbruck.

Arthrose und Impingementenstehung bei Schafen nach Umstellungsosteotomie des Femurs – Darstellung des Hüftknorpels mittels MRT
MRT Darstellung von Hüftknorpel bei Schafen nach Umstellungsoperationen am Femur zur Provozierung eines Impingement-Syndroms. Validierung der Hüft-MRTs, Sequenzanpassung an spezielle anatomische Verhältnisse. Projektleiter: **Dr. G. Welsch** in Kooperation mit Prof. Siebenrock, Orthopädie, Inselspital, Bern; PD B. von Rechenberg, Tierspital, Universität Zürich. Dr. C.T. Mamisch, Klinikum Bergmannsheil, Bochum.

Studies on Bone and Cartilage Imaging

Applicability Study on the Use of a Portable 3-D X-Ray Unit (ISO-C-3D) in the Operating Room
Research in this clinical study focuses on improved perioperative diagnostics, particularly with respect to optimized management of patients with complex extremity fractures. Early results demonstrate a trend toward improved reduction of distal radius fractures, the most common type of osseous injury in adults today. Further studies are intended to clarify if the use of the modern 3-D X-Ray unit will bring additional improvements in the management of fractures near joints. Principal investigator: **Dr. J. Gusinde.**

Evaluation of the Longitudinal Reproducibility of Cartilage Volume and Surface Area Determined From A Model Based on 3-D MR Imaging
The study assesses the reproducibility of serial cartilage volume and area measurements in severe arthrosis (Kellgren scores III-IV) in intervals of several months, in order to (1) demonstrate cartilage volume changes and to (2) test the efficacy of chondroprotective drugs by non-invasive means. Principal investigator: **Dr. M. Brem**, joint project with Prof. Dr. P. Lang, Director of Musculosceletal Radiology, Brigham and Women`s Hospital Boston, Harvard Medical School.

Computer Simulation of Various Dose Reduction Schemes in Multidetector CT Scanning of the Sinuses
Radiation dose reduction was simulated by adding synthetic image noise. The diagnostic value of the resulting images was analyzed. The overall goal is to lower the radiation dose to sensitive organs such as the eye or the thyroid gland. Principal investigator: **Dr. M. Brem**, joint project with Prof. Dr. A. Norbash, Chairman and Professor of Radiology, Boston University, and Dr. J. U. Schöpf, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital Boston, Harvard Medical School.

Preoperative CT-Based Analysis of Glenohumeral Joint Geometry and Marrow Spaces – Validated With the "Visible Human"
3-dimensional analysis of the geometry of the glenohumeral joint from CT datasets. Data validation via anatomical cross-sections obtained from human cadavers. Preoperative study aiming to develop new approaches for fixating shoulder endoprostheses. Principal investigator: **Dr. G. Welsch**, joint project with Prof. W. Fitz, Orthopedic Surgery, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA; Prof. P. K. Lang, Prof. R. Kikinis, Surgical Planning Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.

Quantitative and Qualitative MRI-Based Cartilage Imaging
Quantitative and qualitative imaging of knee and hip joint cartilage in patients suffering from arthrosis and healthy controls utilizing 1.5 and 3 T MRI machines and novel

sequencing. Data validation and registration is based on histological sections and biomechanical stress testing. Principal investigator: **Dr. G. Welsch**; joint project with Dr. C. T. Mamisch, Klinikum Bergmannsheil, Bochum; Dr. Cavallaro, Radiology, Erlangen University; PD B. von Rechenberg, Animal Hospital, Zürich University; Prof. Stussie, Biomechanics Laboratory, ETH, Zürich; Prof. Blauth, Trauma Surgery, Innsbruck).

Arthrosis and Etiology of Impingement After Corrective Osteotomy of the Femur in A Sheep Model – MR-Imaging of Hip Cartilage
Following femur osteotomies designed to create impingement syndrome in a sheep model, the hip cartilage is visualized by MRI. Validation of hip MRI. MRI sequencing is adapted to the particular anatomical relationships. Principal investigator: **Dr. G. Welsch,** joint project with Prof. Siebenrock, Orthopedics, Inselspital, Bern; PD B. von Rechenberg, Animal Hospital, Zürich University; Dr. C. T. Mamisch, Klinikum Bergmannsheil, Bochum.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. P. Lang, Dr. J. U. Schöpf, Department of Radiology, Brigham and Women`s Hospital Boston, Harvard Medical School, USA

Prof. W. Fitz, Orthopedic Surgery, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. P. K. Lang, Prof. R. Kikinis, Surgical Planning Laboratory, Brigham and Womens Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. Dr. A. Norbash, Chairmain and Professor of Radiology Boston University, USA

Priv.-Doz. Dr. B. von Rechenberg, Tierspital, Universität Zürich, Schweiz

Prof. Stussie, Laboratorium für Biomechanik, ETH, Zürich; Prof. Blauth, Unfallchirurgie, Innsbruck, Österreich

Prof. Siebenrock, Orthopädie, Inselspital, Bern, Schweiz

5. Entwicklung neuer Implantate

Entwicklung eines Humerusnagels mit Memory-Legierung
In einem Gemeinschaftsprojekt mit dem Anwenderzentrum Material- und Umweltforschung der Universität Augsburg, Institut für Physik (AMU) und der Fa. Tikom (Fürth) wurde ein Vorversuch zur Entwicklung eines neuartigen Humerusnagels auf der Basis einer Memory-Legierung erfolgreich durchgeführt. Dies kann die Grundlage einer völlig neuen Technik der intramedullären Frakturstabilisierung darstellen. Es resultiert eine Patentanmeldung und die Marktreife des Implantates. Projektleiter: **Dr. W. Franck**, in Kooperation mit dem Anwenderzentrum Material- und Umweltforschung der Universität Augsburg, Institut für Physik (AMU) und der Fa. Tikom (Fürth).

Biomechanische Untersuchung zur Stabilität des Expansionsnagels
Es wurden biomechanische Untersuchungen zur Stabilität eines konventionellen Verriegelungsnagels, versus neuer Expensionsnagel, im osteoporotischen Knochen durchgeführt. Dabei wurde die Rotationsstabilität und die Auszugskräfte entlang der Längsachse mittels biomechanischer Untersuchungen geprüft. Die Auswertung erfolgt anhand radiologischer Untersuchungen (QCT und Densitometrie) an allen Präparaten. Projektleiter: **Dr. W. Franck** in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Technische Mechanik, Fachgebiet Biomechanik, Univ. Erlangen.

Laserstrukturierung von Oberflächen bei Implantaten
Zur Überprüfung der laserstrukturierten Oberflächen, die im Forschungsobjekt FORBIOMAT evaluiert wurden, wurde im Jahr 2002 und 2003 eine spezielle Strukturierung von Titan-Aluminium-Vanadium-Oberflächen mit einer Lasertechnologie durchgeführt. Hierbei konnte eine Kombination aus definierten Porengeometrien und der etablierten Rauhstrahlung biomechanisch und histomorphometrisch geprüft werden. Die tierexperimentellen, zellkulturellen und histomorphometrischen Untersuchungen haben ihren Abschluss im Jahr 2003 gefunden. Ein signifikanter Vorteil der laserstrukturierten 200 µm Porengeometrien waren evident. Die erarbeiteten Ergebnisse sind in mehreren Vorträgen und verschiedenen Publikationen auf nationaler und internationaler Ebene bereits publiziert, bzw. zur Publikation angenommen. Dieses Objekt wurde vom Freistaat Bayern im Rahmen der Hightech-Offensive geführt. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl.**

Design of Novel Implants

Development of a Shape Memory Alloy Humerus Nail
In a preliminary project conducted jointly with the Materials and Environmental Application Center at the University of Augsburg Institute of Physics (AMU) and Tikom Company (Fürth), the development of a novel humerus nail was successful. The underlying concept may lead to completely new techniques for intramedullary fracture reduction. Based on the study, a patent application was filed and the implant was readied for marketing. Principal investigator: **Dr. W. Franck**, joint project with the Materials and Environmental Application Center at Augsburg University Institute of Physics (AMU) and the Tikom Company (Fürth).

Biomechanical Stress Testing of Expansion Nails
A conventional locking nail system was compared to the new expansion nailing system. The comparison included biomechanical stress testing in osteoporotic bone. Rotational stability and longitudinal pull-out forces were determined with biomechnical tests. To complete the evaluation, all specimens were subjected to radiographic examinations (QCT and densitometry). Principal investigator: **Dr. W. Franck**, joint project with the Chair for Technical Mechanics, Biomechanics Branch, Erlangen University.

Laser Machining of Implant Surfaces
This analysis of laser machined surfaces is part of the FORBIOMAT project. In 2002 and 2003, laser machining was

utilized to give special surface properties to titanium-aluminum-vanadium implants. The biomechnical and histomorphometric properties of specific pore geometries were compared to those of conventionally rough-blasted surfaces. The respective animal experiments, cell culture studies, and histomorphometric analyses were completed in 2003. Implants with laser machined 200 µm pores were proven to be significantly superior. Study results were presented at several national and international meetings and have been published (or accepted for publication) in various journals. This research was part of the Hightech Initiative of the State of Bavaria. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl**.

Finanzierung / Funding

Projektleiter/ Principal Investigator: Dr. W. Franck
Fa. Tikom-Schmidt
PM/SM: 2002: 5.000 €

Projektleiter/ Principal Investigator: Dr. W. Franck
Elan-Fond
PM/SM: 2002: 10.000 Euro

Projektleiter/ Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. R. Stangl
High-tech-Offensive Bayern
SM: 2002: 5.000 € 2003: 5.000 €

6. Biomechanische Untersuchungen und Ganganalyse

Gangveränderungen bei Tumoren der unteren Extremität

Arbeiten im Rahmen der angewandten Biomechanik und Ganganalyse bei Tumorpatienten: Die Auswirkungen von Tumorresektionen auf das Gangverhalten bei extremitätenerhaltenden Operationen mit und ohne endoprothetischer Versorgung wurden im Ganganalyselabor untersucht. Projektleiter: **Dr. O. Schmid**.

Biofeedback Schuhsohle

Zur Optimierung der Teilbelastung nach Operationen an der unteren Extremität wurde in Kooperation mit dem Ing.-Büro Pfaff eine Einlegesohle entwickelt, die bei Überschreitung eines individuell eingestellten Grenzwertes mittels akustischer, optischer oder mechanischer Signale ein Überschreiten der vorgegebenen Teilbelastung signifikant verhinderte. Eine Patentanmeldung resultierte. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl** in Kooperation mit dem Ing.-Büro Pfaff, Hafenlohr/Main.

Biomechanical Gait Studies

Gait Changes Associated with Lower Extremity Tumors

Applied biomechanical and gait studies in tumor patients: The effects of extremity-preserving tumor removal on gait patterns was analyzed in the gait laboratory. Both cases with and cases without endoprosthetic reconstruction were assessed. Principal investigator: **Dr. O. Schmid**.

Biofeedback Sole

In order to optimize partial weight bearing after surgical procedures on the lower extremity, a specialized insole was developed. This work was completed in cooperation with Pfaff Engineering/Consulting. The insole provides audible, visible, or mechanical warning signals if an individually programmed force is exceeded, thereby preventing more than partial weight bearing. A patent application was filed. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl**, joint project with the Pfaff Engineering Consulting Firm, Hafenlohr/Main.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. O. Schmid
Sander-Stiftung
PM/SM: 2002: 87.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wu G, Siegler S, Allard P, Kirtley C, Leardini A, Rosenbaum D,Whittle M, D'Lima DD, Cristofolini L, Witte H, Schmid O, Stokes I (2002) Standardization and Terminology Committee of the International Society of Biomechanics. ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion—part I: ankle, hip, and spine. International Society of Biomechanics. J Biomech 35(4): 543-8

Schmid OA, Hemmer S, Wunsche P, Hirschfelder H (2003) The adult hip after femoral varus osteotomy in patients with unilateral Legg-Calve-Perthes disease. J Pediatr Orthop B 12(1): 33-7

7. Untersuchung und Entwicklung neuer Operationsmethoden

Einfluss der AC-Gelenkteilresektion bei arthroskopischer subacromialer Dekompression

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung an 66 Patienten, bei der eine Schultersarthroskopie mit subacromialer Dekompression eine partielle AC-Gelenkresektion erhielten, konnte nachgewiesen werden, dass bei positiver AC-Gelenksymptomatik eine vollständige AC-Gelenkresektion durchgeführt werden sollte. Im Gegensatz zur Literaturmeinung konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass eine partielle AC-Gelenkresektion keinen negativen Einfluss auf das outcome der Patienten hat, vorausgesetzt präoperativ bestand keine klinische AC-Symptomatik. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl.**

Perkutane Achillessehnennaht

Im Rahmen einer retrospektiven Nachuntersuchung an 68 Patienten konnte an der Abteilung für Unfallchirurgie Anfang der 90er Jahre eingeführte Operationsverfahren überprüft werden. Die Ergebnisse der minimal invasiven Behandlungen waren positiv, sodass dieses Verfahren mittlerweile die offene Achillessehnennaht weitgehend verdrängt hat. In der Literatur sind bis zu 16 % beschriebene Häufungen von N.-suralis-Irritationen, diese konnten durch eine modifizierte Operationstechnik nahezu vollständig vermieden werden. Projektleiter: **Dr. J. Gusinde, Priv.-Doz. Dr. R. Stangl.**

Operation der Schultereckgelenkssprengung mittels Hakenplatte
Im Rahmen einer retrospektiven, konsekutiv klinischen und sonographischen Untersuchung des outcomes von 42 Patienten, die mittels Hakenplatte, bzw. K-Drahtzuggurtungen bei Schultereckgelenkssprengungen (Tossy III, Rockwood III-V) versorgt wurden, konnte statistisch hochsignifikant nachgewiesen werden, dass die Operationstechnik mit Hakenplatten sehr gute Ergebnisse bei reduzierter OP-Zeit und reduzierter Strahlenbelastung erlaubt. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl**.

Minimalinvasive Versorgung von Wirbelkörperfrakturen
In einer klinischen Studie werden Wirbelkörperfrakturen mittels Vertebroplastie versus Kyphoplastie in jeweils minimalinvasiver Operationstechnik gegeneinander evaluiert. Die Studie wurde 2003 begonnen. Beide Verfahren erlauben postoperativ eine sofortige Belastung der plastisch rekonstruierten und intraossär stabilisierten Wirbelkörperdeformitäten. Projektleiter: **Dr. I. Winter**.

Development and Evaluation of Novel Surgical Techniques

Impact of Partial Resection of the AC Joint in Arthroscopic Decompression
Retrospective analysis encompassing 66 patients, who underwent shoulder arthroscopy with subacromial decompression including partial AC joint resection. The study revealed that complete AC joint resection should be performed if AC joint symptoms are present. The study also demonstrated that partial AC joint resection does not impair patient outcome, provided no clinical AC symptoms are present preoperatively – a result contrary to what the literature suggests. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl.**

Percutaneous Achilles Tendon Repair
The results of a new minimal invasive operative procedure introduced in the Department of Trauma Surgery in the early nineties were validated in a retrospective study on 68 patients. Treatment outcome was favorable and the method has now mostly replaced open Achilles tendon repair. The literature reports sural nerve irritation in 16% — a modified surgical approach prevented this complication in nearly all cases. Principal investigator: **Dr. J. Gusinde, Priv.-Doz. Dr. R. Stangl.**

Management of Shoulder Joint Separation Using Hook Plates
In this retrospective clinical and sonographic study, the outcome of shoulder joint separation (Tossy III, Rockwood III-V) with hook plate and K-wire cerclage repairs was evaluated in 42 consecutive patients. On statistical analysis, it was highly significant that the hook plate technique is associated with very good outcomes while reducing operative time and radiation exposure. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. R. Stangl.**

Minimal Invasive Approach to Vertebral Body Fractures
This clinical study compares minimal invasive surgical vertobroplasty to minimal invasive surgical kyphoplasty for the treatment of vertebral body fractures. The study commenced in 2003. Both approaches are designed to rebuild the vertebral body and to stabilize it intraosseously, thereby permitting immediate postoperative load-bearing. Principal investigator: **Dr. I. Winter.**

8. Qualitätsmenagement

Zertifizierung der Abteilung für Unfallchirurgie an der Chirurgischen Universitätsklink nach ISO 9001. Die seit 1999 bestehende Zertifizierung nach ISO 9001 der Abteilung für Unfallchirurgie wird an der Chirurgischen Universitätsklink fortgesetzt. Projektleiter: **Dr. A. Olk, Dr. O. Schmid**.

Quality Management

ISO 9001 Certification of the Department of Trauma Surgery within the Surgical Center at the University Hospital. The Department of Trauma Surgery had first become ISO 9001 certified in 1999. Certification is continued. Principal investigators: **Dr. A. Olk, Dr. O. Schmid**.

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 107.500 €

Andere Drittmittel

2002: 27.000 €

Habilitationen

Dr. med. W. M. Franck: Die Entwicklung eines neuen Systems zur Nagelosteosynthese des Humerus unter besonderer Berücksichtigung der Osteoporose, 30.10.2003

Facharztausbildungen

Dr. med. Isabel Winter, FÄ f. Chirurgie am 30.9.2003

Dr. med. Johannes Gusinde, FA f. Chirurgie am 30.7.2003

Dissertationen / Doctorate theses

Krug-Bodechtel Roland: Kontrollierte Teilbelastung unter Benutzung einer Einlegesohle mit integrierter Druckmessung (2002)

Loos Bernd: Untersuchungen des Knochenanwachsverhaltens auf drei verscheidenen laserstrukturierten, offenporigen Implantatoberflächen mit einer raugestrahlten Referenzoberfläche im intramedullären Kaninchenmodell. (2002)

Biedermann Tobias: Die robotersunterstützte Implantation von Hüftendoprothesen mit dem CASPAR-System. (2003)

Hosseini Mehdi (Dr. biol hum): Die Konzentration von Moxifloxacin im Knochengewebe und Serum beim alloarthroplastischen Hüftgelenksersatz nach präoperativer oraler Applikation. (2003)

Petschler Timo:Vergleich des konventionell und roboterassistiert durchgeführten alloarthroplastischen Hüftgelenkersatzes. (2003)

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

Mitarbeiter der unfallchirurgischen Abteilung sind in folgenden Gremien, Gesellschaften und Arbeitskreisen vertreten:
Bayerische Chirurgenvereinigung e.V.
Berufsverband der Deutschen Chirurgen (BDC)
Berufsverband für Physikalische Medizin und Rehabilitation
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Biomaterialien (CAB) der deutschen Gesellschaft für Chirurgie
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie e.V. (DGOT)
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V.
Deutsche Gesellschaft für Unfallheilkunde (DGUC)
Deutsche und internationale Gesellschaft für extrakorporelle Stoßwellentherapie
Deutsche Vereinigung für Kinderorthopädie
Deutschen Vereinigung für Schulter- und Ellenbogenchirurgie (DVSE)
Deutscher Hochschulverband
Europäische Vereinigung für Chirurgie und Medizin des Fusses (EFAS)
European Orthopedic Research Society (EORS)
European Society of Movement Analysis in Adults and Children (ESMAC)
Gerhard Küntscher - Kreis
International Society of Biomechanics (ISB)
International Society of Orthopedic Surgery and Traumatology (SICOT)
Medizinisch-Physikalische Sozietät Erlangen, FAU Erlangen
Verband leitender Unfallchirurgen
Delegierter der Bayerischen Landesärztekammer, Mitglied im Ausschuß ambulante/stationäre Versorgung (Priv.Doz.Dr. med. R. Stangl)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Stryker Navigationssystem für Knie-Navigation, Modell 6.000-200

ISO-C-3D, mobiles Röntgenbild, Verstärkungssystem mit 3D-Rekonstruktion

Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie

Division of Transfusion Medicine and Haemostaseology

Krankenhausstraße 12, 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:
Priv.-Doz. Dr. med. Robert Zimmermann
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36972
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36973
E-Mail: robert.zimmermann@trans.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Eckstein, Reinhold *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. med.	reinhold.eckstein@trans.imed.uni-erlangen.de	-36972
Weisbach, Volker	Priv.-Doz. Dr. med.	volker.weisbach@trans.imed.uni-erlangen.de	-36972
Zimmermann, Robert	Priv.-Doz. Dr. med.	robert.zimmermann@trans.imed.uni-erlangen.de	-36972

Forschungsschwerpunkte

- Gewinnung hämatopoietischer Progenitorzellen aus Blut und Plazentarestblut
- Apheresetechniken zur Gewinnung und Charakterisierung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate
- Herstellung von Thrombozytapheresehochkonzentraten (sog. „dry platelets“) und Lagerung in additiven Lösungen
- Qualitätsgesicherte Thrombozytentransfusion: Indikationsstellung, Anwendung und Arzneimittel-entwicklung
- Präoperative Eigenblutspende und Hämatopoese
- 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
- Preparation of dry platelet concentrates and platelet storage in additive solutions
- Quality assurance in platelet transfusion
- Autologous blood donation and haematopoiesis
- 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. J. 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-hematopoietic progenitor cells in cooperation with the departments of pediatrics, gynecology and obstetrics and other departments of the hospital. Principal Investigator: **Dr. J. Zingsem.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Stachel DK, Leipold A, Krapf T, Knüfer V, Ringwald J, Strasser E, Zingsem J, Beck JD, Holter W (2003) Successful stem cell mobilization with stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor in patients with solid tumors failing conventional mobilization with chemotherapy and G-CSF. J Hematother Stem Cell Res 12: 131-133

Zingsem J, Strasser E, Weisbach V, Zimmermann R, Ringwald J, Goecke T, Beckmann MW, Eckstein R (2003) Cord blood processing using an automated and functionally closed system. Transfusion 43: 806-813

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 enthielten bei den klassischen Separationsverfahren allerdings erhebliche Mengen kontaminierender Leukozyten. Die Transfusion dieser Leukozyten im Rahmen der Thrombozytentransfusion ist für eine Reihe unerwünschter transfusionsassoziierter Nebenwirkungen verantwortlich. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist deshalb die Gewinnung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate durch 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. J. Zingsem, Dr. J. Ringwald.**

Preparation and characterization of white cell-poor platelet concentrates by apheresis

Platelet apheresis processing large blood volumes to produce platelet-rich plasma has become a standard procedure. In the past, platelet concentrates collected by apheresis were 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 Investigators: **Dr. J. Zingsem, Dr. J. Ringwald.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Geert van Waeg, Marc Antoon, GambroBCT, Brüssel, Belgien

Dr. H. Bunkens, GambroBCT, Lakewood, Colorado

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Zingsem J, Weisbach V, Zimmermann R, Glaser A, Bunkens H, Eckstein R (2002). Preparation of fresh frozen plasma as a by-product of plateletapheresis. Transfusion 42: 81-86

Moog R, Zeiler T, Heuft HG, Stephan B, Fischer EG, Kretschmer V, Rodel-Spieker R, Strasser E, Zingsem J (2003). Collection of WBC-reduced single-donor PLT concentrates with a new blood cell separator: results of a multicenter study. Transfusion 43: 1107-1114

Ringwald J, Zingsem J, Zimmermann R, Strasser E, Antoon M, Eckstein R (2003) First comparison of productivity and citrate donor load between the Trima (R) version 4 (dual-stage filler) and the Trima Accel (R) (single-stage filler) in the same donors. Vox Sang 85: 267-275

3. Herstellung von Thrombozytapherese-hochkonzentraten (sog. „dry platelets") und Lagerung in additiven Lösungen

Die Herstellung von Thrombozytenkonzentraten in additiven Lösungen ist in den letzten Jahren verstärkt in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesse gelangt. Dies geschah vor dem Hintergrund der möglichen Pathogeninaktivierung zellulärer Blutprodukte, zu deren optimaler Wirkung der Plasmaanteil in einem Präparat auf ein notwendiges Minimum reduziert werden muss. Weiterhin soll das eingesparte Plasma anderen Verwendungszwecken (z.B. Fraktionierungsplasma) zugeführt werden, um die Versorgungslage zu verbessern. Von klinischer Seite ist zu erwarten, dass durch die Reduktion des Plasmaanteils in Thrombozytapheresekonzentraten die Rate an Nebenwirkungen (z.B. allergische Transfusionsreaktionen) reduziert werden kann. Voraussetzung für die Herstellung von Thrombozytenapheresekonzentrate in additiven Lösungen ist die Gewinnung sog. „dry platelets" (Thrombozytenapheresekonzentrate mit einer Plättchenkonzentration von > 3000 x 10e+3 pro µl). In den Jahren 2001 und 2002 wurden hierzu mit dem Separator TRIMA der Fa. GambroBCT mehrere Untersuchungen zur Herstellung dieser Thrombozytapheresehochkonzentrate durchgeführt. Ebenso wurden verschiedene additive Lösungen (PAS II, PAS III, PAS III M) bzgl. der In-vitro-Qualitätsparameter der hergestellten Thrombozytapheresekonzentrate miteinander und mit den Standardpräparaten in Plasma verglichen. Projektleiter: **Dr. J. Ringwald.**

Preparation of dry platelet concentrates and platelet storage in additive solutions

The preparation of platelet concentrates in additive solutions attracts growing attention since there is the possibility to inactivate pathogens that contaminate cellular blood components. Such inactivation procedures presuppose the reduction of the plasma portion in platelet concentrates. Additionally, the portion of plasma that may be used otherwise is higher if "dry platelets" are produced. Clinically, the reduction of the plasma portion in platelet components may reduce the frequency of adverse reactions, e.g. of allergic reactions. The resuspension of platelets in additive solutions requires the production of "dry platelets" – concentrates containing more than 3000 x 10e+3 per µl. For this purpose, we performed several series of platelet preparations using the TRIMA separator by GambroBCT. Platelet concentrates in the additive solutions PAS II, PAS III and PAS III M were compared with each other and with platelets in plasma by analyses of the in vitro quality of fresh and stored platelet concentrates. Principal Investigators: **Dr. J. Ringwald.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

BEST group der ISBT (International society of blood transfusion)

Marc Antoon, GambroBCT, Brüssel, Belgien

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gulliksson H, AuBuchon JP, Cardigan R, Van Der Meer PF, Murphy S, Prowse C, Richter E, Ringwald J, Smacchia C, Slichter S, De Wildt-Eggen J; The Biomedical Excellence for Safer Transfusion Working Party of the International Society of Blood Transfusion (2003) Storage of platelets in additive solutions: a multicentre study of the in vitro effects of potassium and magnesium. Vox Sang 85: 199-205

4. Qualitätsgesicherte Thrombozyten-transfusion: 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. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. 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. 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 current object of research is the development and characterization of new platelet preparations for topical growth fac-

tor therapy. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. R. Zimmermann.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P (2003) Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degredation? Clin Oral Impl Res 14: 213-218

Zimmermann R, Arnold D, Strasser E, Ringwald J, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R (2003) Sample preparation technique and white cell content influence the detectable levels of growth factors in platelet concentrates. Vox Sang 85: 283-289

5. 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. V. 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 mechanims underlying this variability and to investigate measures to enhance the power of compensatory erythropoiesis after autologous blood donation. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. V. Weisbach.**

6. 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 experimentellen Probleme der Gewinnung dieser Zellen. Vergleichende Untersuchungen verschiedener Zellseparationssysteme widmen sich den Teilaspekten der Sammeleffizienz, des Zellgehalts und der Reinheit der Konzentrate mononukleärer Zellen. Projektleiter: **Dr. E. 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 collegues 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 Investigator: **Dr. E. Strasser.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Berger TG, Feuerstein B, Strasser E, Hirsch U, Schreiner D, Schuler G, Schuler-Thurner B (2002) Large-scale generation of mature monocyte-derived dendritic cells for clinical application in cell factories. J Immunol Methods 268: 131-140

Strasser E, Berger T, Weisbach V, Zimmermann R, Ringwald J, Schuler-Thurner B, Zingsem J, Eckstein R (2003) Comparison of two apheresis systems for the collection of CD14+ cells intended to be used in dendritic cell culture. Transfusion 43: 1309-1316

7. Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

Weitere Forschungsfelder der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie sind die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper (**Priv.-Doz. Dr. V. Weisbach**), die Charakterisierung von Faktoren, welche die Qualität gelagerter Erythrozytenkonzentrate beeinflussen (**Priv.-Doz. Dr. V. Weisbach, Priv.-Doz. Dr. R. Zimmermann**), und komplexe hämostaseologische Störungen in der klinischen Patientenversorgung (**Dr. J. Ringwald, Dr. E. Strasser**).

Clinical research related to hemotherapy

Other research interests regard to the examination of antibodies against red cell antigens (**Priv.-Doz. Dr. V. Weisbach**), the characterization of factors influencing the quality of stored red cell concentrates (**Priv.-Doz. Dr. V. Weisbach, Priv.-Doz. Dr. R. Zimmermann**)and complex dysfunctions of the coagulation system (**Dr. J. Ringwald, Dr. E. Strasser**).

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schlembach D, Beinder E, Zingsem J, Wunsiedler U, Beckmann MW, Thorsten Fischer T (2003). Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. Clinical Science 105: 279-85

Zimmermann R, Ringwald J, Eckstein R (2003) Zu Roth WK: Bericht vom TSE-Meeting „Safety of blood components", Frankfurt/M., 21. März 2003". Transfus Med Hemother 30: 189-193. [Letter to the editor mit Antwort des Autors]. Transfus Med Hemother 30: 284-286

Zimmermann R, Heidenreich D, Weisbach V, Zingsem J, Neidhardt B, Eckstein R (2003) In vitro quality control of red blood cell concentrates outdated in clinical practice. Transfus Clin Biol 10: 275-283

Finanzierung ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Funding

Fa. 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"
PM/SM: 2002: 133.458 € 2003: 151.192 €

Fa. Gambro Cobe BCT, München, „Optimierung von Zellseparationsverfahren"
PM/SM: 2002: 37.838 € 2003: 9.459 €

Fa. Fresenius, Friedberg „Optimierung von Zellseparationsverfahren" Friedberg
PM/SM: 2003: 7.995 €

ELAN-Fonds; „TAFI und Faktor XIIa bei SLE"
PM/SM: 2003: 23.500 €

Fa. Siemens, Erlangen, „Epidemiologische Blutspenderuntersuchungen"
PM/SM: 2003: 960 €

ISTM (International society fortravel medicine), "Studienprojekt zur Reisethrombose -traveller´s thrombosis - a state of practice in Germany"
PM/SM: 2003: 4.357 €

Ausgewählte Publikationen ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Selected Publications

Strasser E, Zimmermann R, Neidhardt B, Manger B, Scharrer I, Weisbach V, Eckstein R (2002) Hemorrhagic diathesis through acquired factor XIII inhibitor. In: Scharrer I, Schramm W (eds.) 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 208-209

Strasser E, Lindemann Y, Neidhardt B, Scharrer I, Zimmermann R, Weisbach V, Eckstein R (2002) Cardiac tamponade in a patient with acquired factor VIII inhibitor and chronic renal failure. In: Scharrer I, Schramm W (eds.) 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 159-160

Zimmermann R, Eckstein R (2002) Hämostasestörungen. In: Köckerling F, Mang H, Scheuerlein H (Hrsg.) Perioperative Medizin. J. A. Barth Verlag Stuttgart, 110-115

Zimmermann R, Eckstein R (2002) Transfusionszwischenfall. In: Köckerling F, Mang H, Scheuerlein H (Hrsg.) Perioperative Medizin. J. A. Barth Verlag Stuttgart, 119-121

Zimmermann R, Eckstein R (2002) Hämotherapie. In: Köckerling F, Mang H., Scheuerlein H (Hrsg.). Perioperative Medizin. J.A.Barth Verlag Stuttgart, 279-282

Zimmermann R, Bender A, Eckstein R (2003) Rechtliche Grundlagen. In: Müller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg.) Transfusionsmedizin. Grundlagen - Therapie - Methodik. 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 227-243

Strasser E, Neidhardt B, Klein P, Zimmermann R, Ringwald J, Zingsem J, Weisbach V, Eckstein R (2003) Life-threatening hemorrage in a patient with red cell antibodies - effective blood coagulation with rFVIIa. In: Scharrer I, Schramm W (eds.). 32nd Hemophilia Symposium Hamburg 2001. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 177-179

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2003: 23.500 €

Andere Drittmittel

2002: 171.851 €2003: 173.963 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. Robert Zimmermann. Qualitätsgesicherte Thrombozytentransfusion: Neue Untersuchungen zur Indikationsstellung, Anwendung und Arzneimittelentwicklung. Antrittsvorlesung am 30.05.2002

Dissertationen / Doctorate theses

Hanisch, Nadja: Der Einfluss radioaktiver Bestrahlung mit 30 Gy auf die Verwendbarkeit von Erythrozytenkonzentraten in Abhängigkeit vom Konservenalter und vom Leukozytengehalt (2002)

Herberg, Daniela: Einfluß der großvolumigen Leukapherese mononukleärer Zellen auf systemische Spiegel hämatopoetischer Wachstumsfaktoren bei gesunden Blutspendern. (2002)

Ring, Josef: Der Einfluß radioaktiver Bestrahlung mit Leukozyteninaktivierungsdosis auf die Verwendbarkeit von 14 Tage vorgelagerten Erythrozytenkonzentraten unter Verwendung verschiedener additiver Lösungen (2002)

Aumiller, Thomas: In vitro Kultur humaner primitiver hämatopoetischer Stammzellen aus Plazentarestblut. (2003)

Bleyer, Stephan: In-vitro-Kultur von Vorläuferzellen der Erythropoese. (2003)

Heidenreich, Daniela: Untersuchung der In-vitro-Qualität klinisch genutzter, aber nicht transfundierter Human-Erythrozytenkonzentrate verschiedener Hersteller am Ende der Lagerungsdauer. (2003)

Jakubietz, Michael: Untersuchung verschiedenartig hergestellter Thrombozytenkonzentrate als Quelle von Wachstumsfaktoren zur lokalen Anwendung. (2003)

Jakubietz, Rafael: Untersuchung des Einflusses einer fünftägigen Lagerung auf den Wachstumsfaktorengehalt von Thrombozytapheresekonzentraten. (2003)

Kohlhammer, Yvonne: Die Variabilität der kompensatorischen Erythropoese nach präoperativer Eigenblutspende: Nachweis von Antikörpern gegen potentiell hämatotrope Viren. (2003)

Petermann, Martin: Untersuchung der Qualitätskontrollen von Monozytapheresekonzentraten gesunder Blutspender und Patienten mit malignen Melanomen. (2003)

Schwarzkopf, Peter: Untersuchung geteilter Thrombozytapheresekonzentrate für die Anwendung in der Pädiatrie (Lagerstudie). (2003)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Ringwald J. Gewinn des runners-up-award der ISTM (International society for travel medicine) für Studienprojekt zur Reisethrombose ("traveller´s thrombosis - a state of practice in Germany")

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 (DGTI)
Beisitzer im Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)
Facharztprüfer und Fachgutachter der Bayerischen Landesärztekammer
Ermächtigung zur vollen Weiterbildung im Fach Transfusionsmedizin und für die Zusatzbezeichnung Bluttransfusionswesen

Priv.-Doz. Dr. Robert Zimmermann
Mitglied der gemeinsamen Standardkommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)

Dr. Jürgen Zingsem
Obmann der Sektion „Präparative und therapeutische Hämapherese" der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

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

Immunhämatologische Fortbildungsveranstaltung für Medizinisch-technische Assistenten in der Medizin.

Hämostaseologische Fortbildungsveranstaltung für Ärzte.

Fortbildungslehrgang der Bayerischen Landesärztekammer für Transfusionsverantwortliche und Transfusionsbeauftragte.

Operatorseminare der DGTI

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.

Klinik für Herzchirurgie
Lehrstuhl für Herzchirurgie

Department of Cardiac Surgery
Chair of Cardiac Surgery

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33319
Fax: ++49 (0)9131 / 85-32768
http://www.herzchirurgie.med.uni-erlangen.de
E-Mail: michael.weyand@herz.imed.uni-erlangen.de
weyand@klinikum-nürnberg.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

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Weyand, Michael *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	michael.weyand@herz.imed.uni-erlangen.de	-33319
Fischlein, Theodor	Prof. Dr. med.	theodor.fischlein@herz.imed.uni-erlangen.de	-33697
Mahmoud F. Omar	Dr. med.	faidi.mahmoud@herz.imed.uni-erlangen.de	-33984
Cesnjevar, Robert	Dr. med.	robert.cesnjevar@herz.imed.uni-erlangen.de	-33590
Feyrer, Richard	Dr. med.	richard.feyrer@herz.imed.uni-erlangen.de	-33217
Harig, Frank	Dr. med.	frank.harig@herz.imed.uni-erlangen.de	-33590
Pfeiffer, Steffen	Dr. med.	steffen.pfeiffer@herz.imed.uni-erlangen.de	-33217
Sirch, Joachim	Dr. med.	sirch@klinikum-nürnberg.de	0911/398-5442
Ensminger, Stephan	Priv.-Doz. Dr. med.	stephan.ensminger@herz.imed.uni-erlangen.de	-33985

Forschungsschwerpunkte

- Minimal invasive Herzchirurgie
- Extrakorporale Zirkulation (EKZ)
- Chirurgische Therapie der terminalen Herzinsuffizienz (Herztransplantation, „Kunstherz“)
- Transplantationsimmunologie
- Xenotransplantation
- Chromosomale Anomalien bei angeborenen Herzfehlern
- Kardioplegieverfahren bei angeborenen Herzfehlern
- Tissue Engineering

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
- Chromosomal Aberrations in Congenital Cardiac Defects
- Cardioplegia in Congenital Cardiac Defects
- Tissue Engineering

1. Minimal invasive Herzchirurgie

In der Chirurgie ist man heutzutage 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 solchen 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. Dr. T. Fischlein, Dr. R. Feyrer**) wird die Anwendbarkeit und Effizienz dieser Techniken evaluiert.

Minimally Invasive Cardiac Surgery

Nowadays it is important for surgeons to minimize the perioperative trauma for their patients. In cardiac surgery, this is achieved by avoiding the cardiopulmonary bypass for selected operations. For example, during beating heart coronary revascularisation stabilizing devices are used to stabilise the area of the myocardium, where arterial and venous bypasses are performed. After such an operation the advantage for the patient is earlier weaning off the ventilator and a faster recovery from the procedure. In particular, patients with concomitant diseases like renal insufficiency or lung disease as well as patients with impaired ventricular function benefit from this type of operation. At the same time vein harvesting for bypass grafts from the legs of the patients is performed with minimally invasive instruments through very small incisions. After this type of surgery, wound healing problems are less frequent and patient comfort seems to be increased. Superiority and efficiency of these techniques is currently evaluated in a number of clinical trials (**Prof. Dr. T. Fischlein, Dr. R. 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 deren Durchführbarkeit, jedoch kommt es auf Grund der Fremdoberfläche der Standard-Schlauchsysteme zu Nebenwirkungen wie z.B. einer generalisierten inflammatorischen Reaktion (SIRS). Durch verschiedene Beschichtungen (z.B. Heparinbeschichtung, Phospholipidbeschichtung) oder anderweitiger Oberflächenbehandlung (z.B. Proteinbehandlung) kann eine vermindert thrombogene, biokompatiblere Oberfläche geschaffen werden. In mehreren klinischen Studien wird die Verbesserung der Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulationssysteme untersucht. Darüber hinaus wird die Pathophysiologie der EKZ im Hinblick auf die Veränderungen des Immunsystems, insbesondere der Zytokinsekretion und des SIRS 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.

Extracorporal 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 of the standard ECC-tubing, side effects such as a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) can be observed. Tube system with reduced thrombogenicity and increased biocompatibility are developed with different coating (e.g. Heparin, Phosphlipids) 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. 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

Feyrer R, Harig F, Cesnjevar R et al. (2003) Bioline or Safeline Treatment of CPB Circuits ? Cardio Vascular Engineering (CVE) 8 (1/2): 79-84

Schoof E, Stuppy A, Harig F, Dötsch J et al. (2003) No influence of surgical stress on postoperative Leptin gene expression in different adipose tissues and soluble leptin receptor plasma levels. Hormone Research 59: 184-190

3. Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)

Die Prognose der schweren 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 orthotope Herztransplantation stellt nach wie vor die Therapie der Wahl für solche Patienten dar. Durch eine zunehmende Verknappung der Spenderorgane sterben heutzutage eine große Anzahl von Patienten auf der Warteliste. Dieser Patientengruppe bleibt als einzige

Alternative eine sogenannte ‚Überbrückungstherapie' bis zur Herztransplantation mit einem implantierbaren Unterstützungssystem (Kunstherz). Patienten mit diesem schweren Krankheitsbild werden bei uns im Rahmen einer Herzinsuffizienzsprechstunde (**Prof. Dr. M. Weyand, Prof. Dr. T. Fischlein, Dr. M. Kondruweit, Dr. R. Tandler**) betreut und bezüglich der Eignung für eine Transplantation evaluiert. Bei stark fortgeschrittenem Krankheitsbild und Nichtverfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans können solche Patienten mit Hilfe eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD) oder bei zusätzlichem Versagen des ‚rechten Herzens' mit einem biventrikulären Unterstützungssystem (BIVAD) bis zum Tag der Transplantation stabilisiert 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 for these patients. Due to an increasing shortage of donor organs, a considerable number of patients die on the waiting list. If necessary, these patients can be bridged with an implantable ventricular assist device until a suitable donor organ is available. In our heart-failure clinic patients are evaluated if they are suitable candidates for transplantation. In some cases heart disease has already progressed to such an extent that the patients need to be stabilised ('bridged') with a left ventricular assist device (LVAD) or in case of additional right heart failure with a biventricular assist device (BIVAD) until the day of transplantation. (**Prof. Dr. M. Weyand, Prof. Dr. T. Fischlein, Dr. M. Kondruweit, Dr. R. Tandler**).

4. Chronische Abstoßung von Allotransplantaten (Transplantat Arteriosklerose)

Diese Gruppe stellt eine Kooperation des Zentrums für Herzchirurgie (**Priv.-Doz. Dr. S. Ensminger, S. Helm**) und der Medizinischen Klinik III, Abteilung für klinische Immunologie (Dr. B. Spriewald, M. Pöhner, Pharmazeutin) 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 herztransplantierter 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 Aortentransplantation und die heterotope Herztransplantation im Mausmodell durchgeführt. Beide Modelle sind von unserer Gruppe mittlerweile ausreichend charakterisiert und erlauben eine exakte Quantifikation der vaskulären Schäden oder Intimaproliferation von glatten Muskelzellen, welche das Hauptmerkmal der Transplantat-Arteriosklerose darstellt. In bereits abgeschlossenen Studien 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 $CD4^+$ T Zellen einen entscheidenden Beitrag bei der Entwicklung der Transplantat Arteriosklerose spielt. Auf der Suche nach relevanten ‚Zielzellen' der Empfänger-Immunreaktion in unserem experimentellen Modell konnte unter Zuhilfenahme von CD31-knockout-Mäusen nachgewiesen werden, dass Spender-Endothelzellen einen der wichtigsten Angriffspunkte der Empfänger-Immunreaktion darstellen und bei der Ausbildung von Transplantat-Arteriosklerose gegen Empfänger-Endothelzellen ausgetauscht werden. Bei der Charakterisierung des Phänotyps der Maus–Endothelzellen fiel auf, dass diese im Vergleich zu humanen Endothelzellen nicht in der Lage waren, CD40 zu exprimieren (siehe Referenzen).
Laufende Projekte konzentrieren sich auf die Aufgabe und Funktion von Chemokinen und Chemokinrezeptoren bei der Entwicklung der Transplantat-Arteriosklerose. Ziel dieses Projektes ist einerseits die Charakterisierung der Bedeutung des Chemokinrezeptors CCR7 bei der Entstehung der Transplantat-Arteriosklerose in einem experimentellen Maus-Aortentransplantations-Modell durch die Verwendung von CCR7-knockout Mäusen (freundlicherweise bereitgestellt von Prof. Dr. R. Förster, MH Hannover). In einer ersten Reihe von Experimenten konnte eine Rolle von CCR7 bei der Entstehung der Transplantat-Arteriosklerose nachgewiesen werden. CCR7-knockout Empfänger zeigten interessanterweise eine signifikant höhere Ausprägung an Intima-Proliferation durch vaskuläre glatte Muskelzellen im murinen Aortentransplantat-Modell als die Kontrollen (S. Helm). Seit Mai 2003 sind Priv.-Doz. Dr. S. Ensminger und Dr. B. Spriewald im Graduiertenkolleg 750 „Vaskuläre Schäden an Herz und Niere" der DFG mit dem Projekt ‚Modulation und Therapie der Transplantat-Arteriosklerose durch Chemokin und Kostimulationsmolekül-IgG Fusionsproteine' aufgenommen worden, welches von M. Pöhner in Form einer naturwissenschaftlichen Doktorarbeit bearbeitet wird. Neben der Beeinflussung von T-Zell-Migration durch ein CCR7 Ligand-Ig Fusionsprotein (CCL19-Ig) (freundlicherweise bereitgestellt von Herrn Prof. Dr. W. Kunzendorf, Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel) soll auch deren Aktivierung durch Kostimulations-IgG Fusionsproteine für CTLA4-Ig, ICOS-Ig und PDL1-Ig modifiziert werden und die Auswirkung auf die Entstehung der Transplantat-Arteriosklerose untersucht werden. Weiterhin besteht seit November 2003 eine Zusammenarbeit mit Dr. Lechmann und Prof. Dr. A. Steinkasserer mit der Frage des Einflusses einer CD83 Modulation auf die Entwicklung und

Kinetik der Transplantat-Arteriosklerose. Schließlich wurde auch begonnen, unsere experimentell erworbenen Kenntnisse klinisch umzusetzen, d.h. anhand des Zytokin-und Chemokin-Musters von Herzbiopsien eine drohende Abstossung zu erkennen und damit rechtzeitig zu verhindern. Hier gilt das besondere Interesse den bereits im experimentellen Modell untersuchten Zytokinen IL-4, TGF-β und IL-10 und den Chemokinen Eotaxin, CCR3 und CCR7.

Chronic Rejection of Allografts (Transplant Arteriosclerosis)

Our group is a collaboration between the Department of Cardiac Surgery (**Priv.-Doz. Dr. S. Ensminger, S. Helm**, medical student) and the Department of Medicine III, Institute for clinical Immunology (Dr. B. Spriewald, M. Pöhner, pharmacist) 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 $CD4^+$ T cells played an important role in the development of transplant arteriosclerosis. $CD8^+$ T cells and alloantibodies were also able to act as effector mechanisms, but were dependent on help from $CD4^+$ T cells. Whilst trying to identify specific targets for the recipient's immune response we were interested in the role and phenotype of endothelial cells in our experimental model and could show that CD31 expression on endothelial cells may play a protective role for the development of transplant arteriosclerosis and that donor endothelial cells were replaced by recipient endothelial cells during the development of transplant arteriosclerosis in aortic allografts. Furthermore it was also demonstrated, that mouse endothelial cells -in contrast to rat or human endothelial cells- were unable to express CD40 during the development of transplant arteriosclerosis (see references).
Ongoing projects involve the role and importance of chemokines and chemokine-receptors in the development of transplant arteriosclerosis. CCR7, the major homing receptor for trafficking of T- and B cells plays a crucial role in leukocyte homing. Experiments using CCR7-/- mice (kindly provided by Prof. Dr. R. Förster, Hannover) as recipients of aortic allografts showed increased amounts of transplant arteriosclerosis during the absence of this receptor (S. Helm, medical student) and suggest an interesting role of this receptor in this disease. Since Mai 2003 Priv.-Doz. Dr. S. Ensminger and Dr. B. Spriewald supervise a graduate student (M. Pöhner) working on the project "Preventing Transplant Arteriosclerosis using Chemokine- and Costimulatory-Receptor modulating IgG-Fusion Proteins" which is part of the Graduiertenkolleg 750 „Vaskuläre Schäden an Herz und Niere" of the German Research Council (DFG). Besides the modulation of T-cell migration by targeting the CCR7 ligand with an Ig-fusion protein (CCL19-Ig) (kindly provided by Prof. Dr. W. Kunzendorf, Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel) it is also part of this project to develop
fusion proteins to costimulatory molecules such as CTLA4-Ig, ICOS-Ig and PDL1-Ig to modify and influence T-cell activation. In addition, a joint project with Dr. Lechmann and Prof. Dr. A. Steinkasserer from the Department of Dermatology regarding the effect of CD83 modulation on the development of transplant arteriosclerosis just started in November 2003. Finally, we began to translate our experimental results into the clinic by analysing cytokine- and chemokine-expression patterns in biopsies of cardiac transplant patients in order to find markers or patterns that may be able to reliably predict a pending rejection episode. For this project our special interest is focused on the cytokines IL-4, TGF-β, IL-10, and the chemokines Eotaxin, CCR3 and CCR7.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Kathryn J. Wood, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, Großbritannien

Prof. Marlene Rose, National Heart and Lung Institute, Imperial College, School of Medicine, Harefield Hospital, Harefield, Großbritannien

Prof. Donald A. Chambers, Department of Biochemistry, University of Illinois, Chicago, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. S. Ensminger, Dr. B. Spriewald
DFG, GRK 750 " Modulation und Therapie der Transplantat-Arteriosklerose durch Chemokin- und Kostimulationsmolekül-Ig Fusionsproteine"
Laufzeit: 01.05.2003 - 31.10.2004
PM: 2003: 24.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. S. Ensminger, Prof. Dr. R. Förster
ELAN, FKZ: 01.0914.1, "Die Rolle der Chemokine bei der Entstehung der Transplantat-Arteriosklerose"
Laufzeit: 01.05. 2002 - 30.06.2004
SM: 2002: 12.500 € 2003: 12.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Ensminger
ADUMED-Stiftung, „Monitoring of the Development of Transplant Arteriosclerosis using Small Animal Magnetic resonance Imaging (MRI)"
Laufzeit: 01.01.2003 – 31.12.2004
SM: 2003: 15.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ensminger SM, Spriewald BM, Witzke O, Yacoub MH, Morris PJ, Rose ML, Wood KJ (2002) Indirect Allorecognition Can Play a Pivotal Role in the Pathogenesis of Transplant Arteriosclerosis. Transplantation 73(2): 279-286

Ensminger SM, Spriewald BM, Witzke O, Morrison K, Pajaro OE, Morris PJ, Rose ML, Wood KJ (2002) Kinetics of Transplant Arteriosclerosis in MHC-Class I mismatched and Fully Allogeneic Aortic Allografts. Transplantation 73(6): 730-739

Ensminger SM, Spriewald BM, Steger U, Morris PJ, Mak TW, Wood KJ (2002) Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) expression on donor endothelial cells attenuates the development of transplant arteriosclerosis. Transplantation 74(9): 1267-1273

Spriewald BM, Billing JS, Ensminger SM, Morris PJ, Wood KJ (2002) Linked unresponsiveness: early cytokine gene expression profiles in cardiac allografts following pretreatment of recipients with bone marrow cells expressing donor MHC-alloantigen. Cytokine 19(1): 6-13.

Ensminger SM, Spriewald BM, Fischlein T, Weyand M, Morris PJ, Wood KJ (2003) Mouse endothelial CD40 expression does not play a role during the development of transplant arteriosclerosis. Endothelium 10(2): 111-117.

Raisky O, Spriewald BM, Morrison KJ, Ensminger SM, Mohieddine T, Obadia JF, Yacoub MH, Rose ML (2003) CD8(+) T cells induce graft vascular occlusion in a CD40 knockout donor/recipient combination. J Heart Lung Transplant 22(2): 177-183.

Spriewald BM, Ensminger SM, Billing JS, Morris PJ, Wood KJ (2003) Increased expression of transforming growth factor-beta and eosinophil infiltration is associated with the development of transplant arteriosclerosis in long-term surviving cardiac allografts. Transplantation. 76(7): 1105-1111.

5. Thorakale Xenotransplantation

Eine Alternative zur allogenen Transplantation bei der derzeitig 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 prothrombogenen 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. S. 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, extravastation 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 of **Dr. S. Pfeiffer** focuses on studying the basic mechanisms of hyperacute and chronic rejection and developing strategies to prevent them. It was shown that depletion of xenoreactive antibodies, inhibition of the innate immune system by soluble ore membrane-bound complement inhibitors or inhibition of platelet adhesion and aggregation can at least delay hyperacute rejection.

Internationale Kooperation / International Collaborations

RN Pierson III, Dept of CT Surgery, Vanderbilt University Medical School, Nashville, USA

J Atkinson, Dept of Pathology, Vanderbilt University Medical School, Nashville, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Azimzadeh AM, Zorn GL III, Blair KSA, Zhang JP, Pfeiffer S, Harrison RA, Cozzi E, White DJG, Pierson RN III (2003) Hyperacute lung rejection in the pig-to-human model: 2. Synergy between soluble and membrane complement inhibition. Xenotransplantation 10 (2): 120-31

Crowe JE Jr, Sannella EC, Pfeiffer S, Zorn GL, Azimzadeh A, Newman R, Miller GG, Pierson RN (2003) CD154 regulates primate humoral immunity to influenza. Am J Transplant 3(6): 680-688

Pfeiffer S, Zorn GL 3rd, Zhang JP, Giorgio TD, Robson SC, Azimzadeh AM, Pierson RN 3rd (2003) Hyperacute lung rejection in the pig-to-human model. III. Platelet receptor inhibitors synergistically modulate complement activation and lung injury. Transplantation 75(7): 953-959

Schröder C, Pfeiffer S, Wu G, Zorn GL III, Ding L, Allen C, Harrison RA, White DJ, Azimzadeh AM, Pierson RN III (2003) Effect of C1 esterase inhibition on survival of h-DAF pig lungs perfused with human blood. J Heart Lung Transplant 22: 1365 -75

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, Kunststoffflicken 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 Endothelialisierung 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 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 Univerität 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.

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 Dr. A. Rauch und Prof. Dr. H. Singer initiiert und beschäftigt sich mit der Expression chromosomaler Anamolien 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 Trikuspidalatresie, beschäftigt sich vorwiegend Dr. M. Metzler aus der Kinderklinik in Zusammenarbeit mit Frau Metzler-Bertram und **Dr. R. Cesnjevar** aus dem Zentrum für Herzchirurgie. Das Gebiet der 22q11-Deletion mit Fehlbildungen des Aortenbogens sowie der Aortensithmusregion ist ein Forschungsgebiet in Kooperation mit der Humangenetik und Dr. A. 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. A. Rauch and Prof. Dr. H. 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. M. Metzler from the Department of Pediatric Cardiology collaborates with Dr. Metzler-Bertram and **Dr. R. 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. A. Rauch.

8. Neonatale Myozytenkultur

Diese gemeinsam mit Prof. Dr. T. Eschenhagen neu gegründete Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem Anlegen von neonatalen Myozytenkulturen in dem von Prof. Dr. T. Eschenhagen entwickelten Verfahren. Nachdem es bereits tierexperimentell 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 kompatible, autolog gewonnene Unterstützungssysteme zur Behandlung schwerer Herzmuskelschädigungen zu erhalten und eignen sich zur Erprobung der Wirkung verschiedener Cardiaka.

Cultivation of Neonatal Myocytes

This is a newly formed group in collaboration with Prof. Dr. T. Eschenhagen which grows neonatal myocytes in a process developed by Prof. Dr. T. 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.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Zimmermann WH, Didie M, Wasmeier GH, Nixdorff U, Hess A, Melnychenko I, Boy O, Neuhuber WL, Weyand M, Eschenhagen T (2002) Cardiac grafting of engineered heart tissue in syngenic rats. Circulation106 (12 Suppl 1): 151-157

Zolk O, Ng LL, O'Brien RJ, Weyand M, Eschenhagen T (2002) Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human hearts is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor protein abundance. Circulation 106(12): 1442-1446

9. Der Einfluss von Bretschneider (Kristalloid-) Kardioplegie und Buckberg (Blut-) Kardioplegie auf die Kontraktionskraft von explantierten neonatalen Schweine-Trabekel

Das sogenannte Low Output Syndrome zeigt sich oft als Folge der operativen Korrektur eines kongenitalen Herzfehlers bei Neugeborenen und Kindern. Deshalb ist es umso wichtiger während einer solchen Operation die optimale Kardioplegie-Lösung zu wählen. Im Gegensatz zur ‚Erwachsenen-Herzchirurgie', wo schon in zahlreichen Studien Vor- und Nachteile der jeweiligen Kardioplegie-Lösungen untersucht wurden, gibt es bei pediatrischen Patienten zu diesem Thema noch kaum Erkenntnisse. In diesem Projekt soll somit in einem experimentellen Model untersucht werden inwiefern sich nach Ischämie-Exposition und Inkubation in Bretschneider-Kardioplegie, Buckberg-Blut-Kardioplegie oder einer Kontroll-Lösung die Kontraktionskraft von Herz-Trabekeln von neonatalen Schweinen verändert. Erste Daten zeigen, dass in unterschiedlichen experimentellen Ansätzen die neonatalen Trabekel nach Inkubation in Brettschneider-Kardioplegie eine signifikant besser Kontraktionskraft aufwiesen im vergleich zur Inkubation in Buckberg-Blut-Kardioplegie. Deshalb kann zu diesem Zeitpunkt gefolgert werden, dass in diesem experimentellen Modell die Kontraktionskraft der neonatalen Schweine-Trabekel besser erhalten blieb wenn Bretschneider-Kardioplegie verwendet wurde. Experimente, die versuchen die unterschiedlichen Mechanismen zu charakterisieren, werden in Zukunft durchgeführt.

Superior force of contraction of explanted neonatal pig trabecula by incubation in Bretschneider crystalloid cardioplegia, compared to Buckberg blood cardioplegia

Low output syndrome after cardiac repair of congenital heart defects in neonates and infants remains a serious problem. We investigated whether the kind of cardioplegia might play a role. Left-ventricle trabeculae of neonatal piglets were prepared. Isometric force of contraction (FOC) was studied after incubation for either 30 min (base-line value), 1 hour or 2 hours with either cold (4° C) Bretschneider cardioplegia, cold (4° C) Buckberg Blood cardioplegia or cold (4° C) Tyrode's solution. After incubation, trabeculae were transferred into organ baths with oxygen-enriched Tyrode's solution at 37° C, electrically stimulated (1 Hz) and FOC was measured after stimulation with calcium (1.8-16.8 mM/L) and isoprenaline (0.01-10 µmol/l). Experiment 1: Explanted trabeculae were transferred directly into the study solutions (n=12). Experiment 2: Explanted trabeculae were placed into oxygen-enriched Tyrode's solution for 1 hour at 37° C and a Ca bolus (14.8 mM/L) was given to measure maximum baseline FOC for each. Thereafter, trabeculae were transferred into the study solutions (n=6). In experiment 1, we found that after 2 hours of incubation trabeculae incubated in Bretschneider retained significant superior contraction properties when compared to trabeculae incubated in Buckberg cardioplegia or tyrode's solution. In experiment 2, after 1 hour of incubation, similar significant results were found. In conclusion, there seems to be an improved cardioprotection in ex vivo neonatal pig left-ventricle trabeculae from cold crystalloid Bretschneider cardioplegia, compared to cold Buckberg blood cardioplegia.

10. DRG-Einführung

In den nächsten Jahren tritt eine revolutionäre Änderung der Krankenhausfinanzierung in Kraft. Die Einführung der Abrechnung klinischer Leistungen nach DRG`s bedeutet eine grundsätzliche Umstellung der Erlössituation von retrospektiver Einzelleistungsvergütung hin zu einer prospektiven Pauschalvergütung. Die Entwicklung einer aussagekräftigen Kostenträgerrechnung ist unabdingbare Notwendigkeit für eine kalkulierbare Erlösrechnung und damit dem betriebswirtschaftlichen Überleben der Kliniken. Der Aufbau einer Kostenträgerrechnung für die Erwachsenen- und besonders für die Kinderherzchirurgie sowie die klinikinterne Kalkulation der wichtigsten DRG`s sind Thema mehrere Projekte.

Introduction of DRGs

During the coming years, hospital financing will change dramatically. The introduction of DRGs means to switch the realization from a retrospective reimbursement for single performance to a prospective flat rate payment. The development of a reliable financial plan is necessary to be able to calculate the expected profit and thereby assuring economic survival of a health care facility. To develop such a financial plan for adult and especially for pediatric cardiac surgery as well as internal calculations of the main DRGs is the topic of several projects.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K (2002) Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. Intensive Care Med 28(8): 1094-1102

Oertel F, Sirch J, Bockler D, Klein M, Raithel D, Beyer M (2002) Delayed type A dissection after primary successful interventional treatment with endoluminal stent graft of the descending thoracic aorta. Thorac Cardiovasc Surg 50(3): 180-181

Osterbrink J, Mayer H, Fiedler Ch, Ewers A, Haslbeck J, Wirth K, Wordel A, Hannich HJ, McDonough J, Krian A, Laczkovics A, Weyand M, Evers GC (2002) Incidence and prevalence of postoperative acute confusion in heart surgery patients after coronary artery bypass and heart valve replacement surgeries. Pflege 15(4): 178-189

Palmaers T, Schiele A, Fischlein T, Dinkel M (2002) Emergency management of an acute rupture of a perforated thoracic aortic aneurysm. Anaesthesist 51(5): 383-387

Parker JA, Brunner G, Walboomers XF, Von den Hoff JW, Maltha JC, Jansen JA (2002)
Release of bioactive transforming growth factor beta(3) from microtextured polymer surfaces in vitro and in vivo. Tissue Eng 8(5): 853-861

Parker JA, Walboomers XF, Von den Hoff JW, Maltha JC, Jansen JA (2002) The effect of bone anchoring and micro-grooves on the soft tissue reaction to implants. Biomaterials 23(18): 3887-3896

Parker JA, Walboomers XF, Von den HJ, Maltha JC, Jansen JA (2002) Soft tissue response to microtextured silicone and poly-L-lactic acid implants: fibronectin pre-coating vs. radio-frequency glow discharge treatment. Biomaterials 23(17): 3545-3553

Parker JA, Walboomers XF, Von den Hoff JW, Maltha JC, Jansen JA (2002) Soft-tissue response to silicone and poly-L-lactic acid implants with a periodic or random surface micropattern. J Biomed Mater Res 61(1): 91-98

Strecker T, Dux M, Messlinger K (2002) Nitric oxide releases calcitonin-gene-related peptide from rat dura mater encephali promoting increases in meningeal blood flow. J Vasc Res 39(6): 489-96

Strecker T, Dux M, Messlinger K (2002) Increase in meningeal blood flow by nitric oxide—interaction with calcitonin gene-related peptide receptor and prostaglandin synthesis inhibition. Cephalalgia (3): 233-41

Wagner FM, Weber AT, Ploetze K, Schubert F, Pfeiffer S, Albrecht S, Schueler S (2002) Do vitamins C and E attenuate the effects of reactive oxygen species during pulmonary reperfusion and thereby prevent injury? Ann Thorac Surg 74(3): 811-817

Feyrer R, Harig F, Cesnjevar R, Faidi Mahmoud O, Fischlein T, Parsch H, Bretzger J, Doreth M, Weyand M (2003) Ist die Heparinbeschichtung von EKZ-Systemen der Behandlung mit synthetischem Protein überlegen Kardiotechnik 3: 112-115

Münch F, Reuther T, Weyand M, Göhl J, Meyer T (2003) Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion, Indikation, Technik, Ablauf und Ergebnisse. Kardiotechnik 1: 18-21

Parker JA, Walboomers XF, Von Den Hoff JW, Maltha JC, Jansen JA (2003) Soft tissue reaction to microgrooved poly-L-lactic acid implants loaded with transforming growth factor beta(3). Tissue Eng 9(1): 117-126

Schwille PO, Schmiedl A, Schwille R, Brunner P, Kissler H, Cesnjevar R, Gepp H (2003) Media calcification, low erythrocyte magnesium, altered plasma magnesium, and calcium homeostasis following grafting of the thoracic aorta to the infrarenal aorta in the rat-differential preventive effects of long-term oral magnesium supplementation alone and in combination with alkali. Biomed Pharmakother 57 (2): 88-97

Sirch J, Weyand M, Pfeiffer S. (2003) Cardiac surgery in end-stage renal failure patients. Am J Kidney Dis 42(5): 1105-1106

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 12.500 € 2003: 51.500 €

Habilitationen

Dr. med. S. Ensminger mit dem Thema „Die Bedeutung der CD40-CD154 Blockade in der Pathogenese der Transplantat-Arteriosklerose", Antrittsvorlesung am 28.11.2003

Facharztausbildungen

Dr. med. Frank Harig, Facharzt für Herzchirurgie (18.03.2002)
Dr. med. Rene Tandler, Facharzt für Herzchirurgie (02.04.2003
Dr. med. Markus Kondruweit, Facharzt für Herzchirurgie (08.11.2003)

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

Prof. Dr. med. M. Weyand
Wissenschaftskommission der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie
Leitliniekommission „Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter" der deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herzkreislaufforschung
Arbeitskreis ‚extrakorporale Zirkulation' der DGTHG

Dr. med. F. Harig
Arbeitskreis ‚extrakorporale Zirkulation' der DGTHG

Dr. med. R. Cesnjevar
Arbeitskreis ‚angeborene Herzfehler' der DGTHG

PD Dr. med. S. Ensminger
Kommission ‚Nachwuchsförderung' der DGTHG

Dr. med. J. Sirch
Arbeitskreis ‚EDV' der DGTHG

Dr. med. R. Tandler
Herztransplantation der DGTHG

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

PD Dr. med. S. Ensminger
International Society of Applied Cardiovascular Biology (ISACB) Young Investigator Award (2002)
ETHICON-Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefässchirurgie
(2003)
Redner-Preis für den besten Vortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (2003)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

4. Erlanger Live-Symposium: Diagnostik und Therapie des VSD, Symposium mit Live-Übertragung aus dem OP am 10.10.2003

Urologische Klinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Urologie

Department of Urology
Chair of Urological Medicine

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33282
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34851
(Allgemeine und Kinderurologische Poliklinik, Kinderurologische Abteilung, Abteilung für Nierentransplantation)

Rathsberger Straße 57, 91054 Erlangen
Tel.:++49 (0)9131 / 822-3178
Fax: ++49 (0)9131 / 822-3179
E-Mail: vorstand@uro.imed.uni-erlangen.de
(Abteilung für Erwachsenenurologie, Notfallambulanz und Privatambulanz)

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. David Elsässer
E-Mail: david.elsaesser@rzmail.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Schrott, Karl Michael *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	vorstand@uro.imed.uni-erlangen.de	822-3178
Schott, Günther	Prof. Dr. med.	schott@uro.imed.uni-erlangen.de	85-33004
Rösch, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med	inzwischen ausgeschieden	
Akcetin, Ziya	Priv.-Doz. Dr. med.	inzwischen ausgeschieden	

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
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. Gemeinsames Projekt von **Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin** zusammen mit Prof. Dr. J. Behrens, Nikolaus-Fiebiger-Zentrum der FAU Erlangen-Nürnberg.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Blase mit Irinotecan und Taxotere
Tiermodell an 100 Nacktmäusen.
Urothelkarzinom (Histo.: G3): subkutane Tumorlokalisation
Chemotherapie-Substanzen: Irinotecan, Taxotere, Oxaliplatin
Chemotherapie-Applikation: intraperitoneal
Zeitraum: ca. 1Jahr
Durchführung: a. 1x/Woche ausmessen Tumorwachstum b. nach versterben: Sektion mit pathologischer Befundung von Lokaltumor, Lymphknoten, Leber, Lunge
Planung und Durchführung durch **Dr. F. S. Krause.**

Nachweis genetischer Alterationen der Chromosomen 3, 7, 9p21 und 17, mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH), als Basis für Therapieplanung bei oberflächlichem und invasivem Blasenkarzinom
Material I: Urine (Spül-oder Spontanurin) bei Patienten mit V.a. Blasen-Ca. oder im Follow-up (ca. 100 Urinproben)
Material II: Paraffinschnitte von Blasenkarzinom (aus path. Archiv)
Untersuchung: Markerscreening, Tumorgenese (nativ, vor und nach Therapie), Verlaufsparameter
Vergleich mit Zytologie und klinischem Befund
Marker: a. Cytokeratin 8 und 18 b. p53 vor und nach Radiatio c. FISH: Chromosom 5, 7 und 11 d. PDD (photodynamische Diagnostik)
Planung und Durchführung durch **Dr. F. S. Krause.**

Polymorphismen der humanen Steroid-Rezeptor Gene in Prostata-Karzinomen
Androgenrezeptormutationen des Prostatakarzinoms bei zwei menschlichen Prostatakarzinom-Zelllinien auf Nacktmäusen. Planung und Durchführung: **Dr. D. Engehausen**, in Kooperation mit Prof. Dr. A. Winterpacht vom Institut für Humangenetik der Universitätsklinik Erlangen. Mutationscreening in 2 unterschiedlichen humanen Prostatakarzinomzelllinien auf Nacktmäusen als ein In-vivo-Model für ein besseres Verständnis der Änderungen in der Androgenrezeptorstruktur in hormonsensiblem und -unsensiblem Prostatakarzinom.

Progesteronrezeptormutationen des Prostatakarzinoms bei zwei menschlichen Prostatakarzinom-Zelllinien auf Nacktmäusen. Planung und Durchführung: **Dr. D. Engehausen**, in Kooperation mit Prof. Dr. A. Winterpacht vom Institut für Humangenetik der Universitätsklinik Erlangen. Mutationscreening in 2 unterschiedlichen humanen Prostatakarzinomzelllinien auf Nacktmäusen als ein In-vivo-Model für ein besseres Verständnis der Änderungen in der Progesteronrezeptorstruktur in hormonsensiblem und -unsensiblem Prostatakarzinom.

Prostatakarzinomlokalisation mittels endorektaler MRT-Bildgebung und Prostata-Stanzbiopsie.
Klinische Studie durch **Dr. D. Engehausen** in Kooperation mit Dr. Engelhardt, CA der Radiologie des Martha-Maria-Krankenhauses Nürnberg. Resultate einer neuen Methode des MRT für eine bessere Diagnostik vor der radikalen Prostatovesikulektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom.

Tumorspezifische Antikörper in der Therapie des metastasierten Nierenzell-karzinoms
Gemeinsame Studie mit der Medizinischen Klinik III. Beteiligt sind **Dr. D. Elsässer** von der Urologischen Klinik sowie Priv.-Doz. Dr. Th. Valerius aus der Med. Klinik III (Leitung Prof. Dr. J. Kalden). Untersucht wird 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 Immunglobuline G / FcγR sowie –A / FcαR) auf den verschieden Klassen von Effektorzellen sowie deren möglicher Aktivierung durch Zytokine.

Tierexperimentelles Forschungslabor (Humane Tumorzell-Linien auf der thymusaplastischen Nacktmaus)
Das Forschungsprojekt des Tierstalls, das seit 1983 geführt wird, beschäftigt sich mit der Generierung, Etablierung und multimodalen, interdisziplinären Charakterisierung neuer humaner Tumorlinien 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, nebenwirkungs-armen 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-, Wachstums faktor- und Hormonrezeptor-blockern (Finasteride, Epristeride, Flutamid und Bicalutamid) eine wesentliche Rolle und soll mit der derzeitigen Standard-Hormonentzugstherapie verglichen werden. Beim hormonabhängigem als auch hormonunabhängigem 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, wie z.B. Taxotere, sowie der Einsatz als Radiosensitizer beim hormonunabhängigen Prostatakarzinom werden ebenfalls untersucht. 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. Leiterin seit 4/01: **Dr. A. Ebert**, Vorgänger: **Priv.-Doz. Dr. W. Schafhauser**, Stellvertreter: **Dr. D. Engehausen**, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. G. U. Niedobitek, Pathologisch-Anatomisches Institut sowie Priv.-Doz. Dr. C. Rödel, Dr. F. Rödel, Klinik für Strahlentherapie, Universität Erlangen-Nürnberg.

Oncology

Global analysis of gene expression on clear cell renal carcinoma by DNA micro-array technique

In this project, a globale 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 mouses
bladder cancer: transitional cell carcinoma (hist.: G3) with tumor implantation subcutanous
chemotherapy: Irinotecan, Taxotere, Oxaliplatin
chemotherapy-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
material II: paraffinsections of bladder cancer (pathological office)
examination: screening and follow-up of marker, tumorigenesis evaluation with cytology and clinics (e.g. cytoscopy)
marker: a. cytoceratin 8 and 18 b. p53 pre and after radiation therapy c. FISH: chromosome 5, 7 and 11 d. PDD (photodynamic diagnostic)

Polymorphisms of human steroid receptorgenes in prostate cancer

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 progesterone 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 progesterone receptor in hormone dependent and independent prostate cancer.

Prostate cancer: diagnosis by a new rectal MRT

Results of a new method of the MRT for a better diagnostic prior to the radical prostatovesiculectomy in patients with prostate cancer.

Tumor-directed antibodies for therapy of renal carcinoma

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.

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 immundeficient nude mouse model. The development of stable tumour models allows the investigation of complex regulation processes in vivo within the tissue-tumour-sur-

rounding. 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 hormonal-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. It´s combination with other synergistic chemotherapeutic agents, for example Taxotere, 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 prostata cancer. Having found such pathways might give us new treatment options especially in treatment of the hormone refractory prostate cancers.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. D. G. Kieback, Dr. M. K. Oehler, Dr. D. C. Fischer, Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, USA and Department of Obstetrics and Gynecology, University of Maastricht, Niederlande

Prof. Dr. S. P. Lerner, Dr. C.T. Freund, Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Prof. J. G. J. van de Winkel, Department für Experimentelle Immunologie der Universität Utrecht, Niederlande

Prof. M. Glennie, Tenovus Research Laboratories Southampton, England

Prof. Dr. Bartsch, Dozent Dr. Klocker, Dr. Culig, Biochemisches Forschungslabor der Urologischen Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin, Prof. Dr. J. Behrens
DFG, FKZ: BE 1550/3-1 und 3-2
PM/SM:2002/2003: 43.000, BAT IIa/2 für 1 Jahr

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. D. Elsässer, Dr. Th. Valerius
DFG sowie Wilhelm-Sander-Stiftung, Fa. Medarex, Annandale, NJ, USA
PM/SM: 2003: 2.633 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kieback DG, Fischer DC, Engehausen DG, Sauerbrei W, Oehler MK, Tong X-W, Aguilar-Cordova E (2002) Intraperitoneal adenovirus-mediated suicide gene therapy in combination with either topotecan or paclitaxel in nude mice with human ovarian cancer.
Cancer Gene Ther 9(5): 478-81

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 20: 3061-3071

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Zörcher T, Papadopoulos T, Dunst J, Schrott KM, Sauer R (2002) Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 1303-1309

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Dunst J, Papadopoulos T, Schrott KM, Sauer R 82002) Invasive bladder cancer: organ preservation by radiochemotherapy. Front Radiat Ther Oncol 36: 118-130

Stadick H, Stockmeyer B, Kühn R, Schrott KM, Kalden JR, Glennie MJ, van de Winkel JG, Gramatzki M, Valerius T, Elsässer D (2002) Epidermal growth factor receptor and G250: useful target antigens for antibody mediated cellular cytotoxicity against renal cell carcinoma? J Urol 167: 707-712

Freund CT, Tong XW, Rowley D, Engehausen D, Frolov A, Kieback DG, Lerner SP (2003) Combination of adenovirus-mediated thymidine kinase gene therapy with cytotoxic chemotherapy in bladder cancer in vitro. Urol Oncol 21(3): 197-205

Krause FS, Feil G, Bichler K, Schrott KM, Akçetin Z (2003) Clinical aspects for the use of DNA image cytometry in detection of bladder cancer: a valuable tool? DNA and Cell Biology 22(11): 721-5

2. Moderne Laserverfahren in der Harnsteinlithotripsie

U100 – Klinische Anwendungsstudie eines neuartigen Laserlithotripsiesystems

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 weiter-entwickelten 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. Planung und Durchführung: **Dr. T. Zörcher, Priv-Doz. Dr. W. Schafhauser, Prof. Dr. R. Kühn.**

U100 – Prospektive Vergleichsstudie U100 vs. ESWL Siemens Lithostar Multiline

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. Planung und Durchführung: **Dr. T. Zörcher, Prof. Dr. R. Kühn.**

U100 – Gewebeschädigungspotential des U100-Systems

Zur Ermittelung 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 eingschlossen. Bei Systemen dieser Art ist ein relativ hohes Gewebeschädigungspotential bis hin zu Perforationen von Blase, Harnleiter und Nierenhohlsystem bekannt. Tierversuchsprojekt in Kooperation von **Dr. T. Zörcher** sowie **Prof. Dr. R. Kühn** mit J. Tex und J. Hochberger von der Medizinischen Klinik II.

U100 – Materialschädiungspotential des U100 – Systems
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 Festkörpermaterialien wie z.B. Steinfangkörbchen, Führungsdrähte oder Harn-leiterschienen 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 hieraus sich möglicherweise ergebende intraoperative Risiken zu berichten. Planung und Durchführung: **Dr. T. Zörcher, Prof. Dr. R. Kühn.**

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. Histolocial 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 Holmiu: 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 damaging potential of the U100 system
According to current publications Holmium:YAG lasers have a high effectivity in lithotripsy or 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

Ebert A, Stangl J, Kühn R, Schafhauser W(2003) The frequency-doubled double-pulse Neodym:YAG laser lithotripter (FREDDY) in lithotripsy of urinary stones. First clinical experience]. Urologe A:42, 825-833

Laserlithotripsy

U100 – Clinical trial of a new laserlithotripsysystem
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

3. Transplantationsmedizin

Globale Genexpressionsanalyse im Zusammenhang mit Ischämie-Reperfusion der Rattenniere
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, Glutha-

thionperoxidase, 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. Gemeinsames Projekt von **Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin** zusammen mit Prof. Dr. J. Behrens, Nikolaus-Fiebiger-Zentrum der FAU Erlangen-Nürnberg.
In diesem Zusammenhang wird auch an der Etablierung eines validen Nierentransplantations-Modells der Ratteniere an der Universitätsklinik Erlangen im Rahmen der Transplantationsforschung als Grundlage verschiedener Projekte im Rahmen der Transplantationsforschung. Projektleiter: **Dr. T. Zörcher, Dr. C. Daniel, Priv.-Doz. Dr. C. Hugo, Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin.**

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

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin
Dr. R. Pfleger-Stiftung
SM/PM: 2003: 32.712 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brömme HJ, Loertzer H, Akçetin Z (2002) Der postischämische Reperfusionsschaden -biochemische und methodische Grundlagen. Urologe A 41: 159-163

Delles C, Wittmann M, Renders L, Kunzendorf U, Bohner C, Wutke R, Lang W, Schott GE, Rupprecht HD (2002) Restoration of renal allograft function by endovascular stenting of an iliac artery dissection. Nephrol Dial Transplant 17: 1116-1118

Kunzendorf U, Hohenstein B, Oberbarnscheid M, Muller E, Renders L, Schott GE, Offermann G (2002) Duration of donor brain death and its influence on kidney graft function. Am J Transplant 2: 292-294

Amann K, Tyralla K, Gross ML, Akçetin Z, Reimann A, Gerald B, Garlich Ch, Nonnast-Daniel B (2003) Arterioskleroseentwicklung bei niereninsuffizienten Patienten.NEPHROLOGIE im Dialog 2: 4-7

4. Kinderurologie

In diesem Bereich finden mehrere Untersuchungen unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. W. Rösch** statt:
Prävalenz und Therapieoptionen der Enuresis nocturna im Kindesalter
Diagnose bakterieller Infektionen des Harntraktes im Kindesalter durch ultrasensitive Procalcitoninbestimmun
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolderodin versus Oxybutynin bei Kindern mit Detrusorhyperreflexie infolge Meningomyelozele (MMC), Klinische Phase IIIb- Studie.
Untersuchungen zur Innervation der Blasenwand bei kongenitalen Blasenanomalien

Paediatric Urology

Several studies are performed. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. W. Rösch**
Prevalence and therapy options of enuresis nocturna in pediatry
Diagnosis 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: Priv.-Doz. Dr. W. Rösch
Ferring Arzneimittel Kiel
PM/SM: 2002: 2.282 € 2003: 6.688 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. W. Rösch
Weitere Drittmittel
PM/SM: 2002: 312 € 2003: 300 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Ebert A, Gravou C, Stümpfl M, Rösch WH (2003) Renal cell carcinoma in childhood. Case report and review. Urologe A:42, 263-268

Rösch WH, Weissmüller J, Leidl T, Schott G(2003) Rare variations in exstrophy-epispadias complex. Urologe A:42, 387-389

5. Sonstiges (Studien, Drittmittel)

- Erlanger Silberkatheter / beschichtete Wundauflagen. Phase I Studie zur Erprobung von silber-beschichtetem Material (Nanotechnologie) für Katheter und Spezialverbände. Projektleiter: a) Beschichtete Wundauflagen: **Dr. M. Schreiber**, B) Beschichtete Katheter: **Prof. Dr. G. Schott**
- Machbarkeitsstudie zum Einsatz von (chicken)-Annexin V-beladener autologer Tumorzellen als Vakzinierungsstrategie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-

Karzinom. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin**, inzwischen **Dr. Elsässer**
- Forschungsvorhaben „Kleinlumige Endoskope für die Kinderurologie“, Projektleiter: **Prof. Dr. G. Schott**
- Multizentrische Studie „Propiverine hydrochloride in children suffering from overactive bladder and urinary incontinence. Projektleiter: **Prof. Dr. G. Schott**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Schott
LGA Nürnberg, Programm „Bayern Innovativ“
PM/SM: 2003: 20.411 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin, Dr. D. Elsässer
Responsif GmbH Erlangen in Zusammenarbeit mit der Med. Klinik III und der Urologischen Universitätsklinik
PM/SM: 2003: 38.769 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Schott
Richard und Annemarie Wolf-Stiftung
PM/SM: 2003: 10.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 12.000 € 2003: 12.000 €

Andere Drittmittel

2002: 3.686 € 2003:61.300 €

Facharztausbildungen

Dr. S. Krause, Facharzt für Urologie

Fr. Dr. U. Samuel, Fachärztin für Urologie

Dr. Th. Zörcher, Facharzt für Urologie

Dr. M. Ksoll, Facharzt für Urologie

Dr. D. Elsässer, 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 Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
Mitglied im Arbeitskreis Nierentransplantation der DGU
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
Mitglied der Bayerischen Urologenvereinigung
Mitglied der GURS (Genito-Urinary Reconstructive Surgeons, USA)

Prof. Dr. G. Schott
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
Schriftführer der Bayerischen Urologenvereinigung
Mitglied imArbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

Priv.-Doz. Dr. W. Rösch
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
Mitgliedschaft im Educational Committee der European Society of Pediatric Urology (ESPU) als Vertreter Deutschlands
Mitglied im Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
Mitglied der European Urological Association (EAU)
Mitglied der Turkish Association of Urology

Dr. D. G. Engehause
DEGUM – Ausbilder (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) für das Gebiet Urologie

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. Z. Akcetin: Best Poster Presentation in the session „Molecular characterizations staging and prognosis in renal carcinoma“ für das Poster “Global gene expression analysis in RCC”, XVIII. EAU-Kongress Madrid, Spanien 12.-15.3.2003

Dr. D. Engehausen: Posterpreis für das Poster “2 polymorphism of the human androgen receptor (hAR) gene in the prostate adenocarcinoma cell-lines PC-EW and PC-OR”, The 12th international Hamburg symposium on tumor markers, Hamburg, Germany, 30.11. - 2.12.2003

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

„Aktuelles zum Prostatakarzinom“

Urologisches Curriculum, Hiltpoltstein, 28.05.2003

Klinik für Anästhesiologie
Lehrstuhl für Anästhesiologie

Department of Anaesthesiology
Chair of Anaesthesiology

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: +49 (0)9131 / 85-33677
Fax: +49 (0)9131 / 85-39191
E-Mail: 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

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Schüttler, Jürgen	Prof. Dr. med.	juergen.schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33676
Vorstand der Klinik / Head of the Clinic			
Schwilden, Helmut	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	schwilden@kfa.imed.uni-erlangen.de	-39150
Leiter: Experimentelle Anästhesiologie / Vice Chairman for Experimental Anaesthesia			
Albrecht, Sven	Priv.-Doz. Dr. med.	albrecht@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33607
Braun, Günther	Priv.-Doz. Dr. med.	braun@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33678
Dinkel, Michael	Priv.-Doz. Dr. med.	(ausgeschieden)	
Hering, Werner	Priv.-Doz. Dr. med.	(ausgeschieden)	
Jacobi, Klaus	Prof. Dr. med.	jacobi@kfa.imed.uni-erlangen.de	-39159
Koppert, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med.	koppert@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33678
Mang, Harald	Priv.-Doz. Dr. med.	(ausgeschieden)	
Nau, Carla	Priv.-Doz. Dr. med.	Nau@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33103
Pscheidl, Edgar	Priv.-Doz. Dr. med.	(ausgeschieden)	
Schmitt, Hubert	Prof. Dr. med.	schmitt@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33679
Schmitz, Bernd	Priv.-Doz. Dr. med.	(ausgeschieden)	
Tschaikowsky, Klaus	Prof. Dr. med.	tschaikowsky@kfa.imed.uni-erlangen.de	-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 Blockaden an schwer zugänglichen Strukturen (Larynx, Diaphragma) entwickelt, die aber für die Sicherheit der Narkose und der Operation umso relevanter sind. Insbesondere konnte mit Oberflächenelektroden ein intraoperatives Monitoring der Integrität des N. phrenicus erzielt werden. Erstmalig wurde auch das Risiko einer schwierigen Intubation prospektiv mit Hilfe quantitativer Deskriptoren bestimmt. In einer multidisziplinären Kooperation (Partner in technischen und naturwissenschaftlichen 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). Projektleiter: **Dr. C. Jeleazcov, Dr. N. Lutter, Dr. M. Messner, Dr. J. Schmidt, Prof. Dr. H. Schmitt, Prof. Dr. J. 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 cab discriminate whether the EEG is dirve 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 phrenicus 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). Principal investigators: **Dr. C. Jeleazcov, Dr. N. Lutter, Dr. M. Messner, Dr. J. Schmidt, Prof. Dr. H. Schmitt, Prof. Dr. J. 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)
SM: 2003: 18.043 €

BMBF, FKZ: 01EZ0030, Intelligenter Katheter (INKA)
PM: 2002: 10.993 € 2003: 25.023 €

BMBF, FKZ: 16SV1360, Personal Health Monitoring (PeHeaMon)
PM: 2002: 120.909 € 2003: 133.174 €
SM: 500 € 6.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Boll HP, Wagner A, Lutter N, Stork W, Muller-Glaser KD (2002) Hemodynamic modeling and simulation of the vascular system. Biomed Tech (Berl) 47 (Suppl 1 Pt 1): 239-242

Bremer F, Schiele A, Tschaikowsky K (2002) Cardiac output measurement by pulse dye densitometry: a comparison with the Fick's principle and thermodilution method. Intensive Care Med 28: 399-405

Hemmerling TM, Schmidt J, Schurr C, Breuer G, Jacobi KE (2002) A comparison between anterior and posterior monitoring of neuromuscular blockade at the diaphragm: both sites can be used interchangeably. Anesth Analg 95: 940-943

Lutter NO, Urankar S, Kröber S (2002) False alarm rates of three third-generation pulse oximeters in PACU, ICU and IABP patients. Anesth Analg 94(Suppl 1): S69-75

Schmitt HJ, Kirmse M, Radespiel-Troger M (2002) Ratio of patient's height to thyromental distance improves prediction of difficult laryngoscopy. Anaesth Intensive Care 30: 763-765

Schmitz B, Nimsky C, Wendel G, Wienerl J, Ganslandt O, Jacobi K, Fahlbusch R, Schüttler J (2003) Anesthesia during high-field intraoperative magnetic resonance imaging experience with 80 consecutive cases. J Neurosurg Anesthesiol 15: 255-262

Schwilden H, Jeleazcov C (2002) Does the EEG during isoflurane/alfentanil anesthesia differ from linear random data? J Clin Monit Comput Dec 17 (7-8): 449-57

Stork W, Kreiner CF, Wanner R, Geist A, Niestroj J, Gutenberg U, Lutter N (2002) Personal Health Monitoring System with innovative microsystem technical sensor (status report). Biomed Tech (Berl) 47 (Suppl 1, Pt 2): 903-906

Jeleazcov C, Schwilden H (2003) Bispectral analysis does not differentiate between anaesthesia EEG and a linear random process. Biomed Tech (Berl) 48: 269-274

Messner M, Beese U, Romstöck J, Dinkel M, Tschaikowsky K (2003) The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. Anesth Analg 97: 488-491

Rauh R, Posfay A, Muck-Weymann M (2003) Quantification of inspiratory-induced vasoconstrictive episodes: a comparison of laser Doppler fluxmetry and photoplethysmography. Clin Physiol Funct Imaging 23: 344-348

2. Klinische Arzneimittelforschung

Der Bereich "Klinische Arzneimittelforschung" befasst sich mit der Entwicklung und Optimierung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Modelle für bekannte, aber auch neue intravenöse Anästhetika. 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 Heilversuche. So wurde das nach ersten Studien am Tier vielversprechende Propofol-Prodrug GPI 15715 (Phosphono-2,6-Diisopropylphenol) weltweit erstmalig in drei Phase-I-Studien am Menschen auf seine Eignung als intravenöses Anästhetikum zur Allgemeinanästhesie und zur Sedierung untersucht. Im Crossover Design zum Vergleich mit Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ergaben sich interessante und unerwartete pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede des aus dem Prodrug freigesetzten gewissermaßen lipidfreien Propofols im Vergleich mit als Lipidemulsion formuliertem Propofol. Diese Ergebnisse wurden im eigenen Labor im Tierversuch mit GPI 15715 an der Ratte überprüft, und konnten mit publizierten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen für lipidfreies Propofol an der Ratte verglichen werden. Nach biochemischer Analytik der Plasmakonzentrationen von GPI 15715 und Propofol aus GPI 15715 wurde ein erstes pharamkokinetisches und pharmakodynamisches Modell bestimmt und in drei weiteren Studien wurde dieses PK/PD Modell zur Abschätzung therapeutischer Konzentrationen sowie für eine Target-kontrollierten Infusion eingesetzt. Außerdem wurden die initial bestimmten Modellparameter weiter validiert.
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 zu entwickeln. Exemplarisch hierfür wurde GPI 15715 auch hinsichtlich seiner Arzneimittelsicherheit untersucht. Bei der Hydrolyse von GPI 15715 durch alkalische Phosphatasen entsteht Formaldehyd, dass aufgrund seines mit Methanol identischen Abbauweges über Formiat toxikologisch nicht unbedenklich ist. In der weltweit ersten Anwendung von GPI 15715 in einer Phase-II-Studie zur Anästhesie bei koronarchirugischen Eingriffen wurden deshalb in Zusammenarbeit mit der Klinik für Opthalmologie der Universität Erlangen-Nürnberg untersucht, ob bei klinischer Anwendung eine Nebenwirkung von GPI 15715 im Bereich der Netzhaut und des Nervus opticus wahrscheinlich ist. Da jedoch in keiner der durchgeführten Studien ein Anstieg des Formatspiegels nachgewiesen werden konnte, ist eine weitere Untersuchung der Eignung von GPI 15715 zur Langzeitsedierung beatmeter Intensivpatienten geplant. Projektleiter: **Prof. Dr. S. Albrecht, Dr. F. Bremer, Dr. J. Fechner, 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 and improvement of pharmacokinetic and pharmacodynamic models for well-known and new anesthetics. 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. As an example we have investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the propofol prodrug GPI 15715 (Phosphono-2,6-diisopropylphenole) during the worldwide first application (phase I study) in man. Three studies were undertaken to test the suitability and tolerability of GPI 15715 as general anesthetic and sedative. In the second study with a crossover design we found interesting and unexspected differences in the pharmacodynamics and pharmacokinetics, when the so-called watersoluble propofol liberated from GPI 15715 was directly compared with the generally used propofol as lipid emulsion. To compare and validate these results we investatigated the pharmacological effects of GPI 15751 when given to rats in our own laboratory. These results could be directly compared with results of another study group, which had investigated the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lipidfree propofol in rats before. Following biochemical analytics of the plasma concentration of GPI 15715 and propofol a first pharmacokinetic and pharmacodynamic model for GPI 15751 was estimated. This model was tested, validated and improved during further studies and a TCI infusion of GPI 15751. Also the model was used to define therapeutic drug concentrations ranges.
Beside a rational dosing and administration of intravenous anaesthetics it is important to quantify undesirable drug effects and to develop strategies to avoid or to reduce them. As an example GPI 15715 was also investigated with regard to possible side effects of formaldehyde, which is released when GPI 15715 is hydrolized to liberate propofol by alkaline phosphatase. Formaldehyde is metabolized to formic acid and formate via the same biochemical pathway as methanol. Therefore in a fourth phase II study in patients undergoing coronary artery bypass surgery possible side effects of GPI 15715, i.e. vision disturbances, when used for clinical anesthesia were tested in cooperation with the University Department of Opthalmology. As so far during the three preclinical and the fourth clinical study no serious side effects and no increases in formate concentration have been observed, we are preparing for a next study to further inves-

tigate the suitability of GPI 15715 for long-term sedation in ICU patients. Principal investigators: **Prof. Dr. S. Albrecht, Dr. F. Bremer, Dr. J. Fechner, 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, Rumänien

Prof. Dr. Frederic Camu, Department of Anesthesiology, Universiteit Brussel, Brüssel, Belgien

Prof. Dr. Peter Glass, Department of Anesthesiology, Stony Brook, USA

Prof. Dr. Robert W. Kacmarek, Department of Anesthesiology, Havard Medical School, USA

Prof. Dr. Klaus Olkkola, Department of Anesthesiology, University of Helsinki, Finnland

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

Ihmsen H, Tzabazis A, Schywalsky M, Schwilden H (2002) Propofol in rats: testing for nonlinear pharmacokinetics and modelling acute tolerance to EEG effects. Eur J Anaesthesiol 19: 177-188

Münster T, Gibbs JP, Shen D, Baethge B A, Botstein G R, Caldwell J, Dietz F, Ettlinger R, Golden H E, Lindsley H, McLaughlin G E, Moreland L W, Roberts W N, Rooney T W, Rothschild B, Sack M, Sebba A I, Weisman M, Welch K E, Yocum D, Furst D E (2002)
St. Pierre M, Kessebohm K, Schmid M, Kundt HJ, Hering W (2002) Recovery from anaesthesia and incidence and intensity of postoperative nausea and vomiting following a total intravenous anaesthesia (TIVA) with S-(+)-ketamine/propofol compared to alfentanil/propofol. Anaesthesist 51: 973-979

Bouillon T, Garstka G, Stafforst D, Shafer S, Schwilden H, Hoeft A (2003) Piritramide and alfentanil display similar respiratory depressant potency. Acta Anaesthesiol Scand 47: 1231-1241

Fechner J, Hering W, Ihmsen H, Palmaers T, Schüttler J, Albrecht S (2003) Modelling the pharmacodynamic interaction between remifentanil and propofol by EEG-controlled dosing. Eur J Anaesthesiol 20: 373-379

Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, Schiessl C, Vornov J J, Burak E, Schwilden H, Schüttler J (2003) Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in volunteers. Anesthesiology 99: 303-313

Schwilden H, Fechner J, Albrecht S, Hering W, Ihmsen H, Schüttler J (2003) Testing and modelling the interaction of alfentanil and propofol on the EEG. Eur J Anaesthesiol 20: 363-372

Schywalsky M, Ihmsen H, Tzabazis A, Fechner J, Burak E, Vornov J, Schwilden H (2003) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in rats. Eur J Anaesthesiol 20: 182-190

3. Klinische Schmerzforschung

Im Forschungsbereich „Klinische Schmerzforschung" werden neue Therapieansätze zur Beeinflussung nozizeptiver und schmerzverarbeitender Strukturen erprobt.
Im Schwerpunkt „Molekulare Neurophysiologie" wird mit Hilfe von molekularbiologischen und elektrophysiologischen Methoden eine Klasse von Membranrezeptoren des peripheren Nervensystems (TRPV Rezeptoren) untersucht, die schmerzhafte Reize erkennen und in intrazelluläre Signaleder zu einer herabgesetzten Aktivierungsschwelle dieser Rezeptoren unter Entzündungsbedingungen führt mit dem Ziel, diesen zu unterdrücken. Weitere Projekte befassen sich mit der Expression und Modulation von bestimmten Na^+-Kanal-Typen, die zur Entstehung von neuropathischen Schmerzen beitragen.
Im Forschungsschwerpunkt „Charakterisierung analgetischer Wirkungen intravenöser Anästhetika am Menschen" werden etablierte Schmerzmodelle an menschlichen Probanden und Patienten angewendet, um die hyperalgetischen Eigenschaften von Opioiden zu untersuchen. Wir konnten experimentell die Opioid-induzierte Hyperalgesie am Menschen nachweisen sowie deren therapeutische Modulation durch NMDA-Rezeptor Antagonisten bzw. α2-Rezeptor Agonisten differenzieren.
Im Forschungsschwerpunkt „Funktionelle Kernspintomographie schmerzhafter Reize während Sedierung und Narkose" wird mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI) untersucht, 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 Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung). Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. W. Koppert, Priv.-Doz. Dr. C. Nau, Dr. I. Pahl, Dr. C. Schiessl, Prof. Dr. J. Schüttler, Dr. R. Sittl.**

Clinical Pain Research

This research focus investigates novel approaches to therapy of pain.
The "Molecular Neurophysiology" laboratory investigates a family of transmembrane receptors of the peripheral nervous system involved in the transduction of painful stimuli (TRPV receptors) by means of molecular biology and electrophysiological techniques. One focus is the mechanism leading to sensitization of these receptors under tissue injury and inflammation. Other projects investigate the expression and modulation of Na^+ channel isoforms that contribute to neuropathic pain.
Point of interest of the research group "Characterization of analgesic properties of intravenous anesthetics" are hyperalgesic actions of opioids in experimental pain models in human volunteers and patients. We provided clear experimental evidence for the existence of opioid-induced withdrawal hyperalgesia in humans. Furthermore, our results suggest a modulating effect of the NMDA-receptor antagonists and alpha$_2$-receptor agonists in these pain states.
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 overlayed 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). Principal investigators: **Priv.-Doz. Dr. W. Koppert, Priv.-Doz. Dr. C. Nau, Dr. I. Pahl, Dr. C. Schiessl, Prof. Dr. J. Schüttler, Dr. R. Sittl.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. M. Angst, Department of Anesthesiology, Stanford University, California, USA

Prof. R. Likar, Landeskrankenhaus Klagenfurt, Klagenfurt, Österreich

Prof. L. J. Petersen, Division of Clinical and Experimental Microdialysis, Copenhagen, Dänemark

Prof. G. K. Wang, Department of Anesthesia Research Laboratories, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. S. Y. Wang, Department of Biological Sciences, State University of New York, Albany, USA

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Pricipal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Nau
DFG, FKZ: NA350/2-1, Emmy Noether-Programm, Phase II, „Struktur, Funktion und therapeutische Beeinflussbarkeit von Na^+ Kanälen und Vanilloid-Rezeptoren, zwei Membranproteine, die unmittelbar in nozizeptive Prozesse involviert sind."
PM: 2002: 62.000 €
SM: 2.433 €

Projektleiter / Pricipal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Nau
DFG, FKZ: NA350/2-3, Sachbeihilfe im Rahmen des Emmy Noether-Programms, „Molekulare Mechanismen der Transduktion und Modulation von Hitzereizen"
PM: 2002: 17.001 € 2003: 9.677 €
SM: 5.697 € 2.599 €

Projektleiter / Pricipal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Nau
DFG, FKZ: NA350/2-2, Sachbeihilfe im Rahmen des Emmy Noether-Programms, „Struktur, Funktion und therapeutische Beeinflussbarkeit von Na^+ Kanälen und Vanilloid-Rezeptoren, zwei Membranproteine, die unmittelbar in nozizeptive Prozesse involviert sind."
PM: 2002: 48.380 € 2003: 37.874 €
SM: 3.435 € 6.753 €

Projektleiter / Pricipal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Nau
DFG, FKZ: NA350/2-5, Sachbeihilfe im Rahmen des Emmy Noether-Programms, „Struktur, Funktion und Pharmakologie von Na^+ Kanälen und TRPV-Rezeptoren, zwei Membranproteine, die in nozizeptive Prozesse involviert sind."
PM: 2003: 23.052 €
SM: 51 €

Projektleiter / Pricipal Investigator: Priv.-Doz. Dr. W. Koppert
DFG, SFB 353, Teilprojekt C4, „Mechanismen der Hyperalgesieentstehung"
PM: 2002: 26.949 € 2003: 24.889 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Jager M, Hemmerling T, Jonas JB (2002) Retrobulbar catheter technique for postoperative titratable analgesia after glaucoma surgery. J Glaucoma 11: 26-29

Jonas JB, Jager M, Hemmerling TM (2002) Anesthesia through a novel retrobulbar catheter provides perioperative pain control for 24 h after pars plana vitrectomy. Eur J Ophthalmol 12: 512-517

Jonas JB, Jager M, Hemmerling TM (2002) Continuous retrobulbar anesthesia for scleral buckling surgery using an ultra-fine spinal anesthesia catheter. Can J Anaesth 49: 487-489

Pipam W, Likar R, Klocker J, Bernatzky G, Platz T, Sittl R, Janig H (2002) Results of a poll of cancer patients with respect to pain and quality of life. Schmerz 16: 481-489

Rathee PK, Distler C, Obreja O, Neuhuber W, Wang GK, Wang SY, Nau C, Kress M (2002) PKA/AKAP/VR-1 module: A common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. J Neurosci 22: 4740-4745

Rukwied R, Zeck S, Schmelz M, McGlone F (2002) Sensitivity of human scalp skin to pruritic stimuli investigated by intradermal microdialysis in vivo. J Am Acad Dermatol 47: 245-250

Stremmel C, Sittl R, Eder S (2002) Phantom pain after major amputation—etiology, treatment and prognosis. Dtsch Med Wochenschr 127: 2015-2020

Weiskopf RB, Nau C, Strichartz GR (2002) Drug chirality in anesthesia. Anesthesiology 97: 497-502

Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark D J, Schmelz M (2003) Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. Pain 106: 49-57

Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W (2003) Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. Eur J Anaesthesiol 20: 245-253

Griessinger N, Sittl R, Jost R, Schäfer M, Likar R (2003) The role of opioid analgesics in rheumatoid disease in the elderly population. Drugs Aging 20: 571-583

Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M (2003) Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. Pain 106: 91-99

Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J (2003) Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. Anesthesiology 99: 152-159

Likar R, Griessinger N, Sadjak A, Sittl R (2003) Transdermal buprenorphine for treatment of chronic tumor and non-tumor pain. Wien Med Wochenschr 153: 317-322

Mohapatra DP, Nau C (2003) Desensitization of capsaicin-activated currents in the vanilloid receptor TRPV1 is decreased by the cyclic AMP-dependent protein kinase pathway. J Biol Chem 278: 50080-50090

Mohapatra DP, Wang SY, Wang GK, Nau C (2003) A tyrosine residue in TM6 of the Vanilloid Receptor TRPV1 involved in desensitization and calcium permeability of capsaicin-activated currents. Mol Cell Neurosci 23: 314-324

Nau C, Wang SY, Wang GK (2003) Point mutations at L1280 in Nav1.4 channel D3-S6 modulate binding affinity and stereoselectivity of bupivacaine enantiomers. Mol Pharmacol 63: 1398-1406

Pahl IR, Koppert W, Enk C, Sittl R, Mühldorfer S, Hahn EG, Schmelz M, Schwab D (2003) Different lipid profiles as constituencies of liquid formula diets do not influence pain perception and the efficacy of opioids in a human model of acute pain and hyperalgesia. Pain 104: 519-527

Sittl R, Griessinger N, Likar R (2003) Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther 25: 150-168

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 die 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 Fettemulsionen auf die Struktur, Barrierefunktion und Durchblutung in weiteren Studien fortgeführt. Projektleiter: **Dr. H. Drolshagen, Dr. M. Hedwig-Geissing, Dr. M. Kirmse, Dr. T. Münster, Prof. Dr. E. Pscheidl, Dr. J. Schmidt, Dr. M. Schywalsky, Prof. 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, principal 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 is 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 perflurocarbons 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. Principal investigators: **Dr. H. Drolshagen, Dr. M. Hedwig-Geissing, Dr. M. Kirmse, Dr. T. Münster, Prof. Dr. E. Pscheidl, Dr. J. Schmidt, Dr. M. Schywalsky, Prof. Dr. K. Tschaikowsky.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Martinez R, Gaul C, Buchfelder M, Erbguth F, Tschaikowsky K (2002) Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. Intensive Care Med 28: 208-210

Meisner M (2002) Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta 323: 17-29

Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K (2002) Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. Intensive Care Med 28: 1094-1102

Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M (2002) Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. Crit Care Med 30 (Suppl 5): 302-312

Takeuchi M, Goddon S, Dolhnikoff M, Shimaoka M, Hess D, Amato MB, Kacmarek RM (2002) Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. Anesthesiology 97: 682-692

Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schüttler J (2002) Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. Crit Care Med 30: 1015-1023

Taylor BN, Harrer T, Pscheidl E, Schweizer A, Röllinghoff M, Schroppel K (2003) Surveillance of nosocomial transmission of Candida albicans in an intensive care unit by DNA fingerprinting. J Hosp Infect 55: 283-289

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 über 300 Simulationszentren (Stand 31.12.2003) sogenannte „Full-scale-Simulatoren" im Einsatz, davon 11 an deutschen Universitätskliniken. Diese Simulatoren erlauben sowohl die Durchführung von Allgemeinanästhesieverfahren einschließlich adjuvanter Methoden als auch das systematische Training notfallmedizinischer Maßnahmen. Darüber hinaus hat die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensiv-

medizin (DGAI) in einem weltweit einzigartigen Projekt alle interessierten deutschen Lehrstühle für Anästhesiologie (30) mit dem ebenfalls modellbasierten „Emergency-Care-Simulator" (ECS) ausgestattet, um die Lehre im Fach Anästhesiologie nachhaltig zu unterstützen. Somit ist zu erwarten, dass die Simulation in den nächsten Jahren integraler Bestandteil studentischer Ausbildung werden wird. 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 Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst 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 multimedialen Softwareoberfläche und die Implementierung von Trainingsmodulen entscheidend zu verbessern. Aus diesem Projekt wird eine AiP-Stelle für 3 Jahre finanziert. Projektleiter: **Dr. S. Baar, Dr. G. Breuer, Dr. R. Riss, Prof. Dr. J. Schüttler, Dr. M. St.Pierre.**

Simulation of the anaesthesia 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 situation predestined anaesthesiology to the use of simulators. Simulation has gained widespread international acceptance. At the moment so called "full-scale"-simulators are used in more than 300 simulation-sites worldwide, thereof 11 in the setting of German university hospitals. This type of simulators enables the training of general anesthetic techniques as well as emergency medical procedures. Furthermore the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI) established a worldwide unique educational program, hereby providing every German University department of Anaesthesiology with the "Emergency Care Simulator" (ECS) with the aim of reinforcing the simulator-based education of medical students. 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 Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst".
Anaesthesiology 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, dynamic ill-structured environment.
Apart of 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. Principal investigators: **Dr. S. Baar, Dr. G. Breuer, Dr. R. Riss, Prof. Dr. J. Schüttler, Dr. M. St.Pierre.**

Finanzierung / Funding

BMBF; FKZ: 08NM077H, „Fallbasiertes, problemorientiertes Lernen in d. Medizin (Meduc@se)"

PM:	2002: 10.263 €	2003: 19.885 €
SM:	1.177 €	1.242 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 287.252 €2003: 336.301 €

Andere Drittmittel

2002: 189.131 €2003: 186.962 €

Berufungen / Appointments

Albrecht, Priv.-Doz. Dr., Sven: 01.09.2002 C3-Professur für klinische Anästhesiologie an der Klinik.

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. Carla Nau: Molekulare Charakterisierung der Bindungsstelle für Lokalanästhetika an verschiedenen Isoformen spannungsabhängiger Na+-Kanäle
Signaltransduktion (2003)

Facharztausbildungen

Dr. Sven Goddon, 2002

Dr. Björn Lüttcke, 2002

Dr. Joachim Schmidt, 2002

Dr. Karin Becke, 2003

Herr Oliver Cramer, 2003

Dr. Hella Drolshagen, 2003

Dr. Thomas Palmaers, 2003

Dr. Rupert Riss, 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Becke, Karin: Welche Narkose bei Operationen an der Arteria carotis? Ein Vergleich verschiedener Allgemeinanästhesieverfahren (2002)

Boujong, Dirk: Bewirkt intravenöses Fentanyl eine präemptive Analgesie bei gynäkologischen Laparotomien? (2002)

Brucker, Axel: Procalcitonin - Ein Modulator der Immunantwort? (2002)

Haferkamp, Peter: Untersuchung der Antagonisierungspotenz von Flumazenil bei Sufentanilüberhang im Rahmen von Anästhesien bei Operationen im HNO – Bereich (2002)

Hanusa, Christian: Die lumbo-paravertebrale Region als neuer Bestimmungsort der neuromuskulären Blockade am Zwerchfell. Unterschiede zur Potentialableitung an Larynx, M. orbicularis oculi, M. corrugator supercrilii und am M. adductor Pollicis (2002)

Jacobi, Arnd: Totale intravenöse Anästhesie mit Sufentanil versus Remifentanil bei Operationen mit Hüftgelenksersatz. Hämodynamik - Blutverlust - Stressantwort - Verhalten im Aufwachraum (2002)

Kißler, Christian: Qualitätssicherung in der Notfallmedizin am Beispiel des Rettungshubschrauberstandortes Nürnberg (2002)

Kühn, Matthias: Die Wirkung von Inhalations-Anästhetika auf die Stickstoffmonoxid-Produktion immunstimulierter muriner Makrophagen (2002)

Landsleitner, Bernd: Wachheit während Laryngoskopie und Intubation: Inzidenz nach Einleitung einer balancierten Anästhesie mit Etomidate und CIS-Atracurium nachgewiesen mit der Isolierten-Unterarm-Technik (2002)

Sägner, Stephan: Big-Endothelin im Plasma septischer Patienten: Beziehungen zu Organfunktionen und proinflammatorischen Zytokinen (2002)

Schmid, Alex: Ansprache korrelierte Potentiale - ein neuer Ansatz zur Objektivierung der Narkosetiefe? (2002)

Kasper, Katja: Der Ruheenergieumsatz bei nachbeatmeten Patienten. Ein Vergleich zwischen indirekter Kalorimetrie und aus der Literatur ausgewählter Formeln zur Errechnung des Energieverbrauchs (2003)

Messner, Michael: Zerebrale Mikroembolien unter extrakorporaler Zirkulation (2003)

Mohapatra, Durga Prasanna: Mechanism and Modulation of calcium-dependent Desensitization in the Capsaicin Receptor TRPV1 (Dr. rer.biol.hum.) (2003)

Plaza, Tobias: Pharmakokinetik von Disoprivan ®, Propofol Abbott 1 % ® und Propofol 1 % Fresenius®: Eine randomisierte, doppelblinde dreifach cross-over-Untersuchung intravenöser Anästhetika bei Probanden (2003)

Sieber, Stefanie: Inzidenz und Intensität von Postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PÜE) nach totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) mit Propofol/S(+)-Ketamin und Propofol/Alfentanil (2003)

Weigel, Daniel: Modulation der Lipopolysaccharid- und Lipteichonsäure-induzierten Zytokinsynthese monozytärer Zellen durch Hemmstoffe der intrazellulären Signaltransduktion (2003)

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

Prof. Dr. J. Schüttler
Senat der European Academy of Anaesthesiology
Schriftführer im Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ausschuss: Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen
Herausgeber: Der Anaesthesist
Herausgeberstab: Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie

Prof. Dr. H. Schwilden
Herausgeberstab: Journal of Clinical Monitoring
Herausgeberstab: Journal of Clinical Monitoring and Computing
Herausgeberstab: Current Anaesthesia and Critical Care

Dr. M. Kirmse
Editorial Board: Respiratory Care

Priv.-Doz. Dr. E. Pscheidl
Fachherausgeber: Aktuelle Ernährungsmedizin

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Österreichischer Förderpreis Palliativmedizin 2002 der Österreichischen Palliativgesellschaft anlässlich des Güssinger Schmerz- und Palliativsymposiums am 5. Oktober 2002 (R. Sittl gemeinsam mit der Arbeitsgruppe W. Pipam, R. Likar, J. Klocker, G. Bernatzky, T. Platz und H. Janig)

Posterpreis beim Bayerischen Anästhesistentag am 9. November 2002 (N. Lutter)

Carl-Thiersch-Preis 2002, Habilitationspreis der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (C. Nau)

Carl-Ludwig-Schleich Preis der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2003 für die Arbeit „Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and post-infusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans" (W. Koppert)

Sertürner-Preis 2003 der Sertürner Gesellschaft Einbeck e.V. für die Arbeit „Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans", erschienen in: Pain: 106: 91-99, 2003 (W. Koppert gemeinsam mit M. Schmelz)

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

1. Erlanger Intensivmedizinisches Kolloquium: Fortschritte der modernen Intensivmedizin (23.02.2002)

14. Erlanger Anästhesie-Seminar: Anästhesie in der Geburtshilfe – Aktuelle Entwicklungen (27.04.2002)

15. Erlanger Anästhesie-Seminar: TIVA, Regionalanästhesie und postoperative Schmerztherapie im Kindesalter – Neue Aspekte? (21.06.2002)

7. Erlanger Notfallmedizinische Tage: Großschadensereignisse gemeinsam bewältigen – Analysen, Konzepte Management (29./30.11.2002)

16. Erlanger Anästhesie-Seminar: Große und kleine Probleme in der Kinderanästhesie (13.09.2003)

8. Erlanger Notfallmedizinische Tage: Kleiner Patient, große NOT, Kindernotfälle im Rettungsdienst – Herausforderung für Notarzt und Ersthelfer (28./29.11.2003)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Human Patient Simulator (METI)

Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule
Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Midwifery
Chair of Obstetrics and Gynaecology

Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33553
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33456
http://www.frauen.med.uni-erlangen.de
E-Mail: direktion@gyn.imed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. Wolfgang Frobenius
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33553, -36191
Fax: ++49 (0)9131 / -33456
E-Mail: wolfgang.frobenius@gyn.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Beckmann, Matthias W. *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	direktion@gyn.imed.uni-erlangen.de	-33451, -33453
Malur, Sabine	Priv.-Doz. Dr. med.	sabine.malur@gyn.imed.uni-erlangen.de	-36382
Schild, Ralf L.	Prof. Dr. med.	ralf.schild@gyn.imed.uni-erlangen.de	-36190
Paterok, Eberhard	Prof. Dr. med.	eberhard.paterok@gyn.imed.uni-erlangen.de	-33455
Beinder, Ernst	Prof. Dr. med.	bis 30.11.02	
Wildt, Ludwig	Prof. Dr. med.	bis 03.10.03	
Jäger, Wolfgang	Prof. Dr. med.	bis 26.05.03	
Krämer, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 31.07.02	
Licht, Peter	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 31.08.02	

Forschungsschwerpunkte

- Mamma-, Endometrium und Ovarialkarzinom
- Molekularbiologie von Myomen und Endometriose
- Molekularbiologie des intrauterinen Milieus
- Gametentransport und Implantation
- Pathomechanismen der Präeklampsie
- Diabetes in der Schwangerschaft

Research Focus

- Cancer of the breast, the endometrium and the ovary
- Molecular biology of the intrauterine microenvironment
- Gamete transportation and implantation
- Pathology of preeclampsia
- Diabetes mellitus and pregnancy

Vorbemerkung

Neue professionelle Strukturen für die Forschung
Internationalen Qualitätsansprüchen genügende klinische Forschung ist ohne professionelle Strukturen nicht mehr möglich. In der Frauenklinik sind deshalb im Berichtszeitraum 2002/2003 eine Zentrale für klinische Studien und ein Labor für Molekulare Medizin neu etabliert worden. Beide Einrichtungen sind seitdem Kristallisationspunkte der wissenschaftlichen Arbeit aller Funktionsbereiche der Klinik. Deshalb sollen sie hier kurz vorgestellt werden, bevor auf die Forschungsbereiche im einzelnen eingegangen wird. Eine Besonderheit im Berichtszeitraum stellt ein großes medizinhistorisches Projekt dar, das anlässlich des 175-jährigen Jubiläums der Frauenklinik im Jahr 2003 realisiert worden ist und auf das abschließend kurz eingegangen wird.

Studienzentrale
Bei der Studienzentrale (Leitung: **Prof. Dr. M. W. Beckmann**) handelt es sich um eine von der Frauenklinik rechtlich unabhängige Einrichtung, die in Kooperation mit dem ebenfalls neu gegründeten Institut für Frauengesundheit (IFG) betrieben wird. Dieses Konstrukt ermöglicht beispielsweise eine Personalplanung, die vom Stellenschlüssel der Klinik unbeeinflusst bleibt und die projektbezogene, kurzfristige und unabhängige Einstellung zusätzlicher Fachkräfte wie z.B. professionell ausgebildeter Study Nurses zulässt. Auf dieser Basis kann den heute vergleichsweise hohen Qualitätskriterien und Haftungsrisiken prospektiv-randomisierter Multizenterstudien Rechnung getragen werden. Sie ermöglicht die eigene Planung, Koordination und Durchführung derartiger Studien, gewährleistet aber auch, dass Patientinnen in hochrangige externe Multizenterstudien eingebracht werden können. Damit ist einerseits ein wesentliches Qualitätsmerkmal hochspezialisierter Struktureinheiten wie etwa der eines Brust(krebs)-Zentrums erfüllt. Andererseits werden nicht nur Phase-3-Studien, sondern auch die Beteiligung an Phase-1-Studien und damit die Integration neuer Therapiekonzepte möglich.
Aktuell bringt die Klinik Patientinnen in 22 Studien ein. Das Spektrum umfasst in der gynäkologische Onkologie alle Karzinome in den unterschiedichen Stadien der Erkrankung mit ihren speziellen Therapiekonzepten (neoadjuvant, adjuvant, metastasiert und rein palliativ). Einen besonderen Schwerpunkt stellt das Mammakarzinom dar, das in der Frauenklinik in hoher Fallzahl diagnostiziert und behandelt wird (2003: 1.700 Behandlungen, zusätzlich 397 Neuerkrankungen). Neben den onkologischen Studien werden auch Untersuchungen zu benignen Erkrankungen von großer klinischer Relevanz durchgeführt (z.B. Endometriose, Präeklampsie).

Labor für Molekulare Medizin
Das Labor für Molekulare Medizin in der Frauenklinik (Leitung: **Dr. rer. nat. R. Strick**) wurde 2002 gegründet. Schon im Jahr darauf konnte es in komplett umgebaute und völlig neu ausgestattete Räume mit S 2-Stufe ziehen. Für das Labor wurden zwei Fachwissenschaftler aus den USA nach Erlangen geholt. Seine Gründung folgte der Überlegung, dass sich auch in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde wesentliche Forschungs-Fortschritte nur interdisziplinär und mit dem Blick auf die Grundlagenforschung erzielen lassen. In dem Labor arbeiten deshalb Molekularbiologen, Kliniker und Medizin-Doktoranden der Frauenklinik mit anderen klinisch-theoretischen Fächern zusammen.
Zur Bearbeitung seiner Projekte hat das Labor-Team mit dem Aufbau einer Gewebe- und DNA-Bank begonnen. Das Untersuchungsmaterial stammt von Patientinnen der Klinik und wird mit deren Einverständnis sowie einem positiven Votum der Ethikkommission der Universität gesammelt, schockgefroren und bei minus 80 Grad Celsius gelagert. Im Dezember 2003 verfügte die Gewebe- und DNA-Bank des Labors bereits über 1.939 benigne und maligne Gewebeproben, die für das Fachgebiet von Relevanz sind. Es handelt sich dabei beispielsweise um malignes Gewebe aus der Mamma, dem Ovar, der Zervix und dem Endometrium. Zu den benignen Gewebeproben zählen Endometriose-Läsionen, Myome, Dermoide, Zysten und Polypen sowie Plazenten von Präeklampsie-Patientinnen. Ferner lagen zu diesem Termin insgesamt 2.610 DNA-Isolate aus peripheren Blutzellen vor.

Preface

Clinical research to meet international quality standards needs professional background. Therefore, in the years under review at the Department of Obstetrics and Gynecology the Laboratory for Molecular Medicine (LMM) and the Central Office for Clinical Studies (COCS) were established. In respect to their growing importance we would like to give some additional information on the LMM and the COCS.

Laboratory for Molecular Medicine (LMM)
The LMM (Principal: **Dr. rer. nat. R. Strick**) was established in 2002, moved 2003 into renovated laboratories at the first floor of the clinic and has initiated new research areas encompassing gynecological and obstretric diseases. The philosophy of the molecular medicine research program depends upon a team approach between clinicians, medical students working on medical thesis and molecular biologists. In order to fulfill the molecular analysis of gynecological diseases the LMM research team has established a tissue bank and a genomic DNA bank from patients at the clinic. A written informed consent was received from patients or patient parents and all patient handling and patient blood and tissue samples were in accordance with the Ethics Committee reviews and approvals at the university.

The tissue bank includes benign and malignant tissues from the surgery at the clinic and from the Dept. of Pathology, which are flash frozen in liquid nitrogen and stored at –80°C. As of December 2003 there were 1.939 malignant and benign tissues collected from a variety of diseases (e.g.

mamma-, ovarian-, endometrial- and cervix-carcinomas, and from benign disorders like endometriosis lesions, myomes, dermoids, cysts, polyps and placentas from preclampsia patients) and 2,610 total genomic DNA isolated and banked from peripheral blood cells.

Central Office for Clinical Studies (COCS)

The COCS (Principal: **Prof. Dr. M. W. Beckmann**) is legally independent from the Department of Obstetrics and Gynecology. It is run in cooperation with the also newly founded Institute for Women Health (Institut für Frauengesundheit). This legal form allows personnel planning unaffected by possible staff limitations at the clinic.Therefore additional employees like study nurses may be hired. Thus even very strong requirements of international multicenter studies in respect of quality and liability can be met. This is fulfilling a crucial feature of quality as it is demanded e.g. for breast cancer centers. It also enables the COCS to take part not only in phase-3 but also in phase-1-studies.
At the moment the Department is including patients into 22 studies by means of the COCS. In respect to gynecologic oncology all stages of the different diseases are represented. At the Department special emphasis has been laid for years on breast cancer: as of 2003 there were 1.700 treatments, additionally 397 cases diagnosed for the first time. But there are also many studies on benign gynecological diseases monitored by the COCS.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. W. Beckmann
AstraZeneca, Aventis, Bristol-Myers Squibb, Jenapharm, Hoffmann-la Roche, GlaxoSmithKline, Lilly, Medac, Novartis, Organon, Pfizer/Pharmacia, Schering: Von der Studienzentrale koordinierte Klinische Studien

PM:	2002: 69.665 €	2003: 86.345 €
SM:	7.678, €	17.814, €
IM:	12.279 €	4.108, €

1. Gutartige gynäkologische Erkrankungen

Endometriose

Zu den klinisch besonders relevanten gutartigen gynäkologischen Erkrankungen gehört die Endometriose. Sie ist durch das ektope Auftreten endometrialer Drüsen- und Stromastrukturen in unterschiedlich ausgeprägter Differenzierung charakterisiert. Das Spektrum der Symptome reicht von der völligen Beschwerdefreiheit über prämenstruelle Schmerzen bis zur Sterilität und Infiltration benachbarter oder entfernter Organe mit der Notwendigkeit großer chirurgischer Eingriffe. Die Ätiologie ist unklar.
Da es sich um eine östrogenabhängige Erkrankung handelt, könnten sich vergleichende Analysen der Östrogen-Rezeptor (ER)-Gene sowie der Hormonprofile bei Patientinnen mit und ohne Endometriose als aufschlussreich erweisen. Hinsichtlich der ER-Gene haben wir deshalb die kürzlich publizierten Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen (RFLPs) im Intron 1 des ERα und die Kodierregion des ERβ auf Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) untersucht. Ersten Ergebnissen zufolge besteht hinsichtlich der RLFP im ERα Intron 1 Pvu II und Xba1 keine signifikante Beziehung zur Endometriose bzw. zu den AFS-Klassen. Ähnliches gilt für die Verteilung von SNP auf ER β. Die Untersuchungen werden jedoch fortgesetzt. Außerdem ließen sich in Hormonprofilen im Serum und in Peritonealflüssigkeit von Endometriose-Patientinnen erstmals überhöhte Prolaktinwerte nachweisen. Dies könnte die Sterilitätsprobleme vieler Endometriose-Patientinnen erklären helfen (**Dr. P. Oppelt**).
Das morphologische Erscheinungsbild der Endometriose macht einen infektiösen Charakter nicht unwahrscheinlich. Deshalb suchen wir in der DNA von Endometrioseherden mit DNA-ELISA auch nach Hinweisen auf eine mögliche virale bzw. bakterielle Genese. Bisher konnte allerdings weder ein Virus aus der Herpes-Familie (HSV 1 und 2, VZV, CMV, EBV, HHV 6) noch Chlamydia trachomatis nachgewiesen werden. Allerdings fand sich in etwa 18 % HPV-DNA. In Anbetracht der Rolle, die HPV in der Pathogenese des Zervixkarzinoms spielen, wird eine mögliche Bedeutung dieser Viren für die Entwicklung einer Endometriose weiter geprüft (**Dr. P. Oppelt** in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut).
Es ist lange bekannt, dass Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) über die ovariellen Steroide indirekt den Endometrium-Zyklus steuert. Zusätzlich wurde gezeigt, dass GnRH und sein Rezeptor auch im normalen Endometrium exprimiert werden, wobei die höchsten Spiegel in der Sekretionsphase nachweisbar sind. Wir untersuchen nun, ob sich der Nachweis von GnRH-Rezeptoren auch in Endometriose-Herden führen lässt. Im positiven Fall könnte man u. a. davon ausgehen, dass die in der Endometriose-Therapie benutzten GnRH-Analoga direkt das Wachstum der ektopen Zellen hemmen. Zusätzlich wurden Zellkulturen von 30 Endometriosen etabliert, an denen sich bereits zeigen ließ, dass Peritonealflüssigkeit von Endometriose-Patientinnen das Zellwachstum stimuliert. Jetzt soll u. a. zusätzlich untersucht werden, ob die in den Herden nachweisbare HPV-DNA sich im Zytosol befindet oder in die Chromosomen integriert ist. Ferner soll der Einfluß von GnRH auf die Endometriose-Zellen direkt beobachtet werden (**Dr. S. Renner, Dr. P. Oppelt**).

Myome

Ätiologisch ebenso unklar wie die Endometriose sind Myome, die sich als gutartige Geschwülste in den Uteri von etwa 30 % aller prämenopausalen Frauen entwickeln. Auch hier werden relativ häufig operative Eingriffe erforderlich. Medikamentöse Behandlungsansätze der ebenfalls hormonabhängigen Tumore mit GnRH-Analoga erwiesen sich bisher als eher wenig effektiv. Bei eigenen Untersuchungen zeigte sich nun, dass in Myomen im Vergleich zu normalem Myometrium der Progesteron-Rezeptor (PR), die Aromatase (CYP 19) und die 17-Hydroxysteriod-Dehydrogenase (HSD) 2 überexprimiert werden. Auch die Expression von ERα war hier im Allgemeinen höher als die von ERβ. Die Überexpression von PR legt den Schluß nahe, dass bei der Erkrankung Antigestagene therapeutisch nutzbar gemacht werden können (**Dr. P. Oppelt, Dr. A. Müller**).

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-(MRKH) Syndrom und uterine Fehlbildungen
Im Dezember 2003 hatte das Labor genomische DNA von 30 MRKH-Patientinnen und 36 Patientinnen mit uterinen Fehlbildungen gespeichert. Damit sollen Veränderungen der DNA in Genen aufgespürt werden, die für die Entwicklung des Genitaltraktes wichtig sind: im Anti-Müller-Hormone (AMH) Gen-Pathway und in den Homeobox (HOX) Genen, die diese Fehlbildungen erklären könnten. Im Promotor des AMH-Gens der MRKH-Patientinnen wurden sechs unterschiedliche DNA-Polymorphismen identifiziert. Dabei konnten wir zeigen, dass das Auftreten dieser Polymorhismen bei 48 Kontrollpatientinnen genauso häufig war. Ferner wiesen wir erstmals nach, dass sich der AMH-Protein-Gehalt bei MRKH-Patientinnen im Blut und in Peritonealflüssigkeit im normalen Bereich bewegt (**Dr. P. Oppelt** in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie, Prof. Dr. C-M Becker).

Benign gynecological disorders

Endometriosis

Endometriosis belongs to the clinically very important benign gynecological diseases. It is characterizised by ectopic endometrial gland and stroma structures. Patients may be free of symptoms, but can also suffer from premenstrual pain, sterility and even infiltration of other organs like bladder, vagina or rectum. Therefore the disease in some cases requires extended surgery. Etiology and pathogenesis are still unknown.
Since Endometriosis is an estrogen dependent disease, comparing analyses of Estrogen receptor (ER) genes and hormonal profiles in Endometriosis patients and control individuals might be of value. In respect to ER genes we are searching for previously published restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) in intron 1 of the Estrogen receptor (ER) α and for single nucleotid polymorphisms (SNPs) in the coding region of ERβ. According to preliminary results there is no significant association of the ERα intron 1 Pvu II and Xba 1 RFLPs with endometriosis or AFS classes. The distribution of the ERβ SNP also shows no significant difference between Endometriosis patients and control individuals. Nevertheless, the analysis of the ERα and ERβ will be continued. Determination of the hormonal profile in serum compared to peritoneal fluids of endometriosis patients showed for the first time that serum prolactin levels were abnormally high. This could contribute to the problems surrounding sterility in many Endometriosis patients (**Dr. P. Oppelt**).
Morphology of Endometriosis could resemble an infectious disease. For that reason analysis for different infectious virus families, like human papilloma virus (HPV) and herpes viruses as well as Chlamydia trachomatis, were performed in the DNA from 30 Endometriosis lesions. First results demonstrate that no member of the herpes family (HSV1,2, VZV,CMV,EBV HHV6) nor Chlamydia trachomatis were present in the Endometriosis lesions. However, in approximately 18% of endometriosis lesions HPV DNA was present. Considering the role of HPV in cervix carcinoma a possible function of HPV in the etiology of endometriosis and possible long term effects like cancer progression are to be taken into account (**Dr. P. Oppelt** in cooperation with the Dept. of Pathology).
It has been known for a long time that Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) controls indirectly the endometrial cycle via the ovarian hormones. Additionally, it was shown that GnRH and its receptors are also expressed on normal endometrium with highest levels during the secretion phase. Now we are testing if GnRH receptors are expressed in endometriosis lesions. If this is the case GnRH agonist used for treatment may have a direct effect on cellular growth. In addition we have demonstrated in cell culture lines from 30 endometriosis patient lesions that growth is initiated and enhanced in the presence of peritoneal fluid from endometriosis patients. The growth of these cell lines will be important to study further questions, e. g. whether HPV found in lesions is chromosomally integrated or cytosolic. Moreover it is intended to treat cells with GnRH and to monitor the growth (**Dr. S. Renner, Dr. P. Oppelt**).

Myomes

Myomes are associated with abouth 30 % of premenopausal women being some of the most common benign tumors. In respect to the etiology of the disorder changes in steroid hormones and gene translocations are known. We aimed for a quantitative comparison of ERα, ERβ and Progesterone (PR) as well as aromatase (CYP19) and 17-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (HSD) 1 and 2 expression in 30 myomes and matched myometrium from different patients using Realtime (RT)-PCR. The results showed that, in comparison to the matched myometrium, myomes are associated with an overexpression of PR, Cyp19 and HSD2. In general, the expression of ERα was higher than ERβ in myomes and Myometrium. The overexpression of PR demonstrates that anti-progestins could be used in the therapy of myomes.

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-(MRKH) Syndrome and uterine malformations
As of December 2003 genomic DNA of 30 MRKH-patients and 36 patients with uterine malformations were banked. These projects focus on identifying DNA sequence variations in genes essential for the reproductive tract-development: the Anti-Müllerian-Hormone (AMH) gene pathway and the Homeobox (HOX) genes, which could explain these malformations. Six different DNA polymorphisms were identified in the promoter of the AMH gene of the MRKH-patients. We established the incidence of these polymorphisms as similar to 48 matched control females using a novel Genotyping method: the MALDI-TOF mass spectronomy in collaboration with the Dept. of Biochemistry (Prof. Dr. C-M Becker). In addition, we determined for the first time that the AMH protein content in blood and peritoneal fluid is in the normal range in MRKH individuals as compared with matched control individuals (**Dr. P. Oppelt**).

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principle Investigator: Dr. P. Oppelt
ELAN-Fonds; "Molecular Etiology of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrome"
PM: 2003: 3.600 €
SM: 3.700 €

2. Maligne Erkrankungen der Frau

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau in Deutschland. Im Mittelpunkt der Therapie steht noch immer die Operation. Allerdings wächst die Bedeutung adjuvanter Maßnahmen, deren Indikation wiederum von histopathologisch, immunhistochemisch oder molekularbiologisch ermittelten Prognosefaktoren abhängig gemacht wird.
Zu den gut etablierten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose gehören die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus und die Hormonrezeptoren. Es ist aber unklar, ob sich die Bedeutung dieser Faktoren nach einigen Jahren krankheitsfreien Überlebens verändert. Wir haben deshalb den Verlauf bei 1162 Patientinnen retrospektiv genauer untersucht. Dabei erwies sich nur die Tumorgröße als konstanter Prognosefaktor, während der Lymphknotenstatus an Bedeutung verlor. Auch der zunächst mit einer günstigen Prognose assoziierte positive Östrogen-Rezeptorstatus verlor diese Bedeutung vier Jahre postoperativ: sie verwandelte sich dann ins Gegenteil.
Als vielversprechender Prognosefaktor für das Mammakarzinom wurden zunächst auch immunhistochemisch nachweisbare okkulte Tumorzellen im Knochenmark und in axillären Lymphknoten von Patientinnen gehandelt, die bei der klassischen pathologischen axillären Lymphknotenuntersuchung mit HE-Färbung als nodal negativ eingestuft worden waren. Eine von uns an 212 Patientinnen mit einem medianen Follow-up von 10,3 Jahren durchgeführte Studie zeigte jedoch, dass die Immunhistologie in diesen Fällen trotz positiver Befunde keine zusätzlichen Informationen liefern konnte: obwohl im Studienkollektiv mit Hilfe von Anticytokeratin und Anti-EMA Antikörpern im Knochenmark von 67 (32%) sowie in den Lymphknoten von 14 (7%) der Frauen Mikrometastasen entdeckt worden waren, zeigte sich im Gesamt- bzw. krankheitsfreien Überleben im Vergleich zum Gesamtkollektiv kein Unterschied.
Zytostatika entfalten ihre Wirksamkeit im Organismus ubiquitär. Demzufolge wird bei der Behandlung maligner Erkrankungen nicht nur der Tumor, sondern auch gesundes Gewebe geschädigt. Im Zusammenhang mit den Bemühungen, bei Zytostaktika eine höhere Selektivität zu erreichen, haben wir den zytotoxischen Effekt von Konjugaten aus Doxorubicin und Humanem Choriongonadotropin (HCG) auf Brustkrebszellen (MCF-7 und MB231) mit und ohne HCG-Rezeptoren untersucht. Dabei zeigte sich in der HCG-Rezeptor-positiven Zellinie (MCF-7) für das Konjugat gegenüber dem unkonjugierten Doxorubicin eine um den Faktor 10 höhere Wirksamkeit. Die Arbeitsgruppe schließt daraus, dass HCG-Konjugate unter den entsprechenden Bedingungen geeignet sind, eine zytostatische Therapie selektiver zu gestalten als dies bisher möglich ist (**Dr. G. Gebauer**).
Mit der Karzinogenese beim Mammakarzinom befasst sich eine andere Untersuchung, in der Methylierungsgene auf Single Nucleotide Polymorphismen (SNP) der Methyltransferase MBD4 analysiert werden. Der Studie liegt die Tatsache zu Grunde, dass es sich bei der Methylierung und Demethylierung von DNA um eine wichtige epigenetische Form der Genregulation handelt, die bei Malignomen irregulär verläuft. Möglicherweise liegt hier im Zusammenspiel mit anderen alterierten Proteinen eine der Ursachen, die ein Individuum für eine Krebserkrankung prädisponieren (**Dr. P. Fasching**).

Endometriumkarzinom

Bei der Suche nach Faktoren, die unter dem Einfluß von Steroidhormonen möglicherweise das Endometriumkarzinom induzieren bzw. das Wachstum dieser malignen Zellen unterhalten, fand sich das Syncytin. Dabei handelt es sich um das Hüllprotein des Humanen Endogenen Retrovirus W (HERV-W), dessen genetisches Material in das menschliche Genom integriert ist. Syncytin gilt als Wachstumsfaktor, der in hohen Konzentrationen zur Immuntoleranz beitragen kann. Wir konnten nun zeigen, dass das Syncytin auch im normalen Endometrium gebildet wird und in 90 % der von uns untersuchten Endometriumkarzinome (n=21) in bis zu 40-fach höherer Konzentration vorlag als in der normalen Uterusmukosa. Wir glauben deshalb, dass Syncytin bzw. HERV-W unter dem Einfluß von Hormonen an der Karzinogenese im Bereich des Endometriums beteiligt ist (**Dr. S. Ackermann**).

Ovarialkarzinom

Neue Behandlungsansätze für das Ovarialkarzinom 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 identifiziert, sequenziert und kloniert worden. Wir haben dieses Gen auf dem Chromosom 1 in Zusammenarbeit mit dem MD Anderson Cancer Center näher charakterisiert. 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 (**Priv.-Doz. Dr. S. Krämer**).

Malignant disorders in the female

Carcinoma of the breast

Breast cancer is the most common malignant disorder among females in Germany. Although surgery plays still the most important role in therapy, adjuvant measures are of growing importance. These adjuvant measures depend mostly on immunohistochemically or molecularbiologically identified prognostic factors. Well-established prognostic factors in breast cancer are tumor size, axillary lymph node status and expression of steroid receptors. However, it is not clear if these prognostic factors are time-dependent variables and lose their significance after several years of disease-free survival. Therefore we analysed survival of 1162 breast cancer patients retrospectively in different ways and could show that the tumor size was the only constant prognostic parameter, whereas prognostic relevance of lymph node status decreased. Even estrogen receptor status associated with favourable prognosis during the first years after surgery changed to an unfavorable progrognostic factor 4 years after surgery.

Immunohistochemically detectable occult tumor cells in bone marrow and axillary lymphnodes are also thought to be a promising prognostic factor in breast cancer. But analysing the follow up of 212 breast cancer patients (median 10.3 years) we could show that immunohistology did not provide additional information in respect to disease free and overall survival, regardless of micrometastases detected by anti-cytokeratin antibodies and anti-EMA antibodies.

Usually, cytotoxic drugs are damaging not only cancer cells but also healthy tissue. In ordner to minimize these unwanted effects the development of selective cytostatics is an important oncologic goal. Therefore we investigated the cytotoxic effects of drug conjugates of human chorionic gonadotropin (hCG) and doxorubicin compared to doxorubicine alone in breast cancer cells (MCF-7 and MB231) with and without expression of hCG-receptors. As a result we could show that the cytotoxic effect of hCG-doxorubicin conjugate was 10-fold increased caompared to unconjugted doxorubicin in hCG-receptor poitive MCF-7 but not in hCG-receptor negative MB231 cells. We conclude that the cytotoxic effect of hCG-doxorubicin conjugates is mediated specially via the hCG receptor. By using hCG conjugates, the development of more selective cytostatics can be achieved (**Dr. G. Gebauer**).

A study dealing with carcinogenesis of breast cancer is investigating methylation genes for single nucleotid polymorphisms (SNPs) of methyltransferase MBD4, which could possibly modify methylation proteins to act aberrantly. Thus individuals might get predisposed to breast cancer in concert with other modified proteins (**Dr. P. Fasching**).

Endometrial carcinoma

In search for factors which might be able to induce endometrial carcinoma under the influence of steroids we are now investigating syncytin. Syncytin is the envelope-protein of the human endogenous retrovirus W (HERV-W). Its genes are integrated into the human genome. Above all, the protein is synthesized in the placenta and thought to be a growth factor which might contribute to immune tolerance in high concentrations. We found that syncytin is also synthesized in normal endometrium. Interestingly, in 90 % of endometrial carcinomas (n=21) so far, we have determined that syncytin is found up to 40-fold above normal endometrial tissue levels. Now tissue culture experiments are under way to prove that syncytin is activated and controlled by steroid hormones (**Dr. S. Ackermann**).

Ovarian cancer: For effective treatment strategies in advanced ovarian cancer gene therapy seems to be most promising. In this respect identification and characterization of specific tumorsuppressor genes is of great importance. Our study group characterized the human tumorsuppressor gene ARHI. In collaboration with the MD Anderson Cancer Center (Houston/Texas) 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 (**Dr. S. Krämer**).

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

Dr. M. Nap, Pathol. Institut, Heerlen, Niederlande

Prof. Dr. Ch. Marth, UFK Innsbruck, Österreich

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Betz B, Goecke TO, Bodden-Heinrich R, Beckmann MW, Niederacher D (2002) German consortium for Hereditary breast and Ovarian Cancer: Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the german population. Int J Cancer 97: 472-80

Boehmer Ch, Jaeger W (2002) Capecitabine in treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Anticancer Res 22 (1A): 439-43

Fehm T, Gebauer G, Jaeger W (2002) Clinical utility of serial serum c-erB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 75 (2): 97-106

Gebauer G, Fehm T, Beck EP, Berkholz A, Licht P, Jaeger W (2002) Cytotoxic effect of conjugates of doxorubicin and human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat 77 (2): 125-31

Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jaeger W (2002) Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. Breast Cancer Res Treat 75 (2): 167-73

Krämer S, Yu Y, Jäger W, Lang N, Bast Jr. R C, Beckmann MW (2002) Characterization of the ARHI Tumor-Suppressor as a Target for Gene Therapy in Ovarian Cancer. Geburtsh Frauenheilk 62: 870-76

Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, Easton FD for the Breast Cancer Linkage Consortium (Beckmann MW and Nestle-Krämling C) (2002) The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and p53 in Patients with Mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncology 20: 2310-18

Thompson D, Easton DF for the Breast Cancer Linkage Consortium (Beckmann MW, Kuschel B) (2002) Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. J Nat Cancer Institute 94: 1358-65

Ackermann S, Malur SU, Fasching PA, Beckmann MW (2003) Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom. Onkologe 9: 1219-26

Ackermann S, Schnürch HG (2003) Therapie von Vulvakarzinomen und deren Vorstufen in Deutschland - Ergebnisse einer Umfrage und deren Diskussion mit der aktuellen Literatur. Geburtsh Frauenheilk 63: 326-32

Beckmann MW, Strick R, Strissel PL, Fasching PA, Oppelt P, Poehls UD, Malur SU, Ackermann S (2003) Aspects of molecular diagnostics and therapy in obstetrics and gynecology. Expert Rev Mol Diagn 3: 279-87

Fehm T, Sagalowski A, Clifford E, Beitsch P et al (2003) Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. Clin Cancer Res 9 (3): 1224-5

Gebauer G, Fehm T, Merkle E, Jaeger W, Mitze M (2003) Micrometastases in axillary lymph nodes and bone marrow of lymph node-negative breast cancer patients - prognostic relevance after 10 years. Anticancer Res 23(5b): 4319-24

Hefler LA, Grimm C, Ackermann S, Malur S, Radjabi-Rahat AR, Leodolter S, Beckmann MW, Zeilinger R, Koelbl H, Tempfer CB (2003) An Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism Influences the Biological Phenotype of Ovarian Cancer. Cancer Res 63: 3066-68

Steinmeyer C, Berkholz A, Gebauer G, Jaeger W (2003) The expression of hCG receptor mRNA in four human ovarian cancer cell lines varies considerably under different experimental conditions. Tumor Biol 24 (1): 13-22

3. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Die Arbeitsgruppe für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin hat sich weiterhin mit Fragen zur Physiologie und Pathologie des weiblichen Zyklus sowie zur Funktion der genitalen Gameten-Transportmechanismen befasst. Dabei spielten molekularbiologische Untersuchungen zum Einfluß des Humanen Choriongonadotropins (HCG) auf das Endometrium der Frau eine besondere Rolle. Als besonders hilfreich erwies sich hierbei das von der Arbeitsgruppe etablierte System zur intrauterinen Mikrodialyse (IUMD) in vivo. Die uterinen und tubaren Transportmechanismen wurden bei Sterilitäts-Patientinnen mit Hilfe der Hysterolsalpingoszintigraphie (HSS) untersucht. Für tierexperimentelle Untersuchungen entwickelte die Arbeitsgruppe erfolgreich das Modell eines extrakorporal perfundierten Schweineuterus.

Molekularbiologie des intrauterinen Milieus

Die Arbeitsgruppe konnte bereits früher zeigen, dass sich mit Hilfe der IUMD bei Frauen eine mehrstündige, kontinuierliche Untersuchung der endometrialen Sekrete ohne wesentliche Störung des lokalen Milieus durchführen lässt. Ihr spezielles Interesse galt jetzt u. a. der Frage, ob HCG die Differenzierung und Funktion des Endometriums direkt beeinflusst. Als Marker wählte die Arbeitsgruppe das IGFBP-1 (endometrial insulin-like growth factor binding protein 1). Im Ergebnis zeigte sich, dass die intrauterine Sekretion von IGFBP-1 streng auf die späte Sekretionsphase beschränkt ist (Beginn frühestens 10 Tage nach dem LH-Peak). Zu diesem Zeitpunkt schließt sich das Zeitfenster für die Implantation. Vor dem Tag 10 beeinflußte die HCG-Gabe die intrauterinen IGFBP-1-Level nicht, danach führte sie zu einem singnifikanten Abfall. Von daher kann vermutet werden, dass HCG einen Einfluß auf die Mechanismen ausübt, von denen die Implantationsbereitschaft des Endometriums abhängt.
Ohne direkten Effekt bleibt die HCG-Applikation dagegen offenbar auf die Plasmaspiegel von VEGF (vascular endothelial growth factor) in vivo. Jedenfalls zeigte sich bei Untersuchungen an Frauen mit primärer Sterilität aus einem IVF-Programm nach Induktion der Ovulation mit 10.000 IU HCG keine signifikante Veränderung der durchschnittlichen VEGF-Spiegel im peripheren Serum, die mit der HCG-Gabe direkt zu assoziiieren war. Unabhängig davon waren allerdings signifikante episodische Schwankungen der VEGF-Spiegel mit einem rapiden Anstieg alle 90 bis 120 Minuten zu beobachten. Es muß daher angenommen werden, dass VEGF ohne eine Beziehung zu den zirkulierenden HCG-Spiegeln pulsatil sezerniert wird.
Die Reaktion des parakrinen Mikromilieus auf HCG wird natürlich durch die Expression entsprechender Rezeptoren beeinflusst. Um Genaueres darüber zu erfahren, hat die Arbeitsgruppe in einem In-vitro-Experiment an wegen gutartiger Erkrankungen exstirpierten Uteri prämenopausaler Frauen geprüft, inwieweit im menschlichen Endometrium bzw. in der Dezidua komplette oder trunkierte HCG/LH-Rezeptor-mRNA exprimiert wird. Dabei zeigte sich, dass die HCG/LH-Rezeptor-mRNA vermutlich zyklusabhängig reguliert wird: alle Analysen von Proben aus der Proliferations- sowie der frühen und der mittleren Lutealphase legen die Vermutung nahe, dass das Endometrium hier die komplette Sequenz des Rezeptors exprimiert. Dagegen war in der späten Luteal- und in der frühen Deziduaphase häufiger nur trunkierte mRNA nachweisbar. Deshalb dürfte eine zyklusabhängige Regulation der HCG/LH-Rezeptor-mRNA über die beschriebenen Veränderungen in der mRNA-Synthese gesteuert werden. Die wichtigste Lokalisation für eine Trunkierung scheint zwischen den Introns 5 und 9 zu liegen (**Priv.-Doz. Dr. P. Licht**).

Gametentransport

Die Arbeitsgruppe konnte in den vergangenen Jahren durch Hysterosalpingoszintigraphie (HSS) zeigen, daß die weiblichen Reproduktionsorgane einen passiven Transport inerter, radioaktiv markierter Albuminaggregate von Spermiengröße (99mTc labelled MAA) aus dem Fornix vaginae in den ampullären Teil der Tube gewährleisten können. Dieser Transport erfolgt im wesentlichen gerichtet zu dem Ovar, das den dominanten Follikel trägt. Jetzt ließen sich an einem größeren Kollektiv mit Hilfe der Dynamischen HSS hinsichtlich der Transportrichtung und –geschwindigkeit nach intrauteriner Instillation der MAA ergänzende Daten erheben: bei 44% der Frauen ging der MAA-Transport nur zum dominaten Follikel, bei 31 % zu beiden Ovarien und bei 16 % zum kontralateralen Ovar. In 50 % der Fälle erfolgte der Transport zum dominanten Follikel innerhalb von nur 30 Sekunden. Insgesamt gesehen unterschied sich die Transportgeschwindigkeit nicht signifikant, wenn die MAA anstatt ausschließlich zum dominanten Follikel zu beiden Ovarien oder zum kontralateralen Ovar transportiert wurden (**Prof. Dr. L. Wildt** in Zusammen-

arbeit mit dem Institut für Klinische und Experimentelle Nuklearmedizin).

Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine

Research in Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine has been focussing on physiology and pathology of the female cycle and on uterine mechanisms of transportation. More recently, molecular questions related to implantation have become of major interest. Above all, the influence of human Choriongonadotropin (hCG) on the endometrium played an important part. Investigating these questions the development of an intrauterine microdialysis device (IUMD) designed for in vivo use turned out to be very helpful. For experiments in animals the research group established a model for extracorporeal perfusion of swine uterus. The uterine and tubal mechanisms of transport were investigated in sterility patients by hysterosalpingoszintigraphy (HSS).

Intrauterine microdialysis

Previous investigations of the group have demonstrated that intrauterine microdialysis allows the continuous assessment of endometrial secretion over several hours with minimal disturbance of the local microenvironment. The group now investigated the question whether hCG may directly influence endometrial differentiation and function. As a marker endometrial insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) was chosen. Concentrations of this protein were measured in the early and the late secretory phase of the endometrial cycle for some hours with and without addition of hCG. As a result it could be shown that intrauterine secretion of IGFBP-1 is strictly confined to the late secretory phase (it started at the earliest 10 days after the LH-peak). At this time the implantation window is closing. In the early secretory phase hCG did not influence intrauterine IGFBP-1-levels, thereafter it caused a significant decrease. Regarding these results it may assumed that hCG is at least partly in control of implantation in the endometrium.
In contrast, hCG seems to have no immediate effect on peripheral levels of vascular endothelial growth factor (VEGF). A 24-hour continous blood withdrawal with sampling intervals of 15 minutes in women with primary infertility enrolled in the IVF/ET program showed before and after induction of ovulation with 10.000 IU hCG no significant change of VEGF-levels. However, independently of the hCG application there were significant episodic fluctuations of VEGF-levels with rapid increases every 90-120 minutes.
Taken together, the results of the study suggest that VEGF is released episodically and that systemic VEGF-levels are not acutely altered by ovulation induction with hCG.
As a matter of fact, the response of the uterine microenvironment to HCG is influenced by the expression of receptors. Therefore we investigated the expression of full-length and truncated HCG/LH-receptor mRNA in human endometrium and decidua in vitro. Used were mucous membranes of uteri of premenopausal women who had underwent surgery for benign disorders. As a result we could show that hCG/LH-receptor mRNA expression is probably regulated cycle-dependent: All samples derived from the proliferative as well as from the early and mid-luteal phase suggested the expression of a full lengt hCG/LH-receptor mRNA. In contrast, samples derived from the late secretory phase and from the early decidua phase amplified more often just truncated mRNA. The major splicing site appears to be located between introns 5 and 9 (**Priv.-Doz. Dr. P. Licht**).

In previous studies we have demonstrated by hysterosalpingoscintigraphy (HSS) in women that healthy female reproductive organs provide passive transportation of radioactively labeled albumin macroaggregates (MAA) from the fornix vaginae to the end of the Fallopian tube close to the ovary carrying the dominant follicle. These MAA were considered as substitutes of spermatozoa. Now we studied direction and velocity of tubar MMA transport in a large group (n=88) after intrauterine instillation. 44 % of patients exhibited MAA transport only to the dominant follicle, 31 % to both ovaries and 16 % to the contralateral ovary. In 9 % no transport was visible. 50 % of all patients studied exhibited MAA transport to the dominant follicle within 30 seconds, 75 % within 20 minutes. Transport velocity in women having bilateral or ipsilateral transport did not differ significantly. The variation in transport time suggests that dynamic scintigraphy is, in principle, better suited to a refined analysis of tubar function than static HSS (**Prof. Dr. L. Wildt** in collaboration with the Institut für Klinische und Experimentelle Nuklearmedizin).

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Licht P, Neuwinger J, Fischer O, Siebzehnruebl E, Wildt L (2002) VEGF plasma pattern in ovulation induction: evidence for an episodic secretion and lack of immediate effect of hCG. Exp Clin Endocrinol Diabetes 110 (3): 130-3

Licht P, Russu V, Lehmeyer S, Moll J, Siebzehnruebl E, Wildt L (2002) Intrauterine microdialysis reveals cycle-dependent regulation of endometrial insulin-like growth factor binding protein-1 secretion by human chorionic gonadotropin. Fertil Steril 78 (2): 252-8

Dittrich R, El-Massry F, Kunz K, Rinaldi F, Peich CC, Beckmann MW, Pischetsrieder M (2003) Maillard Reaction Products Inhibit Oxidation of Human Low-Density Lipoproteins in Vitro. J Agric Food Chem 51: 3900-4

Dittrich R, Maltaris T, Müller A, Dragonas C, Scalera F, Beckmann MW (2003) The Extracorporal Perfusion of Swine Uterus as an Experimental Model: The Effect of Oxytocic Drugs. Horm Metab Res 35: 517-22

Kemmler W, Wildt L, Engelke K, Pintag R, Pavel M, Bracher B, Weineck J, Kalender W (2003) Acute hormonal responses of a high impact physical exercise session in early postmenopausal women. Eur J Appl Physiol 90 (1-2): 199-209

Licht P, Russu V, Lehmeyer S, Wissentheit T, Siebzehnruebl E, Wildt L (2003) Cycle dependency of intrauterine vascular endothelial growth factor levels is correlated with decidualization and corpus luteum function. Fertil Steril 80 (5): 1228-33

Licht P, von Wolff M, Berkholz A, Wildt L (2003) Evidence for cycle-dependent expression of full-length human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor mRNA in human endometrium and decidua. Fertil Steril 79 (Suppl 1): 718-23

Müller A, Berkholz A, Dittrich R, Wildt L (2003) Spontaneous normalization of ovarian function and pregnancy in a patient with resistant ovary syndrome. Eur J Obst Gynec Reprod Biol 111: 210-13

Schmiedehausen K, Kat S, Albert N, Platsch G, Wildt L, Kuwert T (2003) Determination of velocity of tubar transport with dynamic hysterosalpingoscintigraphy. Nucl Med Commun 24 (8): 865-70

4. Geburtshilfe und perinatale Medizin

Die Forschungsprojekte in der Geburtshilfe und perinatalen Medizin (**Prof. Dr. E. Beinder, Prof. Dr. R. Schild**) konzentrieren sich weiterhin vor allem auf Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Spätgestose (Eklampsie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom). In Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen – vor allem mit der Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen - werden aber auch andere Probleme der Perinatalmedizin bearbeitet, so beispielsweise die schwere peripartale Azidose. Neue Schwerpunkte bilden die Betreuung von Schwangerschaften bei Müttern mit Diabetes mellitus sowie die Früherkennung von Risikoschwangerschaften bereits im 1. Trimenon.

Spätgestose-Syndrom und peripartale Asphyxie
Zu den charakteristischen Symptomen der Gestose gehören ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand durch eine arterioläre Vasokonstriktion mit einer maternalen Hypertonie, häufig auch eine Proteinurie. In früheren Untersuchungen der Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass beim Spätgestose-Syndrom in uteroplazentaren Gefäßen eine vermehrte Expression, aber verminderte Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) zu beobachten ist.
Im Gegensatz zu NO gilt das Endothelin-1 (ET-1) als potentes vasokonstriktorisches Pepid, das bei Präeklampsie signifikant erhöht ist. Die Arbeitsgruppe hat nun in vitro den Einfluß von ET-1 auf die Stressindikatoren Glutathion (GSH) und Lipidperoxid (LPO) sowie auf die vasoaktiven Substanzen NO, Prostacyclin (PGI2) und Thromboxan (TXA2) in humanen umbilikalen Venen-Epithelzellen (HUVEC) näher untersucht. Dabei zeigte sich, dass unterschiedliche ET-1-Konzentrationen ohne Einfluß auf die NO-Sekretion sind. In Mengen, die im Serum präeklamptischer Frauen gefunden werden können, moduliert ET-1 aber die Konzentrationen von GSH, LPO, PGI2 und TXA2 in einer Weise, die den Schluß zulässt, dass das Peptid an der Entstehung der endothelialen Dysfunktion bei Präeklampsie beteiligt ist. Umgekehrt scheint das Serum gesunder Schwangerer einen oder mehrere Faktoren zu enthalten, die in der Lage sind, den oxidativen Stress in HUVEC zu mindern. Dies zeigte eine andere experimentelle Untersuchung der Arbeitsgruppe bei entsprechenden Inkubationsversuchen für die Spiegel von GSH und LPO (**Dr. F. Scalera**).
Eine wichtige Rolle bei der Enstehung der endothelialien Dysfunktion im Rahmen einer Spätgestose spielt möglicherweise auch ein Mangel an Kationen wie Magnesium und Kalzium. Ausgehend vom therapeutischen Nutzen dieser Substanzen bei der Prävention des eklamptischen Anfalls wurde mit einem „Scanning"-Ionenmikroskop mit sekundärem Ionenmassenspektrometer eine qualitative und quantitative Analyse von Magnesium und Kazium in humanenen Zellen während des Zellzyklus durchgeführt. Außerdem untersuchte die Arbeitsgruppe die Folgen einer Depletion dieser Kationen: sie führte zu einer Arretierung des Zellzyklus, zur Dekondensation und Destabilisierung der Chromosomen sowie zum Zelltod (**Dr. R. Strick**).

Diabetes mellitus und Schwangerschaft
Ein präexistenter Diabetes mellitus Typ I oder II sowie ein Gestationsdiabetes können bei inadäquater Behandlung zu einer erheblichen mütterlichen und kindlichen Morbidität führen. Im Extremfall muß sogar mit intrauterinem Fruchttod bzw. mütterlichen Todesfällen gerechnet werden. Früherkennungsmaßnahmen sowie eine intensive interdisziplinäre Betreuung durch speziell ausgebildete Geburtshelfer und Internisten sind aber in der Lage, die Risiken erheblich zu minimieren. Aktuell werden in diesem Kollektiv sogar geburtshilfliche Ergebnisse angestrebt, die denen in der gesunden Bevölkerung entsprechen (St. Vinzenz-Deklaration).
Ein besonderes Problem stellt der Gestationsdiabetes dar. Er bleibt in der Schwangerschaft noch immer häufig unerkannt, da die Mutterschaftsrichtlinien kein adäquates Screening vorschreiben. Deshalb existieren auch zur Prävalenz und den resultierenden Komplikationen nur relativ wenig valide Zahlen. Die Arbeitsgruppe will nun für Mittelfranken (200 gynäkologische Praxen und 10.000 Schwangerschaften pro Jahr) in einem zweijährigen Modellversuch entsprechende Daten erheben. Fernziel ist es, zusammen mit den Daten ähnlicher Untersuchungen aus anderen Bundesländern (Hamburg, Schleswig-Holstein) die Bedeutung eines Diabetes-Screenings in der Schwangerschaft zu belegen und damit seine Aufnahme in die Mutterschaftsrichtlinien durchzusetzen (**Dr. T. Goecke**).

Obstetrics and Perinatal Medicine

Research in obstetrics and perinatal medicine (**Prof. Dr. E. Beinder, Prof. Dr. R. Schild**) continues to focus on pathophysiology and therapy of preeclampsia. Nevertheless, in cooperation with other groups we also studying other important problems in perinatal medicine, e.g. acute birth asphyxia. New emphasis has been laid on special care of pregnancies in women suffering from Diabetes mellitus and on the detection of high risk pregnancies as early as in the first trimester.

Crucial symptoms of preeclampsia are hypertension and proteinuria
Previous investigations of our group have demonstrated that endothelial produced nitric oxide (NO) seems to play an important role in blood pressure regulation by vasodilatation. In contrast to NO endothelin-1 (ET-1) is believed to be an strong vasoconstrictor peptide which has been observed to be significantly increased in preeclampsia. Therefore we determined the in vitro effect of ET-1 on the stress indicators glutathione (GSH) and lipid peroxide (LPO) as well as on the vasoactive substances NO, prostacyclin (PGI2) and thromboxane A2 (TXA2) in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). But at concentrations corresponding to values in plasma from preeclamptic women, ET-1 is modulating the concentrations of GSH, LPO, PGI2 and TXA2 in such a way that we conclude the peptide may participate in the path-

way leading to endothelial dysfunction seen in preeclampsia. Vice versa, serum from healthy pregnant women seems to content factor(s) which are able to reduce oxidative stress in HUVECs. This could be demonstrated by our group for GSH and LPO (**Dr. F. Scalera**).
In the development of endothelial dysfunction associated with preeclampsia, depletion of cations like magnesium and calcium might play an important role. Regarding the therapeutic value of the mentioned cations in preventing eclamptic convulsions, we performed a qualitative and quantitative analysis of magnesium and calcium in normal human cells during the cell cycle. Furthermore the impact of cation depletion in the cells was determined. For the analysis a scanning ion microprobe with secondary ion mass spectrometry at 50 nm resolution was used. The study showed that magnesium and calcium are specifically distributed during the cell cycle: mainly cytosolic during interphase, but becoming chromosomal bound during mitosis. Depletion of the cations resulted in cell cycle arrest, decondensation and destabilization of chromosomes, ending up in cell death (**Dr. R. Strick**).

Diabetes mellitus and pregnancy
Preexistent diabetes mellitus (Typ I or II) as well as gestational diabetes may cause considerable maternal and neonatal morbidity if not treated adequately. In the worst case one has to take into account fetal and maternal death. Nevertheless, early diagnosis and intense care by especially trained obstetricans and internists are minimizing the risks. Nowadays it is even aimed at an outcome of diabetic pregnancies equal to deliveries in healthy populations.
A special challenge for perinatal medicine is gestational diabetes. This disorder remains undetected during pregnancy very often because there has been no screening program established up to now. As a consequence we lack of valid data regarding prevalence and resulting complications. Our group has now begun to collect such data for Mittelfranken (200 gynecologist practice and 10.000 pregnancies per annum). Later on the data shall be used to prove the importance of a diabetes screening (**Dr. T. Goecke**).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Christine Baylis, University of Virginia, Morgantown, USA

Prof. R. Levi-Setti, Enrico-Fermi-Institute, Dep. of Physics, University of Chicago, Chicago, Ill, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Knerr I, Beinder E, Rascher W (2002) Syncytin, a novel endogenous retroviral gene in human placenta: evidence for its dysregulation in preeclampsia and HELLP-syndrome. Am J Obstet Gynecol 186: 110-14

Scalera F, Dittrich R, Beckmann MW, Beinder E (2002) Effect of endothelin-1 on the intracellular glutathione and lipid peroxides availability and on the secretion of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cells. Eur J Clin Invest 32 (8): 556-62

Scalera F, Schlembach D, Fischer T, Beinder E (2002) Serum from healthy pregnant women reduces oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. Clin Science 103: 53-57

Trollmann R, Schoof R, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dötsch J (2002) Adrenomedullin gene expression in human placental tissue and leucocytes: a potential marker of severe tissue hypoxia in neonates with birth asphyxia. Eur J Endocrinol 147 (5): 711-16

Tutschek B, Struve S, Goecke T, Pillny M, Zotz R, Gerhardt A, Beckmann MW (2002) Clinical risk factors for deep venous thrombosis in pregnancy and the puerperium. J Perinat Med 30: 367–70

Schild RL, Orhan Y, Meyberg H, Braunschweig T, Knöpfle G, Gembruch U (2003) Three-dimensional ultrasound of a massive fetal lymphangioma involving the lower extremity. Ultrasound Obstet Gynecol 22: 547-51

Strick R, Goecke TW, Strissel PL, Levi-Setti R, Schild RL, Beckmann MW (2003) Mögliche Bedeutung der Kationen für die Endothelzelle bei der Präeklampsie. Geburtsh Frauenheilk 63: 1153-1157

Trollmann R, Amann K, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dötsch J (2003) Hypoxia activates the human placental endothelial growth factor system in vitro and in vivo: Up-regulation of vascular endothelial growth factor in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. Am J Obstet Gynecol 188: 517-23

5. Geschichte der Geburtshilfe und Gynäkologie in Erlangen

Am 30. März 1828 eröffnete die Universität Erlangen die erste Entbindungsanstalt Mittelfrankens. Daraus entstand die Frauenklinik in ihrer heutigen Form. Wir haben das 175-jährige Jubiläum dieses Ereignisses im Jahr 2003 zum Anlaß genommen, wichtige Aspekte der wechselvollen Geschichte der Klinik in einem interdisziplinären medizinhistorischen Großprojekt aufzuarbeiten. Die Ergebnisse dieser mehrjährigen Bemühungen wurden der Öffentlichkeit in wissenschaftlichen Publikationen und einer Sonderausstellung des Stadtmuseums Erlangen (26.03. bis 27.07.2003) zugänglich gemacht. Zusätzlich stehen zwei Dissertationen zum Thema vor ihrem Abschluß.
Schwerpunkte der Ausstellung waren die Anfänge der klinischen Geburtshilfe in Erlangen, der Beginn der chirurgischen Therapie in der Frauenheilkunde, der Aufstieg der Klinik zu einem international renommierten Zentrum der Strahlenbehandlung zwischen den Weltkriegen und die Entwicklung der Sterilitätstherapie mit der Geburt des ersten deutschen Retortenbabys 1982. Außerdem wurde die Rolle der Klinik im „Dritten Reich" kritisch beleuchtet. Damals stellten sich ihre Ärzte in den Dienst rassenpolitischer Ziele, indem sie ab 1934 Zwangssterilisationen nach dem „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses" und ab 1943 Abtreibungen bei Ostarbeiterinnen durchführten.

History of obstetrics and gynecology in Erlangen

On March 30th ,1828, the University of Erlangen opened its first delivery house. This socalled "Gebärhaus" developed into todays Department of Obstetrics and Gynecology. In order to celebrate the 175th anniversary we studied important aspects of the history. Results were presented to the public by a scientific exhibition at the Museum of the City of Erlangen as well as by two books and two thesis on the subject. Focal points were the origins of clinical obstetrics in Erlangen, the beginnings of gynecologic surgery and cancer treatment by x-rays. The latter made the department world famous between world war I and II. In 1982, the first german test tube baby was born in the department. Aside from medical

questions we also focused critically on the departments role in National Socialist politics during the Nazi regime. Then, members of the department's medical staff took part in forced sterilizations according to a Nazi-law on eugenics. Furthermore, for racist reasons abortions were procured in women from eastern Europe countries during World War II.

Finanzierung / Funding
Private Sponsoren, Förderverein der Frauenklinik e. V., Schering, Pharmacia, Ethicon, Novartis
PM/SM: 2002/2003: 60.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Frobenius, Wolfgang: Röntgenstrahlen statt Skalpell. Die Erlanger Frauenklinik und die Geschichte der Radiologie von 1914-1945. Erlanger Forschungen, Reihe B, Bd. 26. Erlangen 2003.

Ley, Astrid und Ruisinger, Marion Maria (Hrsg): Von Gebärhaus und Retortenbaby. 175 Jahre Frauenklinik. Begleitband zur Ausstellung im Stadtmuseum Erlangen. Verlag W. Tümmels, Nürnberg 2003.

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 35.394 € 2003: 42.691 €

Andere Drittmittel

2002: 77.617 € 2003: 197.428 €

Berufungen / Appointments

Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Beinder: C-3-Professur für Pränataldiagnostik und Perinatalmedizin an der Universitäts Erlangen-Nürnberg (30.09.2002; am 30.11.2002 Wechsel an die Klinik für Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich).

Priv.-Doz. Dr. med. Ralf L. Schild (MRCOG): C-3-Professur für Pränataldiagnostik und Perinatalmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg (01.04.2003).

Prof. Dr. med. Ludwig Wildt: Universitätsprofessor für Gynäkologie unter besonderer Berücksichtigung der Endokrinologie und Sterilität an der Klinik für Frauenheilkunde der Universität Innsbruck (01.05.03)

Facharztausbildungen

Dr. med. Tamme Goecke

Dr. med. Peter Oppelt

Dr. med. Susanne Cupisti

Dr. med. Christian Eberlein

Dissertationen / Doctorate theses

Kohl, Joachim: Experimentelle Untersuchungen zur Kryokonservierung von humanem Ovarialgewebe. (2002)

Maltaris, Theodorus: Die extrakorporale Perfusion des Schweineuterus als experimentelles Modell in der Gynäkologie und Reproduktionsmedizin. (2002)

Appl-Gärtner, Vera: Rhythmische Temperaturveränderungen und pulsatile LH-Sekretion bei Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom. (2003)

Gerdemann, Petra: Uterine Perfusion und Transport in vitro. (2003)

Liebig, Ralf: Untersuchung der Zellmorphologie im Pronukleusstadium im Hinblick auf die Implantationsrate im Rahmen der in-vitro-Fertilisation. (2003)

Posch, Reiner: hCG-Doxorubicin-Konjugate im Leydigzellassay. (2003)

Schulze, Martina: Einfluß von Antiestrogenen und Gestagenen auf die Kupfer-katalysierte Oxidation von Low Density Lipoprotein. (2003)

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

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: Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

J. Kohl, R. Dittrich, T. Maltaris, S. Kissler, M. Kaufmann, MW Beckmann, E. Siebzehnruebl , 1st Worldkongress on Ovarian Cryopreservation and Ovarian Transplantation, 27. – 28. Juni 2003, Brüssel den Preis „Best Poster" für den Beitrag: Follicular development after cryopreservation of human ovarian cortex in an open freezing system.

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

Mai 2002, 14. Deutsches IVF-Laborleitertreffen anlässlich des 20. Geburtstages des 1. Deutschen IVF-Babys

28.06.-29.06.2002, Hysteroskopie-Workshop: HSK-Kurs Stufe 1 und 2

26.03.-27.07.2003, 175 Jahre Universitäts-Frauenklinik Erlangen, Jubiläumsveranstaltung mit einer wissenschaftlichen Sonderausstellung im Stadtmuseum Erlangen unter dem Titel „Von Gebärhaus und Retortenbaby"

31.03.-04.04.2003, DGGG-State of the art-Repetitorium: Operative Gynäkologie und gynäkologische Onkologie

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

20.03.2002, Aktuelles in der Prävention, Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

09.11.2002, Gynäkologische Onkologie 2002: Leitlinienorientierte, medikamentöse Strategien und Studien

30.11.2002, Update Endometriose 2002

Sonographie 1. Trimenon mit Aneuploidie-Screening, mehrere Kurstermine 2003

02.04.2003, Brustgesundheit 2003: Post-St.Gallen-Treffen

02.07.2003, Update in Prä- und Perinatalmedizin 2003

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Lehrstuhl für Strahlentherapie

Department of Radiation Therapy
Chair of Radiation Therapy

Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33405 (Klinikdirektorat)
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39335
URL: http://www.strahlen.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Gerhard Grabenbauer
Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34086
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39335
E-Mail: gg@strahlen.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Sauer, Rolf *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	sekretariat@strahlen.imed.uni-erlangen.de	-33404
Grabenbauer, Gerhard	Prof. Dr. med.	gg@strahlen.imed.uni-erlangen.de	-34086
Rödel, Claus	Priv.-Doz. Dr. med.	claus.roedel@strahlen.imed.uni-erlangen.de	-35973
Müller, Reinhold	Prof. Dr. rer. nat.	reinhold@imp.uni-erlangen.de	-32759
Strnad, Vratislav	Prof. Dr. med.	vratislav.strnad@strahlen.imed.uni-erlangen.de	-33419
Affiliierte Hochschullehrer			
Keilholz, Ludwig	Priv.-Doz. Dr. med	Klinikum Bayreuth	0921/4001
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 Prädiktion der Tumorantwort nach Radio- und Chemotherapie
- Einfluss niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf Entzündungsvorgänge
- Bestimmung der Normalgewebs-Sensibilität von Tumorpatienten
- Wundheilung nach Bestrahlung und Operation
- Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie
- Lokoregionale Tiefenhyperthermie: Trimodale Therapiekonzepte

Research Focus

- Preservation of organ function by multimodal treatment concepts
- Identification of molecular markers with predictive value for the response following radio- and chemotherapy
- Impact of low-dose ionizing radiation on inflammatory processes
- Determination of normal tissue sensitivity of tumor patients
- Wound healing following radiation and surgery
- Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery
- Deep Regional Hyperthermia: Trimodality Treatment Concepts

1. Organ- und Funktionserhalt durch multimodale Behandlungskonzepte

Ein kontinuierlich weiterentwickelter Schwerpunkt der Klink ist die Evaluierung der Radiochemotherapie von soliden Tumoren mit dem Ziel des Organ- und Funktionserhalts. Dazu werden klinische Studien initiiert und mit nationalen und internationalen Studiengruppen zusammengearbeitet.

- Prospektive, multizentrische Phase III-Studie zur prä- und postoperativen Radiochemotherapie des operablen Rektumkarzinoms der Stadien II und III (CAO/ARO/AIO-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft)
- Prospektive, multizentrische und randomisierte Phase II-Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen, nicht metastasierten Pankreaskopfkarzinom (CAO/ARO/AIO-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft)
- Prospektive Phase II-Studie zur Radiochemotherapie des Blasenkarzinoms
- Prospektive, randomisierte, multizentrische Phase II-Studie zur postoperativen Radio- und Radiochemotherapie des Glioblastoms (ARO-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft)
- Prospektive, multizentrische Phase II-Studie zur interstitiellen und externen Radiotherapie des Prostatakarzinoms
- Internationale prospektive, multizentrische Phase II-Studie: Alleinige PDR/HDR-Brachytherapie beim pT1/2 pN0 M0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation
- Prospektive, randomisierte und multizentrische Phase III-Studie zur adjuvanten simultanen Radiochemotherapie und Radiotherapie bei operablen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region in den UICC-Stadien III und IV mit hohem Rezidivrisiko (ARO-Studie der Deutschen Krebsgesellschaft)
- Phase I/II-Studie zur präoperativen Radiochemotherapie mit Capecitabine und Oxaliplatin beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom
- Phase II-Studie zur simultanen Radiochemotherapie, gefolgt von einer systemischen Therapie mit Gemcitabine und Cisplatin beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom

Preservation of organ function by multimodal treatment concepts

It has been the continuing policy of the Department to prospectively evaluate radiochemo-therapy for the treatment of solid tumors with the specific goal of organ and function preservation. For this purpose clinical trials have been initiated and participation in multicenter protocols is strongly encouraged.

- Prospective multicenter phase III-trial of pre- versus post-operative radiochemotherapy in patients with operable rectal cancer of stage II/III (CAO/ARO/AIO-Protocol of the German Cancer Society)
- Prospective randomized multicenter phase II-protocol of neoadjuvant radiochemotherapy in patients with locally resectable, non disseminated adenocarcinoma of the head of the pancreas (CAO/ARO/AIO-Protocol of the German Cancer Society)
- Prospective phase II-protocol of radiochemotherapy in patients with transitional carcinoma of the urinary bladder
- Prospective, randomised and multicenter phase II-trial of radio- versus radiochemotherapy in patients with glioblastoma multiforme (ARO-Protocol of the German Cancer Society)
- Prospective, multicenter phase II-trial of interstitial and external radiotherapy in patients with localized cancer of the prostate
- International prospective, multicenter phase II-trial: Interstitial PDR/HDR-brachytherapy alone in pT1/2 pN0 M0 breast cancer following breast conserving surgery
- 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)
- Phase I/II-trial of preoperative radiochemotherapy with capecitabine and oxaliplatin in advanced rectal cancer
- Phase II-trial of simultaneous radiochemotherapy, followed by systemic treatment with gemcitabine and cisplatin in inoperable lung cancer

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. O. Esik, Department of Oncotherapy, Pecs University of Sciences, Pecs, Ungarn

Prof. Dr. J. Hammer, Radioonkologisches Institut, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz, Österreich

Prof. Dr. Á. Mayer, Municipal Center of Oncoradiology, Budapest, Ungarn

Prof. Dr. B. Minsky, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

Prof. Dr. C. Polgar, Department of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Budapest, Ungarn

Prof. Dr. R. Pötter, Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, AKH, Wien, Österreich

Prof. Dr. W. Shipley, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Prof. Dr. F. Vicini, William Beaumont Hospital, Royal Oak, USA

Prof. Dr. J. Vorlicek, Department of Medical Oncology, Universität Brünn, Tschechische Republik

Finanzierung / Funding

Deutsche Krebshilfe, FKZ: T 4/93/Sa 1, „Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms"
PM/SM: 944.356 €

Deutsche Krebshilfe, FKZ: 70-3046 Ho I, „Multizentrische, prospektiv randomisierte Phase-II-Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen, nicht metastasierten Pankreaskopfkarzinom"
Laufzeit: 2003-2006
PM/SM: 2003: 112.500 €

DFG, FKZ: MU 843/3, „Implementierung eines Differential Pencil Beam Algorithmus für Protonen in ein kommerzielles Bestrahlungsplanungssystem
Laufzeit: 2000-2002
PM/SM: 2002: 51.129 €

Fresenius AG, FKZ: HC-bk/-8206, „Palliative und supportive Behandlung von Tumorpatienten, insbesondere unter dem Aspekt des Kompetenztransfers in die häusliche Umgebung"
Laufzeit: 2002-2003
PM/SM: 2002: 34.768 € 2003: 34.768 €

Nucletron AG, Phase I-Studie „Comfort Breast"
SM: 2003: 6.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Geiger M, Strnad V, Lotter M, Sauer R (2002) Pulsed-dose-rate brachytherapy with concomitant chemotherapy and interstitial hyperthermia in patients with recurrent head and neck cancer. Brachytherapy 1: 149-53

Grabenbauer GG, Anders K, Fietkau RJ, Klautke G, Feldmann HJ, Weiser S, Staab HJ, Krauseneck P, Sauer R (2002) Prolonged infusional topotecan and accelerated hyperfractionated 3d-conformal radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma - a phase I study. J Neurooncol 60: 269-75

Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, Schrott KM, Sauer R (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 20: 3061-71

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Zörcher T, Papadopoulos T, Dunst J, Schrott KM, Sauer R (2002) Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 1303-9

Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P, Baum U, Papadopoulos T, Bautz W, Hohenberger W, Sauer R (2003) Phase I trial of strictly time-scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 144-53

Fuchs S, Rödel C, Brunner T, Iro H, Niedobitek G, Sauer R, Grabenbauer GG (2003) Patterns of failure following radiation with and without chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Onkologie 26: 12-8

Göhl J, Merkel S, Rödel C, Hohenberger W (2003) Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). Colorectal Dis 5: 436-41

Ott OJ, Rödel C, Gramatzki M, Niedobitek G, Sauer R, Grabenbauer GG (2003) Radiotherapy for stage I-III nodal low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Strahlenther Onkol 179: 694-701

Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberger W, Schmoll HJ, Sauer R (2003) Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. J Clin Oncol 21: 3098-104

Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R for the German Rectal Cancer Group (2003) Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. Colorectal Dis 5: 406-15

Strnad V, Geiger M, Lotter M, Sauer R (2003) The role of pulsed-dose-rate brachytherapy in previously irradiated head and neck cancer. Brachytherapy 2: 158-63

Tacev T, Ptackova B, Strnad V (2003) Californium-252 (252Cf) versus conventional gamma radiation in the brachytherapy of advanced cervical carcinoma long-term treatment results of a randomized study. Strahlenther Onkol 179: 377-84

Wiltfang J, Grabenbauer G, Bloch-Birkholz A, Leher A, Neukam FW, Kessler P (2003) Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study-first results. Strahlenther Onkol 179: 682-9

2. Identifikation molekularbiologischer Marker für die Prädiktion der Tumorantwort nach Radio- und Chemotherapie

Ziel dieses translationalen Forschungs-Ansatzes ist es, geeignete Instrumente zu finden, um das Ansprechen einer neoadjuvanten bzw. definitiven Radio- bzw. Radiochemotherapie solider Tumoren mit einer hohen Treffsicherheit vorherzusagen. 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 funktionsfähige Blase langfristig zu erhalten, ist daher von exzeptioneller klinischer Bedeutung. Schwerpunkte dieses Programms bilden unter anderem die Prädiktion der individuellen Tumorantwort nach neoadjuvanter Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms und kolorektaler Zelllinien durch Screening auf genomischer Ebene (Teilprojekt 6 des Nationalen Genomforschungsnetzwerk „Krebs" der Medizinischen Fakultät), die 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) und die 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 for the prediction of tumor response following radio- and chemotherapy

This translational research project focuses on the identification of tools to predict tumor response following neoadjuvant and definitive radio- and radiochemotherapy of solid tumors. 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 the prediction of individual response following radiochemotherapy of patients with rectal cancer and rectal cancer cell lines by genomic screening (Project Nr. 06 of the National Genome Project on Cancer held by the Medical Faculty). Another project focuses on the 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). A third project aims at the 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).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. E. J. Bernhard, Dr.Th.Brunner, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Prof. Dr. H.-M. Huang, University of Missouri, Colombia, USA

Prof. Dr. W. Shipley, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Finanzierung / Funding

BMBF, Teilprojekt 6 des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) „Krebs", FKZ: 01 GS 0102, „Prädiktion der Tumorantwort auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom"
Laufzeit: 2001-2004
PM/SM: 2002: 62.633 € 2003: 62.633 €

ELAN-Fonds, FKZ: 00.07.23.1, „Voraussagbarkeit der individuellen Tumorantwort bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms - ein mutiparametrischer Assay"
PM/SM: 49.084 €

ELAN-Fonds, FKZ: 00.06.12.1, „p53 Expression bei Kopf-Hals-Tumoren"
PM/SM: 22.752 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Bigalke M, Gunther K, Schick C, Peters A, Sauer R, Rodel F (2002) Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemo-therapy in patients with rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 294-303

Rödel F, Hoffmann J, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Weiss C, Gunther K, Schick C, Sauer R, Rödel C (2002) High survivin expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. Strahlenther Onkol 178: 426-35

Seufferlein T, Seckl MJ, Schwarz E, Beil M, v Wichert G, Baust H, Luhrs H, Schmid RM, Adler G (2002) Mechanisms of nordihydroguaiaretic acid-induced growth inhibition and apoptosis in human cancer cells. Br J Cancer 86: 1188-96

Yan PS, Efferth T, Chen HL, Lin J, Rödel F, Fuzesi L, Huang TH (2002) Use of CpG island microarrays to identify colorectal tumors with a high degree of concurrent methylation. Methods 27: 162-9

Baust H, Schoke A, Brey A, Gern U, Los M, Schmid RM, Rottinger EM, Seufferlein T (2003) Evidence for radiosensitizing by gliotoxin in HL-60 cells: implications for a role of NF-kappaB independent mechanisms. Oncogene 22: 86-96

Brunner TB, Gupta AK, Shi Y, Hahn SM, Muschel RJ, McKenna WG, Bernhard EJ (2003) Farnesyltransferase inhibitors as radiation sensitizers. Int J Radiat Biol 79: 569-76

Brunner TB, Hahn SM, Gupta AK, Muschel RJ, McKenna WG, Bernhard EJ (2003) Farnesyltransferase inhibitors: an overview of the results of preclinical and clinical investigations. Cancer Res 63: 5656-68

Cassens U, Lewinski G, Samraj AK, von Bernuth H, Baust H, Khazaie K, Los M (2003) Viral modulation of cell death by inhibition of caspases. Arch Immunol Ther Exp 51: 19-27

Grabenbauer GG, Suckorada O, Niedobitek G, Rödel F, Iro H, Sauer R, Rödel C, Schultze-Mosgau S, Distel L (2003) Imbalance between proliferation and apoptosis may be responsible for treatment failure after postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oropharynx. Oral Oncol 39: 459-69

Günther K, Dimmler A, Rödel F, Reulbach U, Merkel S, Bittorf BR, Matzel KE, Papadopoulos T, Hohenberger W, Sauer R, Rödel C (2003) P27 does not predict histopathological response to radiochemotherapy in rectal cancer. J Surg Res 113: 179-88

Humeny A, Rödel F, Rödel C, Sauer R, Fuzesi L, Becker C, Efferth T (2003) MDR1 single nucleotide polymorphism C3435T in normal colorectal tissue and colorectal carcinomas detected by MALDI-TOF mass spectrometry. Anticancer Res 23: 2735-40

Rödel C, Haas J, Groth A, Grabenbauer GG, Sauer R, Rodel F (2003) Spontaneous and radiation-induced apoptosis in colorectal carcinoma cells with different intrinsic radiosensitivities: survivin as radioresistance factor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 1341-7

Weiss C, Grabenbauer GG, Sauer R, Distel L (2003) Significant increase in residual DNA damage as a possible mechanism of radiosensitization by gemcitabine. Strahlenther Onkol 179: 93-8

3. Einfluss niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf Entzündungsvorgänge

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).

Impact of low-dose ionizing radiation on inflammatory processes

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 disesase 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 cencer (IZKF Nr. B05)

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. K. R.Trott, Queen Mary College University of London and Gray Cancer Institute, Mount Vernon Hospital, Northwood, England

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds, FKZ: 02.10.21.1, „Migrationsinhibition durch ionisierende Strahlen – Einfluss der Bestrahlung auf die Expression von TGFb und Integrienen der b1 und b2 Familie von koronaren glatten Muskelzellen"
PM/SM: 25.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rodel V, Willis D, Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro (2002) Int J Radiat Biol 78: 315-25

Rödel F, Kley N, Beuscher HU, Hildebrandt G, Kern P, Keilholz L, Herrmann M, Sauer R (2002) Antiinflammatory effect of low dose X-irradiation and the involvement of a TGF-β1-induceddown-regulation of leucocyte/endothelial cell adhesion. Int J Radiat Biol 78: 711-719

Rödel F, Kamprad F, Sauer R, Hildebrandt G (2002) Functional and molecular aspects of anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Strahlenther Onkol 178: 1-9

Scheinert D, Strnad V, Müller R, Burckhard R, Ropers S, Sauer R, Daniel WG, Bonan R, Ludwig J (2002) High-dose intravascular beta-radiation after de novo stent implantation induces coronary artery spasm. Circulation 105: 1420-3

Hildebrandt G, Radlingmayr A, Rosenthal S, Rothe R, Jahns J, Hindemith M, Rödel F, Kamprad F (2003) Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. Int J Radiat Biol 79: 993-1001

4. Bestimmung der Normalgewebs-Sensibilität von Tumorpatienten

1-5% aller Patienten reagieren nach einer hochdosierten Bestrahlung mit einer erheblichen, chronischen Toxizität der RTOG-Grade 3-4. Es ist bekannt, dass hierzu Patienten mit Kollagenosen und angeborenen Immundefizienzen (Ataxia teleangiectatica, Nijmegen Breakage Syndrom) gehören.
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 normal tissue sensitivity of tumor patients

Between 1 and 5% of the cancer patients will experience severe chronic toxicity of RTOG grade 3-4 following high-dose radiation therapy. It is well known that patients with hereditary immunodeficiency syndromes (AT, NBS) and collagen vascular disease may belong to this group of patients. This project focussed on the identification and validation of a test system for the detection of individual radiosensitivity using lymphoblastoid cell lines of patients known immunodeficiency sydromes. 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. C. Sprung, Peter MacCallum Cancer Centre,Victoria, Australien

Dr. S. Navaratnam, Daresbury Laboratories, Daresbury, England

Prof. Dr. Maria Bryszewska, Dept. of General Biophysics, University of Lodz, Lodz, Polen

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds, FKZ: 00.05.03.1, „DNA Reparatur und Strahlenempfindlichkeit"
PM: 20.451 €
SM: 5.113 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Distel L, Distel B, Schüssler H (2002) Formation of DNA double-strand breaks and DNA-protein crosslinks by irradiation of DNA in the presence of a protein.Rad Phys Chem 65: 141-149

Küchler A, Neubauer S, Grabenbauer GG, Claussen U, Liehr T, Sauer R, Wendt TG (2002) Is 24-color FISH detection of in-vitro radiation-induced chromosomal aberrations suited to determine individual intrinsic radiosensitivity? Strahlenther Onkol 178: 209-15

Mörtel H, Georgi J, Eyrich W, Fritsch M, Distel L (2002) Automation of the particle dosimetry and the dose application for radiobiological experiments at a vertical proton beam
Nucl Instr & Methods in Phys 489: 503-508

Bryszewska M, Piasecka A, Zavodnik LB, Distel L, Schüssler H (2003) Oxidative damage of Chinese hamster fibroblasts induced by t-butyl hydroperoxide and by X-rays. Biochim Biophys Acta 1621: 285-91

Distel L, Neubauer S, Varon R, Holter W, Grabenbauer G (2003) Fatal toxicity following radio- and chemotherapy of medulloblastoma in a child with unrecognized Nijmegen breakage syndrome. Med Pediatr Oncol 41: 44-8

Müller-Vogt US, Maurer JE, Grabenbauer GG, Distel LV, Iro H, Steinhart H (2003) Altered DNA repair capacity in young patients suffering from multiple cancers. Int J Mol Med 11: 669-74

5. Wundheilung nach Bestrahlung und Operation

Die führende, dosislimittierende Toxizität nach hochdosierter Radiotherapie am Menschen ist nach wie vor die Entwicklung einer klinisch signifikanten Fibrose, welche durch zusätzliche chirurgische Maßnahmen noch verstärkt werden kann. Im Rahmen dieses IZKF-Teilprojektes (B34) wird die nach Radiotherapie und Operation zu beobachtende Expression verschiedener Zytokine, wie TGFbeta1-3, TGFbetaRII, VEGF, weiterhin von Transkriptionsfaktoren der Fibroseinduktion, wie Smad 3,4,7, sowie deren therapeutische Modulation durch Antikörper-Applikation am Tiermodell der Ratte untersucht. Fernziel ist ein Erkenntnisgewinn, der zu einer Modulation der radiogenen Fibrose am Menschen führen könnte. Dieses ist ein Kooperationsprojekt mit der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtchirurgie und dem Institut für Pathologie.

Wound healing following radiation and surgery

One of the leading, still dose limiting long-term sequelae following radiation with an effective total dose of 60-70 Gy in humans is still the development of significant fibrotic scar tissue. This may even be more pronounced with additional surgery. This project (Nr. B34 Interdisciplinary Center of Clinical Research) deals with the evaluation of the expression of different cytokines such as TGFbeta1-3, TGFbetaRII, VEGF, and of transcription factors for the induction of fibrosis like Smad 3,4,7 following radiation and surgery in an animal model. In addition, modulation of this expression profile was possible by local antibody application. Long-term goal of this project will be the modulation of radiation and surgery associated fibrosis in humans. This project is a collaboration between the Departments of Radiation Therapy, Maxillofacial Surgery and Pathology.

Finanzierung / Funding

IZKF, Teilprojekt B 34, „Therapeutische Beeinflussung der Aktivität von TGFβ Isoformen und VEGF zur *In-vivo*-Modulation entzündlicher Wundheilungsstörungen transplantierter Gewebe im vorbestrahlten Lager
Laufzeit: 01.10.02 - 30.09.04
PM/SM: 93.792 €

Wilhelm Sander-Stiftung, FKZ: 2002.017.1, „Beeinflussung von Zell-Matrix-Interaktionen durch *In-vivo*-Modulation der TGFβ- / FGF_2- und VEGF-Aktivität bei der multimodalen Tumortherapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich"
PM/SM: 106.670 €

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, FKZ: Schul/02, „Vergleichende Erfassung der kapillären Perfusion und morphologischen Vaskularisation nach Weichgewebetransplantation"
Laufzeit: 01.07.02 - 31.12.03
PM/SM: 2002/2003: 23.514 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schultze-Mosgau S, Grabenbauer GG, Wehrhan F, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, Sauer R, Rödel F (2002) Histomorphological structural changes of head and neck blood vessels after pre- or postoperative radiotherapy. Strahlenther Onkol 178: 299-306

Schultze-Mosgau S, Rödel F, Radespiel-Troger M, Wörl J, Grabenbauer GG, Neukam FW (2002) Vascularization of the area between free grafts and irradiated graft beds in the neck in rats. Br J Oral Maxillofac Surg 40: 37-44

Schultze-Mosgau S, Grabenbauer GG, Radespiel-Troger M, Wiltfang J, Ries J, Neukam FW, Rödel F (2002) Vascularization in the transition area between free grafted soft tissues and pre-irradiated graft bed tissues following preoperative radiotherapy in the head and neck region. Head Neck 24: 42-51

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Grabenbauer G, Amann K, Radespiel-Troger M, Neukam FW, Rödel F (2002) Transforming growth factor beta1 and beta2 (TGFbeta2 / TGFbeta2) profile changes in previously irradiated free flap beds. Head Neck 24: 33-41

Grabenbauer GG, Rödel C, Ernst-Stecken A, Brunner T, Hornung J, Kittel K, Steinhart H, Iro H, Sauer R, Schultze-Mosgau S (2003) Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer—for selected cases only? Radiother Oncol 66: 57-63

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rödel F, Amann K, Radespiel-Troger M, Grabenbauer GG (2003) Improved free vascular graft survival in an irradiated surgical site following topical application of rVEGF. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 803-12

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rödel F, Amann K, Radespiel-Troger M, Grabenbauer GG (2003) Transforming growth factor-beta receptor-II up-regulation during wound healing in previously irradiated graft beds in vivo. Wound Repair Regen 11: 297-305

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Amann K, Radespiel-Troger M, Rödel F, Grabenbauer GG (2003) In Vivo TGF-beta 3 expression during wound healing in irradiated tissue. An experimental study. Strahlenther Onkol 179: 410-6

6. Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie

Durch die DFG-Förderung des dedizierten, stereotaktischen Präzisions-Bestrahlungsystems NOVALIS war es möglich, verschiedene Protokolle zur Radiochirugie und fraktionierten Radiotherapie sowohl intra- wie extrakranieller Targets zu inaugurieren. Hierzu zählen im einzelnen Behandlungsprotokolle für intrazerebrale Metastasen (bis 3ml: 18-20 Gy, > 3 ml: 5x7 Gy), für Meningeome (14 Gy), Hypophysenadenome (inaktiv: 14 Gy, aktiv: 18 Gy), arterio-venöse Malformationen (18-20 Gy), Akustikusneurinome (13 Gy) sowie ein Protokoll zur Radiochirurgie irresektabler Lungenmetastasen (maximal 4 Isozentren < 10 ml jeweils, kein extrapulmonal aktiver Tumor). Zusätzlich wird die Möglichkeit der intensitäts-modulierten Radiotherapie (IMRT) zur Behandlung von komplexen Volumina der frontalen Schädelbasis und zur Radiotherapie kindlicher Tumoren im Rahmen prospektiver Protokolle genutzt.
Von physikalisch-technischer Seite werden Forschungsziele verfolgt, die die Fusion molekularer, bildgebender Information (Cholin-PET, MEG, fMRT) zur optimalen Zielvolumendefinition sowie Untersuchungen zur Positionierungsgenauigkeit mittels röntgenologischer Verfahren zum Gegenstand haben.

Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery

Following the implementation of the dedicated Stereotactic Radiosurgery System NOVALIS, different treatment protocols for radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for both intra- and extracranial targets were initiated. These are trials for intracerebral metastases, meningeoma, pituitary adenoma, arteriovenous malformations, acoustic neuroma and an additional protocol for the stereotactic treatment of lung metastases.
Intensity modulated radiotherapy (IMRT) is being extensively studied for complex shaped treatment volumes of the anterior skull base and for pediatric tumors. A separate research focus is dedicated to the integration of molecular imaging (cholin-PET, fMRI, MEG) into the treatment planning for optimal delineation of target volumes. Positioning accuracy is being studied by the use of an X-ray based positioning system.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. G. Storme, Department of Radiotherapy, Academic Hospital V.U.B., Brüssel, Belgien

Prof. Dr. P. Okunieff, University of Rochester, Rochester, USA

Prof. Dr. J. Rock, Henry Ford Hospital, Detroit, USA

Finanzierung / Funding

GlaxoSmithKline AG, „Simultane Radiochemotherapie versus alleinige Radiotherapie bei Patienten mit Glioblastoma multiforme"
SM: 30.678 €

Brain LAB AG, „Integration bildgebender Verfahren in die stereotaktische Radiotherapie"
PM: 61. 355 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Grabenbauer GG, Reinhold Ch, Kerling F, Müller RG, Lambrecht U, Pauli E, Ganslandt O, Sauer R, Stefan H (2002) Fractionated stereotactically guided radiotherapy of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy Acta Neurochir 84: 65-70

Grabenbauer GG, Anders K, Fietkau RJ, Klautke G, Feldmann HJ, Weiser S, Staab HJ, Krauseneck P, Sauer R (2002) Prolonged infusional topotecan and accelerated hyperfractionated 3d-conformal radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma—a phase I study. J Neurooncol 60: 269-75

Ganslandt O, Mueller R, Mueller W, Borchert H, Grabenbauer GG (2003) Simple invasive fixation device for fractionated stereotactic LINAC based radiotherapy. Acta Neurochir (Wien)145: 289-94

Grabenbauer GG, Reinhold C, Kerling F, Mueller RG, Lambrecht U, Pauli E, Ganslandt O, Stefan H, Sauer R (2003) Fractionated stereotactically guided radiotherapy for pharmacoresistant epilepsy. Strahlenther Onkol 179: 1-7

7. Lokoregionale Tiefenhyperthermie: Trimodale Therapiekonzepte

Der regionalen Tiefenhyperthermie kommt im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte von fortgeschrittenen, soliden Tumoren eine zunehmende Bedeutung zu. Hier wurden Vorschläge für multizentrische Protokolle in die European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO) eingebracht, die der Behandlung des Rektum-, Blasen- und Zervixkarzinoms sowie des Weichtelsarkoms gewidmet sind. Von physikalisch-technischer Seite werden zunächst Forschungsziele der invasiven und nicht-invasiven Thermometrie in-vivo und in-vitro verfolgt. Daneben findet eine Optimierung der Applikatoren- und Antennen-Konstellation in Kollaboration mit der Technischen Fakultät der Universität Erlangen statt.

Deep Regional Hyperthermia: Trimodality Treatment Concepts

Deep Regional hyperthermia is gaining increasing importance as part of multimodality concepts in the treatment of advanced solid tumors. Proposals for multicenter protocols have been made to the European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO) concerning the treatment of carcinoma of the rectum, urinary bladder, uterine cervix and of soft tissue sarcoma. Presently research goals of invasive and non-invasive thermometry as well as optimization of applicators and antennae in collaboration with the Faculty of Technical Engineering of the University of Erlangen are being followed.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. O. Dahl, Department of Oncology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norwegen

Prof. Dr. J. van der Zee, Prof. Dr. G. C. van Rhoon, Erasmus MC-Daniel den Hoed Cancer Center, Department of Radiation Oncology, Unit Hyperthermia, Rotterdam, Niederlande

Finanzierung / Funding

Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH, München, „Untersuchungen zur Optimierung der Applikatoren- und Antennen-Anordnung" in Kollaboration mit der Technischen Fakultät der Universität Erlangen
SM: 10.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 130.628 €2003: 139.696 €

Andere Drittmittel

2002: 383.444 €2003: 191.440 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. Claus Rödel, Prädiktion der Tumorantwort bei der simultanen Radiochemotherapie des Rektum- und Blasenkarzinoms (2002)

Facharztausbildungen

Dr. med. Claus Rödel

Dr. med. Ulrike Schuchardt

Dissertationen / Doctorate theses

Achterberg Nils: Entwurf und Simulation einer Bestrahlungsanlage für die multifokale statische Tomotherapie.

Adamietz Boris: Die Radiotherapie im Frühstadium des Morbus Dupuytren-Langzeitresultate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren

Anders Katharina: Akzelerierte Radiochemotherapie mit ACNU/Ara C maligner Gliome.

Christmeier Anne: Neoadjuvante Radiochemotherapie bei primär operablen Mundhöhlenkarzinomen – eine Phase-II-Studie.

Förster Hans-Joachim: Experimentelle thermometrische Charakterisierung eines wassergefilterten Infrarot-A-Hyperthermiesystems im Agarphantom und bei Probanden

Kiessling Marcus: Die Radiotherapie des nodalen Non-Hodgkin-Lymphoms der Stadien I bis III, Untersuchungen zu Prognosefaktoren an 125 Patienten.

Klöck Stephan: Ein genaues und objektives Lagerungsverfahren in der Strahlentherapie auf der Grundlage der optischen 3D-Abtastung.

Knop Andrea: Retrospektive Evaluation von prognostischen Faktoren und Ergebnissen bei Patienten mit supratentoriellen „Low-grade" Gliomen.

Löbl Simone: Rolle der Radio- und Radiochemotherapie bei der Behandlung von Weichteilsarkommen

Niedermayer Christoph: Das assoziierte Carcinoma in situ und die Multifokalität als prognostische Faktoren bei der Radiotherapie oder simultanen Radiochemotherapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase

Schwotzer Gunnar: Der Einfluss von Proteinen auf die Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen unter aeroben und anaeroben Bedingungen

Stöhr Sigrid: Ergebnisse nach Brachytherapie mit dem pulde-dose-rate Verfahren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen

Sütsch Angelika: Stellenwert der Neck-Dissektion nach Radiochemotherapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren

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
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
Mitglied der Leitkommission „Therapiestudien in der Onkologie", Deutsche Krebshilfe/Deutsche Krebsgesellschaft
Schriftleiter: Strahlentherapie und Onkologie
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Prof. Dr. G. Grabenbauer
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
Bayerische Röntgengesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Deutsche Krebsgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Senologie
Deutsche Röntgengesellschaft
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
Assistent der Schriftleitung: Strahlentherapie und Onkologie

Prof. Dr. R. Müller
American Association of Physicists in Medicine
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
New York Academy of Science

Prof. Dr. V. Strnad
American Brachytherapy Society
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
Deutsche Gesellschaft für Senologie
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
Sekretär des Steering Committee of Head and Neck Brachytherapy, GEC-ESTRO

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. R. Sauer
Bundesverdienstkreuz 1. Klasse (4.10.2002)
45th Annual Meeting, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Salt Lake City, Highlight Session: „Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94)" (The best abstract of the meeting, 20.10.2003)

Prof. Dr. G. Grabenbauer
Ludwig-Zimmermann-Preis (16.12.2003)

Dr. N. Achterberg
Elekta-Award der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik für die Arbeit „Entwurf und Simulation einer Bestrahlungsanlage für die multifokale statische Tomotherapie" (2002)

Dr. L. Distel
Posterpreis der Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie für die Arbeit „Funktionelle Unterschiede bei Ataxia telangiectatica und Nijmegen Breakage Syndrom" (2003)

Dr. S. Klöck
Varian-Award der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Radioonkologie für die Arbeit „Ein genaues und objektives Lagerungsverfahren in der Strahlentherapie auf der Grundlage der optischen 3D-Abtastung" (2003)

Dr. O. Ott
Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie für die Arbeit „Alleinige interstitielle Brachytherapie (iBT) beim Mammakarzinom: Perioperative Morbidität, Toxizität und kosmetisches Ergebnis" (2003)

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

27.-28.9.2002: Kurs der European School of Oncology (ESO-D): „Supportive Therapie in der Radioonkologie", Erlangen

6.-8.6.2002: 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Nürnberg (Kongresspräsident: Prof. Dr. R. Sauer)

3.-5.4.2003: 9. Interdisziplinäres Symposium der Deutschen Krebsgesellschaft „Interdisziplinäre Onkologie – Rothenburg 2003", Rothenburg o.d.T. (Kongresspräsident: Prof. Dr. R. Sauer)

19.9.-20.9.2003: Kurs der European School of Oncology (ESO-D): „Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes und neue Entwicklungen in der IMRT", Erlangen

30.10.-1.11.2003: BSD Users Meeting „Hyperthermia in Clinical Oncology", Schloss Atzelsberg, 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 affiliierten Institutionen.

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Novalis Shaped Beam Surgery System für die Radiochirurgie (NSBSS), GZ: 131-708 (DM 4.640.000), 2002

Tiefenhyperthermie-System BSD 2000, 2003

Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche
Lehrstuhl für Kinderheilkunde

Department of Paediatrics
Chair of Paediatrics

Loschgestr. 15, 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@kinder.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Priv.-Doz. Dr. med. Katharina von der Hardt
E-Mail: k.vonderhardt@web.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Rascher, Wolfgang	Prof. Dr. med. Dr. h. c.	wolfgang.rascher@kinder.med.uni-erlangen.de	-33112
Vorstand der Klinik / Head of the Clinic			
Harms, Dieter	Prof. Dr. med.	dieter.harms@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33117
Stellvertreter des Kliniksdirektors bis 30.9.2003 / Vice Chairman of the Clinic until 30.09.2003			
Dötsch, Jörg W	Priv.-Doz. Dr. med.	joerg.doetsch@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33117
Stellvertreter des Kliniksdirektors seit 01.10.2003 / Vice Chairman of the Clinic since 01.10.2003			
Beck, Jörn Dirk	Prof. Dr. med.	joern.beck@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33781
Behrens, Rolf	Prof. Dr. med.	bis 30.06.03	
Dörr, Helmut G.	Prof. Dr. med.	helmuth-guenther.doerr@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33732
Guggenbichler, Josef - P.	Prof. Dr. med.	Peter.Guggenbichler@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33726
Holter, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wolfgang.holter@kinder.imed.uni-erlangen.de	-34759
Repp, Reinald	Prof. Dr. med.	bis 31.10.02	
Rupprecht, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.rupprecht@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33761
Singer, Helmut	Prof. Dr. med.	helmut.singer@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33135
Wenzel, Dieter	Prof. Dr. med.	dieter.wenzel@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33753
Zimmermann, Theodor	Prof. Dr. med.	Theodor.Zimmermann@kinder.imed.uni-erlangen.de	-32738
Buheitel, Gernot	Priv.-Doz. Dr. med.	bis 28.2.03	
Klinge, Jens	Priv.-Doz. Dr. med.	jens.klinge@kinder.imed.uni-erlangen.de	-36813
Koch, Andreas	Priv.-Doz. Dr. med	Andreas.Koch@kinder.imed.uni-erlangen.de	-36078
Schneider, Holm	Priv.-Doz. Dr. med.	hschneid@molmed.uni-erlangen.de	-32021
Trollmann, Regina	Priv.-Doz. Dr. med	Regina.Trollmann@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33101

Forschungsschwerpunkte

- Pädiatrische Onkologie
- Neonatologie
- Herz-Kreislauf-Niere-Stoffwechsel-Endokrinologie
- Medizintechnik: Strahlenfreie Bildgebung
- Klinische Pharmakologie / Klinische Studien / Infektiologie / Gastroenterologie

Research Focus

- Pediatric Oncology
- Neonatology
- Heart – Circulation – Kidney - Metabolic diseases-Endocrinology
- Medical technique: Radiation-free imaging
- Clinical Pharmacology (Clinical Studies) / Infectiology / Gastroenterology

1. Pädiatrische Onkologie

Molekulare Leukämiediagnostik

Chromosomale Aberrationen sind ein charakteristisches Merkmal maligner Zellen und können zum hochsensitiven Nachweis von Leukämiezellen benutzt werden. Wegen des hohen technischen Aufwands spielt die Bruchpunktdiagnostik auf DNA-Ebene klinisch bisher keine Rolle. Ziel der Arbeiten ist es, im Hinblick auf die derzeit in Studien evaluierte Therapiesteuerung nach residualer Leukämiezellzahl (MRD-Diagnostik) in Zusammenarbeit mit den multizentrischen Therapiestudien der GPOH für die 4 häufigsten Leukämie-assoziierten chromosomalen Translokationen [t(4;11), t(9;11), t(8;21) und t(12;21)] des Kindesalters routinetaugliche Nachweis- und Sequenzierverfahren zu entwickeln (**Dr. M. Metzler, Dr. Th. Langer, Prof. Dr. R. Repp**). Mit dem Lehrstuhl für Genetik (Prof. Dr. Fey) besteht eine enge Zusammenarbeit. Die Translokation t(9;11) wird in enger Assoziation mit dem folgenden Schwerpunkt „Langzeitfolgen nach Behandlung maligner Erkrankungen" untersucht.

Langzeitfolgen nach Behandlung maligner Erkrankungen

Im Auftrag der Fachgesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) wurde eine Arbeitsgemeinschaft **(Prof. Dr. J. D. Beck, Dr. Th. Langer)** gegründet, die Folgeerkrankungen (Spätfolgen) in der Nachsorge analysiert. Das Ziel dieses „Late Effects Surveillance System" (LESS) ist das Erkennen, Behandeln und das Vermeiden von Spätfolgen **(Dr. W. Stöhr, Prof. Dr. H. G. Dörr).** In einer prospektiven, multizentrischen Studie werden Sarkompatienten auf Kardio-, Oto- und Nephrotoxizität untersucht. In einer retrospektiven, bundesweiten Studie wurde die therapiebedingte Nephrotoxizität nach Ifosfamidtherapie analysiert. Im Rahmen des „Kompetenznetzwerkes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie" werden Kinder mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) und Medulloblastompatienten prospektiv auf Nebenwirkungen im Zentralnervensystem untersucht **(Dr. E. Ittner, B. Plattig,** Kooperation mit Frau Dr. Calaminus, Düsseldorf). Über die Deutsche Kinderkrebsnachsorge-Stiftung wird eine Studie zur risikoadaptierten psychologischen Nachsorge zusammen mit der Universitäts-Kinderklinik Bonn durchgeführt **(K. Schmid)**. Eine Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakogenetik der hochdosierten Methotrexat-Therapie im Kindesalter erfolgt in Zusammenarbeit mit Dr. Th. Rau, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Hamburg.

Zelltherapie

Die Arbeitsgruppe Zelltherapie **(Prof. Dr. W. Holter, Dr. M. Lehnert)** befasst sich mit der Entwicklung adoptiver Immuntherapien zur Bekämpfung viraler Infektionen und Tumorerkrankungen. In den laufenden Projekten wird die Differenzierung humaner zytotoxischer T Zellen unter dem Einfluß von Zytokinen und dendritischer Zellen untersucht. In einer Kooperation mit dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie der FAU werden diese CTL mittels Herpes Virus Saimiri transformiert und die Funktion der transformierten Zellen charakterisiert. Weiterhin wird die Funktion und Differenzierung humaner dendritischer Zellen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Reifungsstimuli untersucht. Blasten von AML Patienten werden durch unterschiedliche Zytokine in dendritische Zellen differenziert und ihr Apoptoseverhalten, ihre Stimulationskapazität von T Zellen und weitere Funktionsparameter untersucht.

Pediatric Oncology

Molecular diagnostics in leukemia

Chromosomal aberrations are a specific marker of a malignant clone and can be used to detect and quantify leukemic cells. Due to high technical challenge, break point diagnosis on DNA level is not yet of clinical significance. With regard to current treatment strategies, focussing on the number of residual leukemic cells, it is the aim to develop routine detection and sequencing methods for the 4 frequent leukemia-associated chromosomal translocations [t(4;11), t(9;11), t(8;21) and t(12;21)] on the genomic DNA level in cooperation with the treatment studies of the GPOH (**Dr. M. Metzler, Dr. Th. Langer, Prof. Dr. R. Repp**). There is a close cooperation with Prof. Dr. Fey (Department of Genetics, University Erlangen-Nuremberg). The translocation t(9;11) is analysed in close attachment with the research focus „Long term effects".

Long term effects of anti-cancer therapy

In order to evaluate the long term side effects of anti-cancer therapy, a Late Effects Surveillance System (LESS) **(Prof. Dr. J. D. Beck, Dr. Th. Langer)** was established with the aim to detect, treat and prevent long term effects **(Dr. W. Stöhr, Prof. Dr. H. G. Dörr).** In a prospective multi-center study, sarcoma-patients were investigated regarding nephro-, oto-, and cardio-toxicity. In a retrospective study, nephrotoxicity after ifosfamide was investigated. In a prospective multicenter study, ALL and medulloblastoma patients are investigated with regard to CNS toxicity **(Dr. E. Ittner, B. Plattig,** collaboration Dr. Calaminus, Düsseldorf). A study on risk-adapted psychological follow-up is performed in collaboration with the university children´s hospital Bonn via the "German children´s cancer follow-up foundation" **(K. Schmid).** A study on pharmacokinetic and pharmacodynamic of high dose methotrexate therapy in children is worked on in collaboration with Dr. Th. Rau, Institute for Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hamburg.

Cell therapy

The group is working **(Prof. Dr. W. Holter, Dr. M. Lehnert)** on the development of adoptive immune therapies for defense against viral infections and malignant diseases. In the current studies, the differentiation of human cytotoxic T cells under the influence of cytokines and dendritic cells are studied. In cooperation with the Institute of Clinical and

Moledular Virology (University Erlangen-Nuremberg), CTL are transformed using herpes virus saimiri. The function of transformed cells is studied. Furthermore, the function and differentiation of human dendritic cells is investigated in correlation to diverse differentiation stimuli. Blasts of AML patients are differentiated by cytokines in dendritic cells, and apoptosis, stimulation capacity of T cells and other functional parameters of these cells are investigated.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. R. Panzer-Grümayer, St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

Prof. Dr. W. Knapp, Wien, Österreich

Finanzierung / Funding

Sander-Stiftung, FKZ: 2002.034.1
PM: 2003: 31.000 €
SM: 10.000 €

Sander-Stiftung, FKZ: 2002.033.1
PM: 2003: 13.500 €
SM: 15.000 €

Sander-Stiftung, FKZ: 2002.032.1
PM: 2003: 46.700 €

BMBF, Psychosoziale Nachsorge
PM: 2002: 17.322 € 2003: 23.448 €
SM: 8.757 € 6.171 €

BMBF, LESS
PM: 2002: 117.652 € 2003: 155.636 €

Spenden, Prof. Beck
PM/SM: 2002: 6.971 € 2003: 20.757 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Heitger A, Winklehner P, Obexer P, Eder J, Zelle-Rieser C, Kropshofer G, Thurnher M, Holter W, (2002) Defective T-helper cell function after T-cell-depleting therapy affecting naive and memory populations. Blood 99: 4053-62

Holter W, Ressmann G, Grois N, Lehner M, Parolini O, Gadner H (2002) Normal monocyte-derived dendritic cell function in patients with Langerhans-cell-histiocytosis Med Pediatr Oncol 39: 181-6

Lehner M, Holter W (2002) Endotoxin-free purification of monocytes for dendritic cell generation via discontinuous density gradient centrifugation based on diluted Ficoll-Paque Plus. Int Arch Allergy Immunol 128: 73-6

Parolini O, Kagerbauer B, Simonitsch-Klupp I, Ambros P, Jaeger U, Mann G, Haas OA, Morra M, Gadner H, Terhorst C, Knapp W, Holter W (2002) Analysis of SH2D1A mutations in patients with severe Epstein-Barr virus infections, Burkitt's lymphoma, and Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 81: 441-7

Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, Scott G, Burtin P, Greig G, Kehren J, Chibout SD, Cordier A, Holter W, Richter L, Oberbauer R, Stuetz A, Wolff K (2002) Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. J Invest Dermatol 119: 876-87

Rohrer T, Gaßmann K, Dörr HG (2002) Klinische Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom. Klinische Pädiatrie 214: 285-290

Schmid I. Reiter K, Stachel DK (2002) Allogeneic bone marrow transplantation for active Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis in an infant with severe combined immunodeficiency syndrome. Bone Marrow Transplant 29: 519-21

Schmid I, Stachel D, Haas RJ (2002) Megestrol acetate therapy for anorexia in a child. Klinische Pädiatrie 214: 54-7

Stachel D, Schmid I (2002) Stammzelltransplantation. Deutsche Apothekerzeitung 142: 55-62

Stachel D, Schmid I, Otte JB (2002) Double bone marrow transplantation for severe aplastic anemia after orthotopic liver transplantation: implications for clinical management and immune tolerance. Transpl Int 15: 39-44

Albert MH, Schuster F, Peters C, Schulze S, Pontz BF, Muntau AC, Roschinger W, Stachel DK, Enders A, Haas RJ, Schmid I (2003) T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for alpha-mannosidosis. Bone Marrow Transplant 32: 443-6

Knerr I, Metzler M, Niemeyer CM, Holter W, Gerecke A, Baumann I, Trollmann R, Repp R (2003) Hematologic features and clinical course of an infant with Pearson syndrome caused by a novel deletion of mitochondrial DNA. J Pediatr Hematol Oncol 25: 948-51

Langer T, Metzler M, Reinhardt D, Viehmann S, Borkhardt A, Reichel M, Stanulla M, Schrappe M, Creutzig U, Ritter J, Leis T, Jacobs U, Harbott J, Beck JD, Rascher W, Repp R (2003) Analysis of t(9;11) chromosomal breakpoint sequences in childhood acute leukemia: almost identical MLL breakpoints in therapy-related AML after treatment without etoposides. Genes Chromosomes Cancer 36: 393-401

Lehner M, Stockl J, Majdic O, Knapp W, Huttner K, Felzmann T, Holter W (2003) MHC Class II Antigen Signaling Induces Homotypic and Heterotypic Cluster Formation of Human Mature Monocyte Derived Dendritic Cells in the Absence of Cell Death. Human Immunology 64: 762-770

Stachel DK, Holter W (2003) Successful stem cell mobilization with stem cell factor (SCF) and G-CSF in patients with solid tumors failing conventional mobilization with chemotherapy and G-CSF. J Hematother Stem Cell Res 12: 131-3

2. Neonatologie

Beatmungstraumatische pulmonale Entzündungsreaktion
Übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung neuer Therapiestrategien zur Reduktion des Beatmungstraumas bei Frühgeborenen **(Dr. M. Kandler, Dr. K. von der Hardt, Dr. M. Chada, Dr. E. Schoof, Dr. S. Nögel, A. Cubra, Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Prof. Dr. W. Rascher).** Bei neonatalen Ferkeln mit schwerem Atemnotsyndrom wurde eine neue Beatmungsstrategie (aerosolisiertes Perfluorocarbon) entwickelt. Durch diese wurde die Expression proinflammatorischer Cytokine und Adhäsionsmoleküle in pulmonalen Gewebshomogenaten und mikrodisseziierten Einzelzellen (Kooperation Prof. Dr. R. Bohle, Dr. L. Fink, Institut für Pathologie, Universität Gießen) supprimiert und eine anhaltende Verbesserung von Oxygenierung und Ventilation sowie eine Reduktion des histologischen Lungenschadens (Kooperation Prof. Papadopoulos, Pathologisch-Anatonisches Institut, Erlangen) bewirkt. Es konnte gezeigt werden, dass aerosolisiertes Adrenomedullin den pulmonalarteriellen Druck selektiv senkt und die pulmonale Entzündungsreaktion (IL-1β-, TGF-β-, Endothelin-1-Genexpression, IL-1β Proteinexpression) supprimiert. Durch liposomalen Gentransfer von Prä-Pro-Adrenomedullin in pulmonale Endothelzellen konnte die Transfektionseffizienz deutlich erhöht werden (Kooperation Prof. Dr. Fahr, Ch. Rothkopf, Jena).

Plazentadysfunktion und ihre Folgen
Plazentafunktion / Plazentahypoxie: Die Arbeitsgruppe untersucht zum einen die Auswirkungen akuter und chronischer Hypoxie auf das endokrine plazentare Milieu und die Vorhersagemöglichkeit endokrin-metabolischer Langzeitfolgen **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Dr. I. Knerr, Dr. C. Plank, Dr. U. Meißner, Dr. E. Schoof, Priv.-Doz. 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 wer-

den tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt. Die Auswirkungen von metabolischen Veränderungen dieser Systeme werden über den Verlauf von Kindheit und Adoleszenz untersucht.
Des weiteren stehen Arbeiten bezüglich der Entstehung und Funktion der metabolisch aktiven Plazentaschicht, des Syncytiotrophoblasten, mit zellbiologischen und molekularbiologischen Methoden im Vordergrund **(Dr. I. Knerr, C. Weigel)**.

Endokrine Regulation von Körperzusammensetzung und Blutdruck (metabolisches Syndrom) nach intrauteriner Wachstumsretardierung
Die Arbeiten auf diesem Gebiet sollen Mechanismen der metabolischen Folgen intrauteriner Wachstumsretardierung klären und mögliche therapeutische Ansätze evaluieren **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Dr. Ch. Plank, Dr. U. Meißner, Prof. Dr. H. G. Dörr)**. Bei intrauterin wachstumsretardierten Ratten werden auf renaler Ebene die Mechanismen untersucht, die für die postnatale Blutdrucksteigerung verantwortlich sind (Renin-Angiotensin-System, Cortisol/Cortison-Shuttle, Natriumkanäle, Sympathikusaktivität, Endothelin-1, Adrenomedullin). Therapeutisch wird bei intrauterin wachstumsretardierten Ratten die Beeinflussung von Blutdruck und Adipositas durch subkutane Injektion von Wachstumshormon untersucht. Bei 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ2 transgenen Mäusen mit nierenspezifischer Überexpression des Cortisol/Cortison-Shuttles wird nach intrauteriner Wachstumsretardierung überprüft, ob die Entstehung eines metabolischen Syndroms verhindert werden kann. Langfristiges Ziel dieses Projektes ist die Klärung der Mechanismen der Entstehung des metabolischen Syndroms und Entwicklung möglicher Therapieansätze.

Prädiktiver Stellenwert neurophysiologischer Untersuchungen 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 **(Prof. Dr. D. Wenzel, B. Sägmüller, Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Priv.-Doz. Dr. R. Trollmann).** Ein weiteres Ziel ist die Erfassung der neurologischen und kognitiven Langzeitprognose nach Asphyxie und extremer Frühgeburtlichkeit.

Intrauteriner Gentransfer
Untersuchungen zum Konzept der Gentherapie *in utero:*
Einige Erbkrankheiten, die schon zum Geburtszeitpunkt mit hoher Morbidität einhergehen, werden nur durch Behandlung *in utero* heilbar sein. Pränatale somatische Gentherapie könnte den Krankheitsausbruch ganz verhindern und oft viel einfacher durchzuführen sein als Interventionen zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Geburt. Wir untersuchen dieses Konzept in zwei sich ergänzenden Projekten **(Priv.-Doz. Dr. H. Schneider)**: Evaluierung einer pränatalen Gentherapiestrategie für die Behandlung des Morbus Herlitz und Möglichkeiten zur Induktion von Immuntoleranz gegenüber transgenen Proteinen.

Neonatology

Ventilation-induced pulmonary inflammation
It is the goal to develop new strategies for treatment of ventilation-induced pulmonary inflammatory reaction in neonates **(Dr. M. Kandler, Dr. K. von der Hardt, Dr. M. Chada, Dr. E. Schoof, Dr. S. Nögel, A. Cubra, Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Prof. Dr. W. Rascher).** In neonatal piglets with acute respiratory distress syndrome, pulmonary cytokine and adhesion molecule expression in tissue homogenates and microdissected single cells (collaboration with Prof. Dr. R. Bohle, Dr. L. Fink, Institute for Pathology, University Giessen) was suppressed using a newly developed ventilation strategy (aerosolized perfluorocarbon). With this technique, persistent improvement of gas exchange and lung mechanics and reduction of histologic lung injury (cooperation Prof. Papadopoulos, Institute for Pathology, Erlangen) was achieved. Aerosolized adrenomedullin selectively reduces pulmonary artery pressure and decreases pulmonary inflammatory reaction (IL-1β-, TGF-β-, endothelin-1 gene expression, IL-1β protein expression). By liposomal gene transfer of pre-pro-adrenomedullin in pulmonary endothelial cells, efficency of gene transfer could be considerably improved (cooperation Prof. Dr. Fahr, Ch. Rothkopf, Jena).

Placenta dysfunction and its consequences
Placenta function / placenta hypoxia: The effect of acute and chronic hypoxia on the placental endocrine milieu and the predictabiliy of endocrine and metabolic consequences are investigated **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Dr. I. Knerr, Dr. C. Plank, Dr. U. Meißner, Dr. E. Schoof, Priv.-Doz. 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 cell culture, human and animal studies. Effects of metabolic changes of the systems investigated are followed up through infancy and adolescence. Furthermore, studies on the development and function of the metabolically active placenta layer, the syncytiotrophoblast, using cell biological and molecular biological methods are focused on **(Dr. I. Knerr, C. Weigel).**

Endocrine regulation of body composition and arterial blood pressure (metabolic syndrome) after intrauterine growth retardation
Mechanisms of metabolic consequences of intrauterine growth retardation and possible therapeutic options are evaluated **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Dr. Ch. Plank, Dr. U. Meißner, Prof. Dr. H.G. Dörr)**. In intrauterine growth retarded rats, renal mechanisms, responsible for postnatal eleva-

tion of blood pressure (renin-angiotension system, corisol-cortison shuttle, sodium channels, sympathic activity, endothelin-1, adrenomedullin) are investigated. In intrauterine growth retarded rats, modification of blood pressure and obesity by subcutaneous injection of growth hormone are examined. It is tested in 11β-hydroxysteroiddehydrogenase type 2 transgene mice with renal specific overexpression of the cortisol/cortison shuttle and intrauterine growth retardation, whether the development of the metabolic syndrome can be prevented. Log term aim of this project is to clarify the mechanims of metabolic syndrome and the development of possible therapeutic options.

Predictive value of neurophysiological investigations in high-risk neonates

In parallel to the molecular biological investigations of the consequences of placenta hypoxia in perinatal asphyxia, it is the aim of the clinical and neurophysiological study to establish early indicators of neurological prognosis in high-risk pre-terms and asphyxiated newborns concerning neonatal periode and long-term outcome **(Prof. Dr. D. Wenzel, B. Sägmüller, Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Priv.-Doz. Dr. R. Trollmann)**. A further aim is the registration of neurological and cognitive long term prognosis after asphyxia and extreme prematurity.

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 somatic 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 on animal models in two complementary projects **(Priv.-Doz. Dr. H. Schneider)**: A Prenatal Approach to Gene Therapy of Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa and Strategies to Induce Immune Tolerance of Transgenic Proteins.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. B. Lachmann, Department of Anesthesiology, Erasmus University, Rotterdam, Niederlande

Prof. Dr. C. Coutelle, Imperial College of Science Technology, London, England

Dr. G. Meneguzzi, INSERM U385, Nizza, Frankreich

Dr. A. M. Douar, Genethon II, Evry, Frankreich

Finanzierung / Funding

DFG, GRK 750
PM: 2002: 5.000 € 2003: 5.000 €

BMBF, IZKF, Teilprojekt C11
PM: 2002: 83.629 € 2003: 70.543 €
SM: 51.638 € 50.504 €

Industriemittel
PM/SM: 2002: 77.500 € 2003: 83.102 €

Industrie, ß-HSD
PM/SM: 2002: 42.148 € 2003: 4.200 €

Industrie, IUGR
PM/SM: 2003: 36.026 €

ELAN-Fonds
PM/SM: 2002: 39.400 € 2003: 21.600 €

DFG, FKZ: Schn 569/3-1
PM: 2002: 12.000 € 2003: 49.700 €
SM: 5.000 € 5.000 €

Staedler-Stiftung
PM: 2002: 20.000 € 2003: 20.000 €
SM 4.850 € 4.850 €

Industrie, Hämophilie
PM: 2002: 45.000 € 2003: 45.000 €
SM: 15.000 € 15.000 €

IEB/DEBRA
PM/SM 2002: 3.900 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hänze J, Groneberg DA, Rose F, Hanisch A, Dötsch J, Peiser C, Seeger W, Rascher W, Fischer A, Grimminger F (2002) Genomic organization and regulation of a human 7-helix transmembrane receptor which is expressed in pulmonary epithelial cells and induced in hypoxia. Biochem Biophys Res Commun 291: 1160-5

Hippenstiel S, Witzenrath M, Schmeck B, Hocke A, Krisp M, Krull M, Seybold J, Seeger W, Rascher W, Schutte H, Suttorp N (2002) Adrenomedullin Reduces Endothelial Hyperpermeability. Circ Res 91: 618-625

Jiang Q-J, Izakovic J, Zenker M, Fartasch M, Meneguzzi G, Rascher W, Schneider H (2002) Treatment of two patients with Herlitz junctional epidermolysis bullosa with artificial skin bioequivalents. J. Pediatr 141: 553-559

Knerr I, Beinder E, Rascher W (2002) Syncytin, a novel human endogenous retroviral gene in human placenta: Evidence for its dysregulation in preeclampsia and HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 186: 210-213

Knerr I, Dachert C, Beinder E, Metzler M, Dötsch J, Repp R, Rascher W (2002) Adrenomedullin, calcitonin gene-related peptide and their receptors: evidence for a decreased placental mRNA content in preeclampsia and HELLP syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 101: 47-53

Schneider H, Mühle C, Douar AM, Waddington S, Jiang Q-J, von der Mark K, Coutelle C, Rascher W (2002) Sustained delivery of therapeutic concentrations of human clotting factor IX: a comparison of adenoviral and AAV vectors administered in utero. J. Gene Med 4: 46-53

Schneider H (2002) Gentherapie in utero – Größenwahn oder große Chance? TargetForum 1/02, 4-13

Schoof E, von der Hardt K, Kandler MA, Abendroth F, Papadopoulos T, Rascher W, Dötsch J (2002) Aerosolized perfluorocarbon reduces adhesion molecule gene expression and neutrophil sequestration in acute respiratory distress. Eur J Pharmacol 457: 195-200

Trollmann R, Amann K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dötsch J (2002) Hypoxia activates the human placental vascular endothelial growth factor system in vitro and in vivo: Up-regulation of vascular endothelial growth factor in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. Am J Obstet Gynecol 188: 517-23

Trollmann R, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dötsch J (2002) Adrenomedullin gene expression in human placental tissue and leukocytes: a potential marker of severe tissue hypoxia in neonates with birth asphyxia. Eur J Endocrinol 147: 11-6

von der Hardt K, Kandler MA, Popp K, Schoof E, Chada M, Rascher W, Dötsch J (2002) Aerosolized adrenomedullin suppresses pulmonary transforming growth factor-beta1 and interleukin-1beta gene expression in vivo. Eur J Pharmacol 457: 71-6

von der Hardt K, Schoof E, Kandler MA, Dötsch J, Rascher W (2002) Aerosolized perfluorocarbon suppresses early pulmonary inflammatory response in a surfactant depleted piglet model. Ped. Res 51: 177-82

David A, Cook T, Waddington S, Peebles D, Nivsarkar M, Knapton H, Miah M, Dahse T, Noakes D, Schneider H, Rodeck C, Coutelle C, Themis M (2003) Ultrasound-guided percutaneous delivery of adenoviral vectors carrying ß-galactosidase and human factor IX genes to early gestation fetal sheep in utero. Hum. Gene Ther 14: 353-364

Gelse K, von der Mark K, Aigner T, Park J, Schneider H (2003) Articular cartilage repair by gene therapy using growth factor-producing mesenchymal cells. Arthr. Rheumat 48: 430-441

Gelse K, von der Mark K, Schneider H (2003) Cartilage regeneration by gene therapy. Curr. Gene Ther 3: 305-317

Kandler MA, von der Hardt K, Mahfoud S, Chada M, Schoof E, Papadopoulos T, Rascher W, Dötsch J (2003) Pilot intervention: Aerosolized adrenomedullin reduces pulmonary hypertension. J Pharmacol Exp Ther 306: 1021-6

Knerr I, Weigel C, Linnemann K, Dötsch J, Meißner U, Fusch C, Rascher W (2003) Transcriptional effects of hypoxia on fusiogenic syncytin and its receptor ASCT2

in human cytotrophoblast BeWo cells and in ex vivo perfused placental cotyledons Am J Obstet Gynceol 189: 583-8

Meissner U, Repp R, Allabauer I, Rascher W, Dötsch J (2003) Inducible expression of hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) as a tool for studying HIF-1 alpha dependent gene regulation during normoxia in vitro. Pharmacology 69: 74-8

Mühle C, Schulz-Drost S, Khrenov A, Saenko EL, Klinge J, Schneider H (2003) Characterisation of Factor VIII-Inhibitory Antibodies using Phage Display. Hemophilia Symp 33: 27-34

Park J, Ries J, Gelse K, Kloss F, von der Mark K, Wiltfang J, Neukam FW, Schneider H (2003) Bone regeneration in critical size defects by cell-mediated BMP-2 gene transfer – a comparison of adenoviral vectors and liposomes. Gene Ther 10: 1089-1098

von der Hardt K, Kandler MA, Fink L, Schoof E, Dötsch J, Bohle RM, Rascher W (2003) Laser-assisted microdissection and real-time PCR detect anti-inflammatory effect of perfluorocarbon. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285: L55-62

Waddington SN, Buckley S, Nivsarkar M, Jezzard S, Schneider H, Dahse T, Kemball-Cook G, Miah M, Tucker N, Dallman MJ, Themis M, Coutelle C (2003) In utero transfer of the human factor IX gene to fetal mice induces postnatal tolerance of the human clotting factor. Blood 101: 1359-1366

3. Herz – Kreislauf – Niere – Soffwechsel – Endokrinologie

Angeborene Herzfehler

In der Arbeitsgruppe **(Prof. Dr. H. Singer, Priv.-Doz. Dr. A. Koch)** werden in verschiedenen Projektschwerpunkten die Regulation des natriuretischen Peptids vom B-Typ (BNP) bei Kindern mit angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen, sowie die Genotyp-kardiologischer Phänotyp-Korrelationen bei Kindern mit konotrunkalen Herzfehlern, insbesondere bei Fallot'scher Tetralogie (Kooperation mit Humangenetik Erlangen und Kinderkardiologie Tübingen) und beim Noonan-Syndrom (Kooperation mit Humangenetik Erlangen) untersucht.

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 **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Dr. Ch. 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 antiproliferativen Adrenomedullinsystems dar.

Genregulation von Leptin

Das Fettgewebshormon Leptin ist nicht nur für die zentralnervöse Regulation der Nahrungsaufnahme von Bedeutung, sondern ist in die periphere Regulation eingebunden. Wir konnten zeigen, dass plazentares Leptin bei der Präeklampsie, die oft mit intrauteriner Wachstumsretardierung einhergeht, induziert wird und zu einer Suppression von Neuropeptid Y führt. Die differentielle Regulation der Leptinaktivierung erfolgt auf Promotorebene und ist bislang noch nicht völlig aufgeklärt. Zur Untersuchung der Genregulation werden Leptinpromotorkonstrukte unter unterschiedlichen Inkubationsbedingungen auf ihre Aktivität hin untersucht **(Dr. U. Meißner, Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch).** Es werden verschiedene Stimuli (Insulin, Hypoxie und andere) bei mit den Promotoren transient transfizierten Zellen verwendet. Um eine Zellspezifität herauszuarbeiten, werden neben Nierenzellen auch Fettgewebszellen verwandt. Langfristiges Ziel ist es, die multimodale Regulation des Leptins in Abhängigkeit vom Gewebetyp zu erforschen und so gegebenenfalls Möglichkeiten für therapeutische Interventionen in vivo zu erarbeiten.

Stoffwechselstörungen - METABNET: „Netzwerk für erbliche Stoffwechselerkrankungen, die im Neugeborenenscreening erfaßt werden"

Innerhalb des „METABNETs" der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen erfolgt die Leitung des Teilprojekts mit dem Thema „Charakterisierung benigner metabolischer Phänotypen und Optimierung der Post-Screening-Diagnostik: Evaluation und Klassifikation variantер Formen von Stoffwechselstörungen aus dem Tandem-Massenspektrometrie-Neugeborenenscreening." **(Dr. I. Knerr, C. Weigel, Dr. M. Rauh**). Die Zielsetzung ist 1. Die Charakterisierung der Gruppe der sog. Non-Diseases, d.h. benigner Phänotypen angeborener Stoffwechselanomalien, die im Tandem-MS-Screening detektiert werden, sowie 2. die weitere Evaluation und Klassifikation der Non-Diseases hinsichtlich erforderlicher diagnostischer Maßnahmen zu ihrer Abgrenzung gegenüber therapiepflichtigen Erkrankungen im Sinne einer Optimierung der Screening-Nachsorge durch eine Daten-basierte Stratifizierung der weiterführenden Diagnostik und Therapieempfehlungen. Zudem werden die metabolischen Folgen der Adipositas erforscht.

Speichelanalytik

Die Arbeitsgruppe **(Dr. M. Rauh, Dr. M. Gröschl)** befasst sich mit diagnostischen Möglichkeiten der Speichelanalyse, insbesondere der Identifizierung und Charakterisierung von Speichelsubstanzen und ihrer physiologischen Bedeutung. Es erfolgen Untersuchungen zur physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung von Leptin und Ghrelin sowie Untersuchungen zur Wechselwirkung von Aminosäuren und Hormonen bzw. Neurotransmittern.

Endokrinologie

Die Arbeitsgruppe (**Prof. Dr. H. G. Dörr**) befasst sich mit den Folgen von Hirntumorerkrankungen auf das Wachstum und das Endokrinium. Zum einen innerhalb des LESS-Projekts, s. dort), zum anderen prospektiv innerhalb der laufenden Hirntumorstudie der GPOH (HIT-2000). Im Rahmen der pharmako-epidemiologischen Anwendungsbeobachtung (KIGS) der Firma Pfizer werden ausserdem die Tumordaten von Kindern mit nachgewiesenem Wachstumshormonmangel retrospektiv in Deutschland erfasst und wissenschaftlich ausgewertet.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Evaluation der pränatalen Therapie bei Adrenogenitalen Syndrom und 21-Hydroxylase-Defekt. So erfolgt bei Professor Dörr die Dokumentation aller Fälle der Kinder, bei denen eine pränatale Therapie durchgeführt wird. Innerhalb des BKMFT-Projektes "Intersexualität" (Leiterin Frau PD Dr. Thyen, Kinderklinik Campus Lübeck, Universität Schleswig-Holstein) wurde eine 1/2 Stelle für eine Psychologin etabliert, die in Süddeutschland eine standardisierte Befragung von Betroffenen und deren Eltern durchführt. Desweiteren ist die Arbeitsgruppe an zahlreichen wissenschaftlichen Studien (z.B. Aromatasetherapie bei Kindern mit McCune Albright Syndrom) beteiligt.

Heart – Circulation – Kidney - Metabolic diseases - Endocrinology

Inborn cardiologic diseases

In different projects **(Prof. Dr. H. Singer, Priv.-Doz. Dr. A. Koch),** the regulation of the B-type natriuretic peptide '(BNP) in children with inborn or acquired cardiac diseases and the genotype – cardiologic phenotype correlation in children with conotruncal cardiac diseases, especially in children with Fallot tetralogy (cooperation Institute for Genetics, University Erlangen and Pediatric Cardiology, University Tübingen) and in children with Noonan syndrome (cooperation Institute for Genetics, University Erlangen) are investigated.

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 **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, 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.

Gene regulation of leptin

The fat tissue hormone leptin is not only important for the central nervous regulation of food intake, but also integrated in peripheral regulation. We could show that placental leptin is induced in pre eclampsia, which is often complicated by intrauterine growth retardation, and leads to a suppression of neuropeptide Y. Leptin is activated by hypoxia. The differential regulation of leptin on the promotor level is not yet completely understood. For investigation of gene regulation, the activity of leptin promotor constructs are investigated using different incubation conditions **(Dr. U. Meißner, Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch)**. To investigate cell specifity, renal cells and fat tissue cells are used. The long term aim is to investigate the multi modal regulation of leptin in relation to the tissue type and develop possibilities for therapeutic interventions.

Metabolic diseases - METABNET: „Network for Genetic Metabolic Diseases Detectable by Newborn Screening"

Within the „METABNET", the subproject "Benign non-disease phenotypes and variants among inborn errors of metabolism detectable in neonatal screening programs with tandem mass spectrometry: Follow-up, classification and final appraisal" is led **by Dr. I. Knerr (co-workers C. Weigel, Dr. M. Rauh)**. The aims of this project are, firstly, to define the group of metabolic non-diseases detectable in newborn screening programs by tandem mass spectrometry plus their incidence rates and, secondly, to improve their post-screening diagnosis and the further therapeutic strategies needed to classify benign phenotypes from severe inborn errors of metabolism. Furthermore, metabolic consequences of obesity are under study.

Saliva diagnostic procedures

The group **(Dr. M. Rauh, Dr. M. Gröschl)** is working on diagnostic saliva analysis, especially on characterization of saliva components and their physiological relevance. Studies on physiologic and pathophysiologic significance of leptin and ghrelin and studies on interactions of amino acids, hormones and neurotransmitters are performed.

Endocrinology

The group **(Prof. Dr. H. G. Dörr)** is working of the effects of brain tumors on growth and the endocrine system within the LESS project (s. above) and prospectively within the current brain tumor study of the GPOH (HIT-2000). Within the pharmacological-epidemiological application study (KIGS) by Pfizer, data of malignancies of children with growth hormone deficiency are retrospectively collected and evaluated. Another focus is the evaluation of prenatal treatment for adrenogenital syndrome and 21 hydroxylase deficiency, documentation of all children receiving prenatal treatment is performed by Professor Dörr. Within the BKMFT project „intersexuality" (chair PD Dr. Thyen, Kinderklinik Campus Lübeck, Universität Schleswig Holstein) a standardized survey of patients and parents is performed by a psychologist. Furthermore, the group is involved in several scientific studies (e.g. treatment with aromatase in children with McCune Albright syndrome).

Finanzierung / Funding

Spenden
PM/SM: 2003: 13.032 €

Industrie, CNI
PM/SM: 2002: 24.561 € 2003: 21.700 €

ELAN-Fonds
PM/SM: 2002: 45.450 € 2003: 21.450 €

DFG, FKZ: Do 682/3-1
PM: 2002: 35.000 € 2003: 30.000 €
SM: 21.474 €

ELAN-Fonds
PM/SM: 2002: 40.000 € 2003: 22.120 €

BMBF, Metabnet
PM/SM: 2003: 9.381 €

Land, STMGEV
PM/SM: 2003: 14.133 €

DGKC
PM/SM: 2003: 10.000 €

ELAN-Fonds
PM/SM: 2002: 4.400 € 2003: 540 €

Industrie, Prof. Dörr
PM/SM: 2002: 244.640 € 2003: 174.088 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bosch B, Plank C, Rascher W, Dötsch J (2002) Hypercalcämie als Folge einer hochdosierten Vitamin D Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz. Ein zunehmendes iatrogenes Krankheitsbild. Monatsschr. Kinderheilk 150: 1508-12

Dötsch J, Schoof E, Hänze J, Dittrich K, Opherk P, Dumke K, Rascher W (2002). Nitric oxide stimulates adrenomedullin synthesis and secretion in endothelial cells. Pharmacology 64: 135-139

Dötsch J, Schoof E, Schöcklmann H, Brüne B, Knerr I, Repp R, Rascher W (2002). Nitric oxide increases adrenomedullin receptor function in rat mesangial cells. Kidney Int 61: 1707-13

Gohlke P, Kox T, Jürgensen T, von Kugelgen S, Rascher W, Unger T, Culman J (2002) Peripherally applied candesartan inhibits central responses to angiotensin II in conscious rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 365: 477-483

Gohlke P, von Kugelgen S, Jurgensen T, Kox T, Rascher W, Culman J, Unger T (2002) Effects of orally applied candesartan cilexetil on central responses to angiotensin II in conscious rats. J Hypertens 20: 909-918

Gröschl M, Rauh M, Dörr HG (2002) Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 87: 1200-4

Gröschl M, Rauh M, Dörr HG, Blum WF, Rascher W, Dötsch J (2002) Salivary leptin during the menstrual cycle and its relation to progesterone. Fertil Steril 77: 1306-7

Gröschl M, Wagner R, Dötsch J, Rascher W, Rauh M (2002) Preanalytical influences on the measurement of ghrelin. Clin Chem 48: 1114-6

Knerr I, Zschocke J, Trautmann U, Dorland L, de Koning TJ, Müller P, Christensen E, Trefz FK, Wündisch GF, Rascher W, Hoffmann GF (2002) Glutaric aciduria Typ III: A distinctive non-disease? J Inher Metab Dis 25: 483-490

Koch A, Hofbeck M, Singer H (2002) Hypoparathyroidism in conotruncal heart defects. Eur J Pediatr 161: 208-211

Razeghi S, Schubert V, Knerr I, Plank C, Zimmermann T (2002) Night-time only insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes mellitus. Practical Diabetes International 19: 258-260

Rohrer T, Gassmann K, Pohlenz J, Dörr HG (2002) Resistance to thyroid hormone - goiter and attention deficit-hyperactivity disorder as main manifestation. Dtsch Med Wochenschr 127: 1250-2

Schoof E, Stuppy A, Harig F, Singer H, Carbon R, Horbach T, Rascher W, Dötsch J (2002) No influence of surgical stress on postoperative leptin gene expression in different adipose tissues and soluble leptin receptor plasma levels. Horm Res 59: 184-90

Steinhausen HC, Dörr HG, Malin Z (2002) Behavioral evaluation of GH treatment in short statured children and adolescents: Findings from a pilot study. J Endocrinol Investigation 54: 351-356

Trollmann R, Dörr HG, Gröschl M, Blum WF, Rascher W, Dötsch J (2002) Spontaneous nocturnal leptin secretion in children with myelomeningocele and growth hormone deficiency. Horm Res 58: 115-9

Wolf MT, Dötsch J, Konrad M, Böswald M, Rascher W (2002) Follow-up of five patients with FHHNC due to mutations in the Paracellin-1 gene. Pediatr Nephrol 17: 602-8

Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W (2002) Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. J Hypertens 20: 1995-2007

Zacher T, Knerr I, Rascher W, Kalden JR, Wassmuth R (2002) Characterization of monocyte-derived dendritic cells in recent-onset diabetes mellitus type 1. Clin Immunol 105: 17-24

Bohlender J, Rauh M, Zenk J, Gröschl M (2003) Differential distribution and expression of leptin and the functional leptin-receptor in major salivary glands of humans. J.Endocrinol 178: 117-122

Bosch B, Plank C, Rascher W, Dötsch J (2003) Autosomal recessive polycystic kidney disease: improvement of renal function. Eur. J. Pediatr 162: 438-9

Dörr HG, Zabransky S, Schoenfeld SL (2003) Are needle-free injections a useful alternative for growth hormone therapy in children? Safety and pharmacokinetics of growth hormone delivered by a new neeedle-free injection device compared to a fine gauge needle. J Pediatric Endocrinol Metab 16: 383-392

Dötsch J, Hau M, Heidemann P, Rabl W, Tietze HU, Dörr HG (2003) Verlauf, Therapie und Komorbidität bei Hashimoto Thyroiditis im Kindesalter. Monatsschr. Kinderheilk 151: 528-531

Forest MG, Dörr HG (2003) on behalf of ESPE. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: retropsective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families. The Endocrinologist 13: 252-259

Gao H-Z, Kobayashi K, Tabata A, Tsuge H, Yasuda T, Iijima M, Kalkanoglu S, Trefz FK, Skladal D, Mandel H, Tojyo M, Ichida T, Kang J-H, Mizuguchi M, Barshop BA, Seidel J, Lambert D, Saudubray JM, Seneca S, Whelan DT, Knerr I, Rodes M, Yoshino M, Yoshida I, Jalil MA, Begum L, Horiuchi M, Katunuma N, Nakagawa S, Saheki T (2003) Identification of 20 novel mutations in the argininosuccinate synthetase gene of 40 classical citrullinemia patients and genotype-phenotype correlation. Hum Mut 22: 24-34

Gröschl M, Knerr I, Topf HG, Schmid P, Rascher W, Rauh M (2003) Endocrine responses to the oral ingestion of a physiological dose of essential amino acids in humans. J Endorinol 179: 237-244

Gröschl M, Rauh M, Dörr HG (2003) Circadian rhythm of salivary cortisol, 17a-hydroxyprogesterone and progesterone levels in healthy children. ClinChem 49: 1688-1691

Liebezeit BU, Rohrer TR, Singer H, Dörr HG (2003) Tall Stature as Presenting Symptom in a girl with Triple X Syndrome. J Pediatric Endocrinol Metab 16: 233-235

Knerr I, Horbach T, Plank C, Carbon R, Nüsken K-D, Rascher W, Dötsch J (2003) Laparoscopically performed gastric banding in a 13 year-old girl with morbid obesity and end stage renal insufficiency allows lifesaving weight loss and hemodialysis. J Ped Endocrinol Metabol 16: 1179-1182

Knerr I, Rascher W (2003) Differentialdiagnose und Therapie der Glutaracidurie. Päd Praxis 64: 89-96

Knerr I, Gröschl M, Rascher W, Rauh M (2003) Endocrine effects of food intake: Insulin, ghrelin, and leptin responses to a single bolus of essential amino acids in humans. Ann Nutr Metab 47: 312-318

Koch A, Singer H (2003) Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. Heart 89: 875-878

Koch A, Buheitel G & Singer H (2003) Spectrum of arterial obstructions caused by one elastin gene point mutation. Eur J Pediatr 162: 53-54

Koch A, Cesnjevar R, Singer H (2003) Aortic root abscess complicated by fistulization and intracerebral hemorrhagic infarction. Pediatr Cardiol 24: 576-580

Meissner U, Östreicher I, Allabauer I, Rascher W, Dötsch J (2003) Synergistic effects of hypoxia and insulin are regulated by different transcriptional elements of the human leptin promoter. Biochem Biophys Res Commun 303: 707-12

Pavel ME, Hensen J Dörr HG (2003) Long-term follow-up of childhood-onset hypopituitarism in patients with the PROP-1 gene mutation. Horm Res 60: 168-73

Rau M, Verwied-Jorky S, Dörr HG (2003) Aktueller Stand der Jodversorgung bei Erlanger Schulanfängern. Monatsschr. Kinderheilkd 151: 957-961

Rauh M, Verwied-Jorky S, Gröschl M, Sönnichsen A, Koletzko B, Dörr HG (2003) Aktueller Stand der Iodversorgung bei Erlanger Schulanfängern. Monatschr. Kinderheilk. 151: 957-961

Rohrer T, Gassmann KF, Pavel ME, Dörr HG (2003) Pitfall of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Biology of the Neonate 83: 65-68

Schroth M, Kratzsch J, Gröschl M, Rauh M, Rascher W, Dötsch J (2003) Increased soluble leptin receptor in children with nephrotic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88: 5497-501

Wolf MT, Dötsch J, Metzler M, Holder M, Repp R, Rascher W (2003) A New Missense Mutation of the Vasopressin-Neurophysin II Gene in a Family with Neurohypophyseal Diabetes insipidus. Horm Res 60: 143-7

4. Medizintechnik: Strahlenfreie Bildgebung

Schnelle Magnetresonanz-Tomographieverfahren
Ziel des Vorhabens ist die Entwicklung und Erprobung schneller kernspintomographischer Untersuchungstechniken, um damit die Anwendung ionisierender Strahlung im 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 **(Prof. Dr. Th. Rupprecht, Dr. M. Wagner)**. Zudem wurde eine neue Technik der funktionellen Bildgebung (differentielle Lungenfunktion) mittles neuer MRT-Niederfeldtechnik entwickelt.

Radiation-free Imaging

Fast magnetic resonance imaginge 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 technique was introduced **(Prof. Dr. Th. Rupprecht, Dr. M. Wagner)**. Furthermore a new technique by low field MRI was developed for functional analysis of differential pulmonary function.

Finanzierung / Funding

Spenden
PM/SM: 2002: 8.652 € 2003: 21.198 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications
Rupprecht T, Böwing B, Kuth R, Deimling M, Rascher W, Wagner M (2002) Steady-state free precession projection MRI as a potential alternative to the conventional chest X-ray in pediatric patients with suspected pneumonia. Eur Radiol 12: 2752-2756

Rupprecht T, Nitz W, Wagner M, Kreissler P, Rascher W, Hofbeck M (2002) Determination of the pressure gradient in children with coarctation of the aorta by low-field magnetic resonance imaging. Pediatr Cardiol 23: 127-133

5. Klinische Studien – Infektiologie

Klinische Pharmakologie
Die Klinik hat große Erfahrung in GCP-konformen Arzneimittelstudien an Kindern **(Prof. Dr. W. Rascher, Prof. Dr. H. G. Dörr, Dr. S. Lugauer, Dr. Ch. 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 Medizininformatik, 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) systematisch 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.

Therapiestudien bei Lungenerkrankungen
- A part, 18-Week, Double-Blind, Double Dummy, Randomised, Parallel-Group Efficacy and Safety Study of HFA-BDP delivered by AutohalerTM versus Budesonide delivered by TurbuhalerTM in Symptomatic Children with Mild to Moderate Asthma.
- Treatment of asthma in paediatric patients. Comparison of inhaled Ciclesonide 160 µg / and Budesonide 400 µg / day.
- A randomized, double-dummy, double-blind/open, parallel-group, phase-III, multicentre, 7-month study to assess the efficacy and safety of budesonide/formoterol Turbuhaler (160/4.5 µg delivered dose) given either as standard therapy (2 inhal. b.i.d.) or with an adjustable dosing regimen (1,2, or 4 inhal b.i.d.) versus salmeterol/fluticasone Diskus (50/250 µg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients.
- A Double-Blind, Randomized, Double-Dummy, Multi-Center Study to Evaluate and Compare Oral Montelukast and Inhaled Fluticasone in the Control of Asthma for 6 to 14 Year-Olds With Mild Persistent Asthma.
- A randomised, open label, parallel group study comparing combination treatment with formoterol (12µg twice daily) plus budesonide (200 or 400µg twice daily), to combination treatment with montelukast (5mg once daily) plus budesonide (200 or 400µg twice daily), in terms of spirometric efficacy in children (6-14) with exercise-induced asthma.
- A Randomized, Double Blind, Parallel Group, Stratified, Multicenter, 12-Week Safety and Efficacy Study of an Investigational Budesonide HFA Metered Dose Inhaler and a Conventional Budesonide CFC Metered Dose Inhaler (Pulmicort®) in Pediatric Patients with Asthma.
- A Prospective, Randomised, Open-label, Controlled Trial toCompare the Safety, Tolerability and Efficacy of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, TypesA&B, Live Cold-Adapted, (CAIV-T) with Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Inactivated (TIV) in Children with Asthma Aged 6 Years to 17 Years
- A 1 year, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter evaluation of efficacy, corticosteroid reduction, pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of omalizumab in children (6 - <12 years) with moderate-severe, persistent, inadequately controlled allergic asthma.
- Studie zur Frühprävention des Asthma bei atopischen Kindern (The Early Prevention of Asthma in Atopic Children [EPAAC™]) Eine multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte (PLC), randomisierte Studie mit parallelen Gruppen: Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levozetirizin (LCTZ) (5 mg/ml Tropfen zur oralen Einnahme – 2 x 0.125 mg/kg Körpergewicht/Tag) über 18 Monate zur Prävention des Asthma bei Kindern im Alter von 12 bis 24

Monaten mit atopischer Dermatitis und Graspollen- und/oder Hausstaubmilbensensibilisierung. Projektleiter: **Prof. Dr. T. Zimmermann.**

Impfstudien
Seit mehreren Jahren plant und führt die Klinik Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit (Unbedenklichkeit) von Impfstoffen durch **(Prof. Dr. W. Rascher, Dr. I. Lorenz, Dr. M. Gröschl, Dr. S. Lugauer)**. 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. Auch werden neue Verfahren zum Nachweis des Impferfolgs entwickelt.

Gastroenterologie
Die Forschungsprojekte **(Dr. H. Köhler)** beschäftigen sich mit der Interaktion von Bakterien, intestinalen Epithelzellen und neutrophilen Granulozyten. Im Vordergrund steht die Erforschung antiinfektiöser und antiinflammatorischer Prozesse auf zellulärer Ebene.

Clinical Studies

Clinical pharmacology
A variety of GCP guided pharmacological studies are performed **(Prof. Dr. W. Rascher, Prof. Dr. H. G. Dörr, Dr. Ch. 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.

Treatment studies in pulmonary disease
- A part, 18-Week, Double-Blind, Double Dummy, Randomised, Parallel-Group Efficacy and Safety Study of HFA-BDP delivered by AutohalerTM versus Budesonide delivered by TurbuhalerTM in Symptomatic Children with Mild to Moderate Asthma.
- Treatment of asthma in paediatric patients. Comparison of inhaled Ciclesonide 160 µg / and Budesonide 400 µg / day.
- A randomized, double-dummy, double-blind/open, parallel-group, phase-III, multicentre, 7-month study to assess the efficacy and safety of budesonide/formoterol Turbuhaler (160/4.5 µg delivered dose) given either as standard therapy (2 inhal. b.i.d.) or with an adjustable dosing regimen (1,2, or 4 inhal b.i.d.) versus salmeterol/fluticasone Diskus (50/250 µg metered dose) given as standard therapy (1 inhal. b.i.d.) in adult and adolescent asthmatic patients.
- A Double-Blind, Randomized, Double-Dummy, Multi-Center Study to Evaluate and Compare Oral Montelukast and Inhaled Fluticasone in the Control of Asthma for 6 to 14 Year-Olds With Mild Persistent Asthma.
- A randomised, open label, parallel group study comparing combination treatment with formoterol (12µg twice daily) plus budesonide (200 or 400µg twice daily), to combination treatment with montelukast (5mg once daily) plus budesonide (200 or 400µg twice daily), in terms of spirometric efficacy in children (6-14) with exercise-induced asthma.
- A Randomized, Double Blind, Parallel Group, Stratified, Multicenter, 12-Week Safety and Efficacy Study of an Investigational Budesonide HFA Metered Dose Inhaler and a Conventional Budesonide CFC Metered Dose Inhaler (Pulmicort®) in Pediatric Patients with Asthma.
- A Prospective, Randomised, Open-label, Controlled Trial toCompare the Safety, Tolerability and Efficacy of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, TypesA&B, Live Cold-Adapted, (CAIV-T) with Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Inactivated (TIV) in Children with Asthma Aged 6 Years to 17 Years.
- A 1 year, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter evaluation of efficacy, corticosteroid reduction, pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of omalizumab in children (6 - <12 years) with moderate-severe, persistent, inadequately controlled allergic asthma.
- Studie zur Frühprävention des Asthma bei atopischen Kindern (The Early Prevention of Asthma in Atopic Children [EPAAC™]) Eine multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte (PLC), randomisierte Studie mit parallelen Gruppen: Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levozetirizin (LCTZ) (5 mg/ml Tropfen zur oralen Einnahme – 2 x 0.125 mg/kg Körpergewicht/Tag) über 18 Monate zur Prävention des Asthma bei Kindern im Alter von 12 bis 24 Monaten mit atopischer Dermatitis und Graspollen- und/oder Hausstaubmilbensensibilisierung. Principal investigator: **Prof. Dr. T. Zimmermann.**

Vaccination studies
Since many years studies on efficacy and tolerability of vaccines are performed **(Prof. Dr. W. Rascher, Dr. I. Lorenz, Dr. M. Gröschl, Dr. S. Lugauer)**. 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. Furthermore, new techniques will be developed to identify successful vaccination procedures.

Gastroenterology
The research projects work **(Dr. H. Köhler)** on the interaction of bacteria, intestinal epithelial cells and granulocytes and focus on anti-infectious and anti-inflammatory processes on cellular level.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics, Pearl River, NY, USA

Prof. Dr. Heininger, Kinderklinik bei der Basel, Basel, Schweiz

Finanzierung / Funding

Industrie
PM/SM: 2002: 353.287 € 2003: 539.440 €

Impfserologie
PM/SM: 2002: 505.214 € 2003: 742.525 €

DFG, FKZ: Ko 2037/1-1, Forschungsstipendium für Dr. H. Köhler

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Dötsch J, Puls J, Klimek T, Rascher W (2002) Reduction of neuronal and inducible nitric oxide synthase gene expression in patients with cystic fibrosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 259: 222-6

Kastner U, Glasl S, Follrich B, Guggenbichler JP, Jurenitsch J (2002) Acid oligosaccharides as the active principle of aqueous carrot extracts for prevention and therapy of gastrointestinal infections. Wien Med Wochenschr 152: 379-81

Köhler H, Rodrigues SP, McCormick BA (2002) Shigella flexneri interactions with the basolateral membrane domaine of polarized model intestinal epithelium: Role of LPS in cell invasion and in activation of the mitogen-activated protein kinase. ERK Infect Immun 70: 1150-8

Köhler H, Donarski S, Stocks B, Edwards C, Parret A, Schroten H (2002) Antibacterial characteristics in the feces of breast fed and formula fed infants during the first year of life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34: 188-93

Köhler H, Rodrigues SP, Maurelli AT, McCormick BA (2002). Piperidine, a metabolite of the intestinal microflora, inhibits Salmonella typhimurium enteropathogenicity. J Infect Dis 186: 1122-30

Sakaguchi T, Köhler H, Gu X, McCormick BA, Reinecker HC (2002) Shigella flexneri regulates tight junction associated proteins in human intestinal epithelial cells. Cell Microbiol 4: 367-81

Stoiser B, Kofler J, Staudinger T, Georgopoulos A, Lugauer S, Guggenbichler JP, Burgmann H, Frass M (2002) Contamination of central venous catheters in immunocompromised patients: a comparison between two different types of central venous catheters. J Hosp Infect 50: 202-6.

von Berg A, Gappa M, Steinkamp G, Zimmermann Th (2002) Fluticasone for the treatment of symptomatic bronchial asthma in children treated with sodium cromoglycate – a prospective, randomised trial. Eur J Med Res 7: 257-264

Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W (2002) Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. Pediatrics 110: 254-257

Dötsch J, Rascher W, Dörr HG (2003) Graves Disease in Childhood. A Review of the Options for Diagnosis and Treatment. Pediatric Drugs 5: 95-102

Klinge J, Topf HG, Trusen B, Rauh M, Rascher W, Dötsch J (2003) Endothelial cells play an important role in the antiaggregatory effect of nitric oxide. Crit Care Med 31: 2010-2014

Köhler H, Nurko S, Glcikman J, Futura GT (2003) Acute Myeloid Leukemia presenting as Non-Neutropenic Colitis in an Infant. J Pediatr Gastoenterol Nutr 37: 631-3

Meißner U, Jüttner S, Röllinghoff M, und Gessner A (2003) Cyclosporin A-mediated killing of Leishmania major by macrophages is independent of reactive nitrogen and endogenous TNF-alpha and is not inhibited by IL-10 and 13. Parasitol Res 89: 221-7

Rumney C, Edwards CA, Davies M, Parret AM, Dore J, Martin F, Schmitt J, Norin E, Midtvedt T, Rowland IR, Heavy P, Köhler H, Stocks B, Schroten H (2003) A human flora associated rat model of the breast fed infant gut. J Pediatr Gastoenterol Nutr 37: 168-77

Schroth M, Jungert J, Schreiber M, Gerber-Zupan G, Zink S, Rascher W (2003) Life-threatening snakebites by Vipera berus. Intensive Care Med 29: 1615

Zimmermann T, Gulyas A, Bauer CP, Steinkamp G, Trautmann M (2003) Salmeterol versus Sodium Cromoglycate for the Protection of Exercise Induced Asthma in Children – A Randomised Cross-over Study. European Journal of Medical Research 8: 428-434

Zimmermann Th (2003) Stillen und Allergenkarenz – Prävention allergischer Erkrankungen im Kindesalter. Klinikarzt 32: 124-127

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 1.020.686 €2003: 1.378.801

Sonstige Drittmittel

2002: 817.759 €2003: 973.543 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. Regina Trollmann, 2002

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Koch, 2003

Facharztausbildungen

Dr. med. Schellmoser Stefan, 09. 04. 02

Dr. med. Zink Stefan, 11. 07. 02

Dr. med. Leipold Alfred, 11. 07. 02

Dr. med. von der Hardt Katharina, 15. 01. 03

Dr. med. Hertzberg Holger, 27. 01. 03

Dr. med. Razeghi Stefan, 29. 01. 03

Dr. med. Schroth Michael, 29. 01. 03

Dr. med. Knerr Ina, 19. 03. 03

Dr. med. Döbig Christian, 03. 04. 03

Dr. med. Walden Ulrike, 27. 08. 03

Dissertationen / Doctorate theses

Bayerköhler Susanne: "Untersuchung zur Wertigkeit von Neopterin als Infektionsmarker im Kindesalter", 2002

Gratzki Nils: "Amplifikation und Sequenzierung der DNA des Fumarylacetoacetat-Hydrolase-Genes sowie Sequenzierung von zwei Patienten mit hereditärer Tyrosinämie Typ I", 2002

Hahn Dorle: "Gerätevergleich von CO-Oximetern bei NO-induzierter Methämoglobinämie und Vergleich des Therapieerfolges bei NO-induzierter Methämoglobinämie mit Methylen-Blau vor und nach extrakorporaler Zirkulation", 2002

Jungkunz Gabriele: "Anatomisch nicht korrigierbare Herzfehler: Natürlicher Verlauf und Zustand nach definitiver Palliation ohne Kreislauftrennung", 2002

Knab Katja: "Der neuropathische Darm bei Spina bifda - eine Querschnittstudie mit 226 Patienten", 2002

Kratz Markus: "In vitro Behandlung der Stickstoffmonoxid (NO)- induzierten Methämoglobinämie", 2002

Möhrlein Bertram: "Wachstumshormonmangel bei Kindern und Jugendlichen. Demographische Analyse des Patientengutes der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen-Nürnberg", 2002

Nüsken Kai-Dietrich: "Einfluss von Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit auf die Genexpression von Leptin und Neuropeptid Y in der Plazenta", 2002

Poensgen Antonie: "Intrakapilläre Sauersoffsättigung und Längenwachstum bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom unter Wachstumshormontherapie", 2002

Puls Jan: "Genexpression von Stickstoffmonoxidsynthasen und Cystic Fibrosis Conductance Regulator in Nasenpolypen von Patienten mit Cystischer Fibrose", 2002

Schnabel Ila: "Ernährungsverhalten von an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten Kindern und Jugendlichen, 2002

Triebel Mirjam: "Die Phagozytose-assoziierte Lucigenin-verstärkte Chemilumineszenz im Serum von Kindern mit klinischer Pollen-Allergie im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv", 2002

Werth Michael: "Nebennierenrindensteroide zum Zeitpunkt der Geburt und während der frühen postnatalen Adaptation von Zwillingen", 2002

Degenhardt Kathrin: "Klinische Aspekte des Ulrich Turner Syndroms", 2003

Förster Simone: "Antioxidative adjvante Therapie bei insulinpflichtigen Diabetikern. Eine Metaanalyse der bisher publizierten Therapiestudien", 2003

Gelse, Kolja: „Behandlung von Knorpelschäden mit gentechnisch modifizierten Zellen", 2003

Girstl Michaela: "Regulation der Genexpression von 11ß-Hydrocysteroid-Dehydrogenase Typ 2 und 14-Hydroxprostaglandin-Dehydrogenase in humaner Plazenta in Abhänigkeit von Gestationsalter und bei Präeklampsie", 2003

Heidel Florian: "Die Rolle des INK4A/p16-Genlocus in der Pathogenese von akuten lymphoblastischen Leukämien im Kindesalter mit Translokation t(4;11)", 2003

Jiang Qiuje: "Treatment of two patients with Herlitz junctional epidermolysis bullosa with artificial skin bioequivalents", 2003

Jork-Käferlein Birgit: "Rektale Blutungen bei Kindern und Jugendlichen in Abängigkeit vom Alter", 2003

Jost, Philipp: „Modifikation nicht-viraler Vektoren mit einem neuen Peptid für den gezielten Gentransfer in humane Bronchialepithelzellen", 2003

Kremers Anja: "Untersuchungen zur Nachsorge von geheilten Sarkom- und Morbus-Hodgkin-Patienten", 2003

Matthes Anita: "Folgen des komplizierten Fieberkrampfes. Entwicklungsverlauf bei Kindern mit Zustand nach kompliziertem Fieberkramp im Vergleich mit Kindern nach einfachem Fieberkrampf", 2003

Nautscher Stephan "Krupp-Syndrom: Epidemiologie und Symptomatik bei 638 stationären Patienten im Zeitraum von 1989 bis 1998", 2003

Schüler Daniel: "Genexpression von Neuropeptid Y und Neuropeptid Y1-Rezeptor in menschlichen Neuroblastoma in Beziehung zu Protoonkogen Tyrosin Kinase A, dem Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit geringer Affinität und dem Transkriptionsfaktor N-myc", 2003

Tschurl Inga: "Schwangerschft bei Patientinnen mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS)"

Völkert Anja: "Korrelation von Lungenfunktions-, Blutgas- und Pulsoximetrieparametern bei Kindern mit obstruktiven Ventilationsstörungen", 2003

Wagner Roland: "Leptinserumspiegel nach Operationen mit und ohne extrakorporaler Zirkulation", 2003

Wenczel Hajni: "Experimentelle Untersuchungen zur intrapersonellen IgA-Variabilität im humanem Speichel", 2003

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

Prof. Dr. Dr. h. c. W. Rascher
Fachgutachter der DFG für das Fachgebiet Pädiatrie
Mitglied der Kommission A am BfArM
Mitglied der Kommission Arzneimittelsicherheit der DGKJ
Stellvertretender Vorsitzender des Expertengremiums Arzneimittel für Kinder und Jugendliche am BfArM
Vorsitzender der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.
Vorstandsmitglied des Deutschen Instituts für Bluthochdruckforschung e.V.
Vorsitzender des Klinischen Ethikkomitees des Universitätsklinikums Erlangen
Mitglied der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer

Prof. Dr. J. D. Beck
Mitglied der BFM Studienkommission

Prof. Dr. H. G. Dörr
Mitglied im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Kinder-und Jugendgynäkolgie 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

Priv.-Doz. Dr. Holm Schneider, Förderpreis der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), 2002

Dr. H. Köhler, Forschungsförderpreis der Deutschen Gesellschaft f. Pädiatrische Infektiologie 2002

Dr. K. von der Hardt, Forschungspreis der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (drittplatziert), 2003

Dr. M. Wagner, Dr. H.G. Topf, Dr. R. Kuth, Dr. M. Deimling, Prof. Dr. W. Rascher, Prof. Dr. T. Rupprecht: Funktionelle Kernspintomographie der Lunge - Gibt es eine einfache Lösung für ein komplexes Problem durch "alveolar ventilation imaging" (AVI)? Vortrag 40. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie, Wissenschaftspreis 2003

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

Jahrestagung der Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie, 18. – 20. 2. 02

Symposium zur psychosozialen Betreuung chronisch nierenkranker Kinder und Jugendlicher, 13.-15. 6. 2002

Neuropädiatrie-Seminar-Erlangen, 20.7.02

Jahrestagung der ständigen Kommission „Hämostaseologie im Kindes- und Jugendalter" der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), 10. - 12. 10. 02

Hochfrequenz-Oszillationsventilation – Neue Beatmungsstrategien in der Therapie des ARDS in Pädiatrie und Neonatologie, 25.-26.10. 2002

Neuropädiatrie-Seminar-Erlangen, 28. 6. 2003

Hochfrequenz-Oszillationsventilation – Neue Beatmungsstrategien in der Therapie des ARDS in Pädiatrie und Neonatologie, 17.-18. 10. 2003

20. Jahrestagung der Pädiatrischen Endokrinologen, (wissenschaftl. Leitung Prof. Dr. H.G. Dörr) Bergisch-Gladbach, 7.-9.11.2003

Workshop Psychotraumatologie, Traumatherapie und Traumaberatung, 19. 11. 2003
Entwicklungsneurologisches Seminar 28.-29.11. 2003

Tagung mitteleuropäischer Länder "Pädiatrische Forschung" 28.11. 2003 (in Wien)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Psychosomatik Gastrointestinaler Erkrankungen, 23. 2. 02

Elektrokardiographie des Kindesalters, 8.-9.3. 02

Pädiatrische Bildgebung – Cystische Fibrose, 9. 11. 02

Psychosomatik der Atemwegs- und Hauterkrankungen, 22. 2. 03

Elektrokardiographie des Kindesalters, 7.-8.3. 03

Intrauterine Dystrophie und ihre Folgen – Arzneimitteltherapie, 27. 9. 03

Gerinnungsstörungen im Kindes- und Jugendalter, 8. 11. 03

Erlanger Notfallmedizinische Tage 28.-29.11.03

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Tandem-Massenspektrometer LC-MS-MS

Dermatologische Klinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Department of Dermatology
Chair of Skin and Venereal Diseases

Hartmannstraße 14, 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

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

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Schuler, Gerold *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	gerold.schuler@derma.imed.uni-erlangen.de	-33661
Schell, Hermann	Prof. Dr. med.		-32783
Hertl, Michael	Prof. Dr. med.	michael.hertl@derma.imed.uni-erlangen.de	-39211
Fartasch, Manigé	Prof. Dr. med.	manige.fartasch@derma.imed.uni-erlangen.de	-33839
Kämpgen, Eckhart	Prof. Dr. med	eckhart.kaempgen@derma.imed.uni-erlangen.de	-34746
Kiesewetter, Franklin	Prof. Dr. med.	franklin.kiesewetter@derma.imed.uni-erlangen.de	-32787
Simon, Miklos	Prof. Dr. med.	miklos.simon@derma.imed.uni-erlangen.de	-32707
Steinkasserer, Alexander	Prof. Dr. PhD.	alexander.steinkasserer@derma.imed.uni-erlangen.de	-36725

Forschungsschwerpunkte

- Experimentelle Immuntherapie (maligne Tumoren, Autoimmunerkrankungen)
- Immunologische Grundlagenforschung insbesondere auf dem Gebiete der Dendritischen Zellen, der Toleranzinduktion, der onkolytischen Adenoviren, 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, oncolytic adenoviruses, 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. Dr. 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 Antigen 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 Projektgruppen: Priv.-Doz. Lutz - semireife DZ und Prof. Steinkasserer – lösliches CD83), sodaß längerfristig DZ 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 Tumorantigen (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) an 238 Patienten objektiv überprüft. Zur klinischen Umsetzung von in der Grundlagenforschung erarbeiteten Therapie-ansätzen wurden mehrere miteinander kooperierende Arbeitsgruppen etabliert.

Die Arbeitsgruppe **Experimentelle Immuntherapie - GMP** (Leitung: **Dr. B. Schuler-Thurner,** Vertretung **Dr. T. Berger; U. Hirsch, Fr. S. Ullmann, Fr. J. Urlacher, Fr. D. Stoica, E. Müller, Hr. M. Wiesinger, Fr. M. May** und **Fr. M. Hassler**), ist für die klinische Applikation der Methodik verantwortlich und züchtet in einem neu errichteten Laborgebäude in 8 spezialisierten Reinraumlaboratorien dem sogenannten GMP (Good Manufacturing Practice) Standard entsprechend die DZ aus Vorläufern des Blutes und belädt diese mit Antigen, d.h. sie stellt die Vakzine her. Derzeit läuft eine von uns initiierte Phase I/II Studie, die überprüft, ob eine zusätzliche Beladung der Impfzellen mit CD40 Ligand oder KLH Vorteile bezüglich der Induktion antigenspezifischer CTL oder T Helferzellen bietet. Eine zweite aktuell laufende Monocenter-Studie (Phase I/II) soll Antwort auf die Frage geben, ob durch den vorgeschalteten Einsatz der Substanz Ontak7 (Denileukin-Difitox) die Effektivität der Vakzination mit peptidbeladenen Dendritischen Zellen weiter gesteigert werden kann. Diese Substanz schaltet gezielt Zellen mit Interleukin-2 Rezeptor (CD25) aus, dies betrifft aktivierte T-Zellen und regulatorische T-Zellen. Durch die Ausschaltung letzterer sollte eine potentere Induktion von Immunantworten möglich sein. Weiters wurde eine klinische Studie (Monocenter, Phase I) gestartet, bei der die Dendritischen Zellen mit definierter RNA für die Tumorantigene MAGE-3, MelanA und Survivin beladen werden. In Vorbereitung ist weiters der klinische Einsatz von mit Gesamt-Tumor RNA transfizierten DZ, die durch Erfassung des gesamten Antigenspektrums des Tumors effektiver sein dürften als die nur mit einzelnen definierten Tumorantigenen beladene DZ.
Die nationale und internationale Patienten-Rekrutierung wird von **Dr. B. Schuler-Thurner** in Zusammenarbeit mit **Dr. T. Berger und Dr. K. Gebhard** durchgeführt. Die Erarbeitung von Studienprotokollen, Labor-SOPs und Case Report Forms erfolgt durch **Dr. B. Schuler-Thurner**. Die klinische Betreuung der Patienten erfolgt durch **Dr. B. Schuler-Thurner, Dr. T. Berger** und **Dr. K. Gebhard** in Zusammenarbeit mit **Priv.-Doz. Dr. E. Schultz** (Leitung Melanomambulanz) und den jeweiligen Ärzten und Oberärzten der Stationen.
Das Routine-Immunomonitoring der in den klinischen Studien behandelten Patienten in Form von Elispot-Analysen wird von **Dr. I. Haendle** geleitet, ihr stehen **Fr. W. Leisgang, D. Schreiner, Fr. A. Krause** und **Fr. C. Schwank** zur Seite. Detaillierte Aufarbeitungen der Immunantworten werden in Kooperation von **Dr. T. Berger, Dr. I. Haendle, Prof. Dr. E. Kämpgen, Dr. M. Lüftl, Priv.-Doz. Dr. E. Schultz** und **Dr. I. Strobl** durchgeführt (Elispot, FACS-Analysen, Tetramer-Färbungen, Proliferationsassays, CTL-Assays, Immunhistologie usw.), um zu evaluieren, ob antigenspezifische Immunantworten im behandelten Patienten induziert werden und wie diese sich unter Therapie entwickeln.
Dr. M. Lüftl mit **E. Licha** und **Fr. D. Stoica** befassen sich mit der Anzucht von Tumorzellen für das Immunomonitoring bzw. als Antigenquelle. Eine weitere Aufgabe dieser Gruppe stellt die immunhistologische Aufarbeitung **(Dr. M. Lüftl, E. Licha)** von Gewebeproben, die im Rahmen der laufenden klinischen Studien gewonnen wurden, dar.
Mehrere Gruppen betreiben Grundlagenforschung zwecks konsequenter Weiterentwicklung der DZ Vakzinationsmethode.
Die Arbeitsgruppe von **Dr. D. Dieckmann** besteht aus **H. Plöttner** und **Fr S. Dotterweich** sowie **A. Maronna** und **S. Mittelstedt**. Sie befasst sich mit zwei unterschiedlichen Themenschwerpunkten. Erstsens: Untersuchungen zur Antigenbeladung von dendritischen Zellen. Besonders im Rahmen der Impfstudien mit autologen DZ sind Erkenntnisse über die Antigenbeladung entscheidend. Dabei geht es einerseits darum Methoden für eine definierte Beladung der DZ zu finden. Ausgehend von diesen Methoden ist es dann entscheidend zu untersuchen wie sich diese „optimale" oder „suboptimale" Beladung von DZ auf die Induktion antigenspezifischer T Zellen auswirkt. Zweitens: Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Erforschung sogenannter regulatori-

scher T Zellen. Dabei handelt es sich um eine Subpopulation von CD4+ T Zellen die sich durch eine Expression des CD25 Markers auch im ruhenden Zustand auszeichnen. Diese Zellen nehmen eine zentrale Position in der Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz ein. Obschon diese Zellen beim Menschen seit ihrer Erstbeschreibung 2000 durch uns und andere intensiv beforscht werden, ist z.B. noch immer kein spezifischer Marker beschrieben worden. Aufgrund Ihrer zentralen Rolle sind sie als Zielstruktur für therapeutische Interventionen natürlich besonders attraktiv.
Dr. T. Berger 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 GMP Gruppe (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 **Priv.-Doz. Dr. E. Schultz** umfasst die Mitarbeiter **E. Müller, S. Emmerling, C. Erfurth** und **B. Ring.** Die Identifikation von Tumorantigenen hat neue Ansätze der aktiven Immuntherapie von Krebspatienten eröffnet, z.B. in Form der Vakzination mit Antigen-beladenen DZ. In klinischen Studien zur Vakzination von Melanompatienten mit Tumorpeptid-beladenen DZ konnten sowohl die Induktion von tumorspezifischen zytotoxischen T-Zellen als auch von Helfer T-Zellen demonstriert werden. Diese Immunantworten waren teilweise auch von Rückbildungen einzelner Metastasen begleitet, wenngleich komplette Tumorremissionen eher die Ausnahme darstellen. In zahlreichen Tiermodellen wurde die Bedeutung von CD4+ Helfer-T-Lymphozyten für eine potente Induktion und Aufrechterhaltung von antitumoraler Immunität demonstriert. Im Rahmen dieser Projektgruppe wird untersucht, wie sich die Induktion tumorspezifischer CD4+ T-Lymphozyten mittels Antigen-beladener, dendritischer Zellen *in vitro* optimieren lässt. Dabei werden verschiedene Beladungsstrategien (Peptide, Protein, apoptotische/nekrotische Tumorzellen etc.) genauso untersucht wie die Antigenprozessierung und die Antigenkompetition. Darüber hinaus wird die Interaktion zwischen CD4+ Helfer-T-Zellen und Tumorzellen auf der einen Seite und DZ auf der anderen Seite eingehend studiert. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die Identifikation von neuen tumorspezifischen T-Zell-Epitopen für die Vakzination und das Immunomonitoring von Krebspatienten. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse sollen einerseits zur Optimierung der therapeutischen Vakzination von Melanompatienten führen, aber infolge des Modellcharakters auch auf andere Tumoren übertragbar sein.
Fokus der Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. E. Kämpgen (Dr. N. Schaft, Dr. J. Doerrie, Dr. P. Thumann, Fr. V. Beck)** ist die Optimierung der Transfektion Dendritischer Zellen mit Tumorantigen-kodierender RNA. Detailierte Untersuchungen der immunstimulatorischen Potenz transfizierter DZ führten zu der Erkenntnis, dass die Transfektion der DZ im reifen Stadium (und nicht wie in der Literatur beschrieben im unreifen Stadium) mit wesentlichen Vorteilen verknüpft ist. Weiterer Schwerpunkt war die gezielte Beeinflussung des Homingverhaltens von DZ. Durch Transfektion DZ mit kodierender ARCA-RNA gelang die stabile Expression eines speziellen Liganden (chimäres E/L-Selektin) für die Endothelzellen der peripheren Lymphknoten.
Die Arbeitsgruppe von **Dr. L. Jenne (TA C. Schwank)** beschäftigt sich mit dem sog. „cross priming" durch Beladung von DZ mit nekrotischen bzw. apopototischen Zellen als Vorbereitung für entsprechende klinische Studien.

Experimental Immunotherapy

The aim of this project group (leader: **Prof. Dr. 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 currenty 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 so called "GMP-group" (**Dr. B. Schuler-Thurner, Dr. T. Berger, U. Hirsch, Fr. S. Ullmann, Fr. J. Urlacher, Fr. D. Stoica, E. Müller, Hr. M. Wiesinger, Fr. M. May** and **Fr. M. Hassler)** is responsible for the clinical application of the method and is cultivating DC for vaccinations in a newly arised building containing 8 clean-room-laboratories according to GMP (good manufacturing practice) standards. Three clinical trials are currently running, one (phase I/II) using DC loaded with tumor peptides plus CD40 Ligand or KLH (to further increase the immunostimulatory properties of DC); a second trial (phase I/II) should answer the question, whether the addition of Ontak7 (denileukin-difitox), a substance which is targeted against cells carrying the inter-

leukin-2 receptor CD25, and therefore eliminates regulatory T cells, can further improve the efficacy of the vaccine. A third trial (phase I) uses DC loaded with RNA of the three defined tumor antigens MAGE-3, melanA and survivin. Underway is a trial using DC loaded with autologous tumor-RNA.
National and international recruitement of patients is in the hands of **Dr. B. Schuler-Thurner, Dr. T. Berger** and **Dr. K. Gebhard**. Medical attendance of patients is carried out by **Dr. B. Schuler-Thurner, Dr. T. Berger** and **Dr. K. Gebhard** together with **Priv.-Doz. Dr. E. Schultz**, who is heading the melanoma-clinic.
Dr. I. Haendle together with **Fr. W. Leisgang, D. Schreiner, Fr. A. Krause** and **Fr. C. Schwank** is performing the routine immunomonitoring using the elispot technique.
Immunehistology of tumor material is performed by **Dr. M. Lüftl** and **E. Licha.** Moreover **Dr. M. Lüftl** (together with **E. Licha** and **Fr. D. Stoica)** is running the tumor cell culture laboratory.
The group of **Dr. D. Dieckmann** constists of **H. Plöttner, Fr. S. Dotterweich** (technicians), **A. Maronna** and **S. Mittelstedt**. Two different topics are in the focus of this group. First: We are analysing the antigen loading of DC. Especially in the view of clinical applications, knowledge on antigen loading is mandatory to design optimal vaccination strategies. We are designing methods for optimal and suboptimal loading of DC. Based on this knowledge we analyse the effect on generation of antigen specific T cells. A second interest of our group are regulatory T cells. This is a subpopulation of $CD4^+$ T cells continuously expressing CD25 without activation. $CD4^+$ $CD25^+$ T cells are essential in the maintenance of peripheral tolerance. Despite great interest after their first description in humans by others, and us in 2000, still many aspects of these cells need to be elucidated. For example still no specific marker of this cell population has been characterised. Because of their central position in the immune system they are interesting targets for therapeutic interventions.
Dr. T. Berger (as well as several members of the GMP immunotherapy group in their spare time) analyse the spontaneous- or chemotherapy-induced immune reaction aginst 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 DC-cancer-vaccine and to develop tolerizing DC is a major focus.
Priv.-Doz. Dr. E. Schultz (E. Müller, S. Emmerling, C. Erfurth, B. Ring): The identification of tumor antigens has opened new avenues to fight cancer by active specific immunotherapy. Vaccination with antigen-loaded DC represents one of the most promising approaches as DC are potent inducers of cellular immune responses. In clinical trials induction of both, tumorspecific CTL and T helper cells has been observed in melanoma patients vaccinated with peptide-loaded DC. These immune responses were partially accompanied by regression of individual metastasis, but complete responses are still rare. There is accumulating evidence that $CD4^+$ T helper cells play an important role in antitumor immunity. Therefore, our group focuses on the induction of tumorspecific T helper cells by antigen-loaded DC. Different issues such as source of antigen (peptides, protein, whole tumor cells etc.), antigen competition, antigen processing and interactions between DC and tumor cells or T cells are studied in detail. Furthermore, we work on the identification of new tumor antigen suitable for vaccination and immunomonitoring. Hopefully, our work will help to optimize DC-based immunotherapy.
The focus of **Prof. Dr. E. Kämpgen's** group (**Dr. N. Schaft, Dr. J. Doerrie, Dr. P. Thumann, Fr. V. Beck**) is the optimization of DC transfection using RNA coding for tumor antigens. Using this method we could show that transfection of mature DC has advantages over the transfection of immature DC. In addition the improvement of migratory capacity of modified DC is a mojor aim of this group. Amongst other approaches this will be achiefed using ARCA-RNA encoding a special E/L-selectin ligand.
The group of **Dr. L. Jenne (TA C. 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 and Dr. V. Stroobant Ludwig Institute of Cancer Research, Brussels, Belgien

Dr. P. van der Bruggen, Ludwig Institute of Cancer Research, Brussels, Belgien

Prof. Kris Thielemanns und Dr. Jurgen Corthals, Free University of Brussels, Belgien

Prof. Dr. A. McMichael and Dr. V. Cerundolo, Inst. of Molecular Medicine, Univ. Oxford, Großbritannien

Prof. Dr. G. Stingl, Department of Dermatology, Univ. of Vienna, Vienna, Österreich

Prof. Drs. P. Fritsch & N. Romani, Dept. of Dermatology, Univ. of Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Prof. H. R. Hoogenboom Department of Pathology, Maastricht University, Maastricht, Niederlande

Dr. Ambros Hügin, University of Geneve, Schweiz

Dr. Martine Bagot, Dermatology de Creteil, Frankreich

Prof. Achim Jungbluth, Ludwig Institute for Cancer Research, NY Branch, NY, USA

Finanzierung / Funding

BMBF, FKZ: 01 GE 9911, „Immuntherapie des Melanoms unter Verwendung von dendritischen Zellen"
PM/SM: 2002: 86.978 €

DFG, FKZ: SCHU 1264/2-1, „Melanom, CD4+ T-Zellen, Petid, Vakzination"
PM/SM: 2002: 15.000 € 2003: 85.000 €

DFG, FKZ: DI 895/1-1, „Charakterisierung humander CD4+ CD25+ regulatorischer T-Zellen im Blut v. Gesunden"
PM/SM: 2003: 115.000 €

DFG, FKZ: 4851/118/02, 7th International Symposium on Dendritic Cells in Bamberg
SM: 2002: 25.000 €

DFG, FKZ: SA 741/4-1, „Lupus Erythematodes"
PM/SM: 2002: 21.000 € 2003: 37.000 €

Deutsche Krebshilfe, FKZ: 70-2592Scha I, „Vakzination mit peptid-beladenen, dendritischen Zellen im Vergleich zu einer Monochemotherapie mit DTIC als First-Line-Therapie des metasierenden Melanoms"
PM/SM: 2002: 64.113 € 2003: 15.000 €

Marohn-Siftung, "Melanom"
PM/SM: 2002: 11.760 €

Freifrau v. Fritsch-Stiftung, Stiftungspreis 2001
SM: 2002: 15.000 € 2003: 10.565 €

SFB 263, TP C13
PM/SM: 2002: 72.674 €

Graduiertenkolleg
PM/SM: 2003: 3.764 €

ForImmun, FKZ: 488/2 TP T5, „RNA-transfizierte dendritische Zellen als breit einsetzbare Tumorvakzine"
PM/SM: 2002: 21.000 €

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"
PM/SM: 2002: 159.979 € 2003: 34.690 €

Versch. Firmen, Klinische Forschung
SM/PM: 2002: 8.902 € 2003: 53.908 €

Versch. Firmen, Unterstützung Internationales Symposium
SM/PM: 2002: 31.532 € 2003: 40.651 €

Merix Bioscience, Forschungsvereinbarung Merix Bioscience
SM/PM: 2002: 2.120.473 € 2003: 971.123 €

Div. ELAN
PM/SM: 2003: 34.098 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Antoni CH, Dechant C, Lorenz HM, Wendler J, Ogilvie A, Lüftl M, Kalden JR, Manger B (2002) Open-label study of Infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. Arth Rheum 47: 506-12

Berger TG, Feuerstein B, Strasser E, Hirsch U, Schreiner D, Schuler G, Schuler-Thurner B (2002) Large-scale generation of mature monocyte-derived dendritic cells for clinical application in cell factories. J Immunol Methods 268(2): 131-40

Bilsborough J, Panichelli C, Warnier G, Lurquin C, Schultz ES, Thielemans K, Corthals J, Boon T and van der Bruggen P (2002) The MAGE-3 peptide presented by HLA-B44 is also recognized by cytolytic T lymphocytes on HLA-B18, Tissue Antigens 60(1): 16-24

Chames P, Willemsen RA, Rojas G, Dieckmann D, Rem L, Schuler G, Bolhuis RL, Hoogenboom HR (2002) TCR-like human antibodies expressed on human CTLs mediate antibody affinity-dependent cytolytic activity. J Immunol 169(2): 1110-8

Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G (2002) Human CD4+CD25+regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected].J Exp Med. 196(2):247-53. Erratum in: J Exp Med 196(4):559. J Exp Med 196(6): 867

Eggert AO, Becker JC, Ammon M, McLellan AD, Renner G, Merkel A, Brocker EB, and Kampgen E (2002) Specific peptide-mediated immunity against established melanoma tumors with dendritic cells requires IL-2 and fetal calf serum-free cell culture. Eur J Immunol 32: 122-127

Lüftl M, Feng A, Licha E, and Schuler G (2002) Dendritic cells and apoptosis in mycosis fungoides Br J Dermatol 147: 1171-9

Marovich MA, Mascola JR, Eller MA, Louder MK, Caudrelier PA, El-Habib R, Ratto-Kim S, Cox JH, Currier JR, Levine BL, June CH, Bernstein WB, Robb ML, Schuler-Thurner B, Steinman RM, Birx DL, Schlesinger-Frankel S (2002) Preparation of clinical-grade recombinant canarypox-human immunodeficiency virus vaccine-loaded human dendritic cells. J Infect Dis 186(9): 1242-52

McLellan AD, Kapp M, Eggert A, Linden C, Bommhardt U, Brocker EB, Kammerer U, and Kampgen E (2002) Anatomic location and T-cell stimulatory functions of mouse dendritic cell subsets defined by CD4 and CD8 expression. Blood 99: 2084-2093

Moll H, Scharner A, and Kampgen E (2002) Increased interleukin 4 (IL-4) receptor expression and IL-4-induced decrease in IL-12 production by Langerhans cells infected with Leishmania major. Infect Immun 70: 1627-1630

Schrama D, Pedersen LO, Keikavoussi P, Andersen MH, Straten PP, Brocker EB, Kampgen E, and Becker JC (2002) Aggregation of antigen-specific T cells at the inoculation site of mature dendritic cells. J Invest Dermatol 119: 1443-1448

Schuler-Thurner B, Schultz ES, Berger TG, Weinlich G, Ebner S, Woerl P, Bender A, Feuerstein B, Fritsch PO, Romani N, Schuler G (2002) Rapid induction of tumor-specific type 1 T helper cells in metastatic melanoma patients by vaccination with mature, cryopreserved, peptide-loaded monocyte-derived dendritic cells. J Exp Med 20, 195(10): 1279-88. Erratum in: J Exp Med 197(3): 395

Van Der Bruggen P, Zhang Y, Chaux P, Stroobant V, Panichelli C, Schultz ES, Chapiro J, Van Den Eynde B, Brasseur F, Boon T (2002) Tumor-specific shared antigenic peptides recognized by human T cells. Immunol Rev 188(1): 51-64

Berger TG and Schultz ES (2003) Dendritic cell-based immunotherapy.Current Topics in Microbiology and Immunology 276: 163-197

Godelaine D, Carrasco J, Lucas S, Karanikas V, Schuler-Thurner B, Coulie PG, Schuler G, Boon T, Van Pel A (2003) Polyclonal CTL responses observed in melanoma patients vaccinated with dendritic cells pulsed with a MAGE-3.A1 peptide. J Immunol 171(9): 4893-7

Kammerer U, Eggert AO, Kapp M, McLellan AD, Geijtenbeek TB, Dietl J, van Kooyk Y, and Kampgen E (2003) Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. Am J Pathol 162: 887-896

Leverkus M, McLellan AD, Heldmann M, Eggert AO, Brocker EB, Koch N, and Kampgen E (2003) MHC class II-mediated apoptosis in dendritic cells: a role for membrane-associated and mitochondrial signaling pathways. Int Immunol 15: 993-1006

Lüftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M (2003) Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked-polyvinylalcohol adsorber. Br J Dermatol 149: 598-605

Lüftl M, Schuler G, Simon jr. M (2003) Cholesterin-Embolie unter Cumarin-Therapie. JDDG 1: 378-80

Otto K, Kaempgen E, Dummer W, Broecker EB, and Becker JC (2003) Late-type allergy to Ultravist (iopromid). Allergy 58: 261-262

Schaft N, Lankiewicz B, Gratama JW, Bolhuis RL, and Debets R (2003). Flexible and sensitive method to functionally validate tumor-specific receptors via activation of NFAT. J Immunol Methods 280: 13-24

Schaft N, Willemsen RA, de Vries J, Lankiewicz B, Essers BW, Gratama JW, Figdor CG, Bolhuis RL, Debets R, and Adema GJ (2003). Peptide fine specificity of anti-glycoprotein 100 CTL is preserved following transfer of engineered TCR alpha beta genes into primary human T lymphocytes. J Immunol 170: 2186-2194

Schuler G, Schuler-Thurner B, Steinman RM (2003) The use of dendritic cells in cancer immunotherapy. Curr Opin Immunol 15(2): 138-47. Review

Stoitzner P, Holzmann S, McLellan AD, Ivarsson L, Stossel H, Kapp M, Kammerer U, Douillard P, Kampgen E, Koch F, Saeland S, and Romani N (2003) Visualization and characterization of migratory Langerhans cells in murine skin and lymph nodes by antibodies against Langerin/CD207. J Invest Dermatol 120: 266-274

Strasser EF, Berger TG, Weisbach V, Zimmermann R, Ringwald J, Schuler-Thurner B, Zingsem J, Eckstein R (2003) Comparison of two apheresis systems for the collection of CD14+ cells intended to be used in dendritic cell culture. Transfusion 43(9): 1309-16. Erratum in: Transfusion 43(10): 1502

Terheyden P, Schrama D, Pedersen LO, Andersen MH, Kampgen E, Thor SP, and Becker JC (2003) Longitudinal analysis of MART-1/HLA-A2-reactive T cells over the course of melanoma progression. Scand J Immunol 58: 566-571

Thumann P, Lüftl M, Moc I, Bagot M, Bensussan A, Schuler G, Jenne L (2003) Interaction of cutaneous lymphoma cells with reactive T cells and dendritic cells: implications for dendritic cell-based immunotherapy. Br J Dermatol 149: 1128-42

Thumann P, Moc I, Humrich J, Berger TG, Schultz ES, Schuler, G and Jenne L (2003) Antigen loading of dendritic cells with whole tumor cell preparations. J Immunol Methods 277: 1-16

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. Dr. A. Steinkasserer)** umfasst die immunologische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Dendritischen Zellen, der Toleranzinduktion, der Zellzyklusregulation, der onkolytischen Adenoviren, 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 **"DZ-spezifische Moleküle" (Dr. M. Lechmann, Dipl. Ing. E. Zinser, Dipl. Biol. N. Kotzor, A. Golka)** 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 und dass die lösliche Form von CD83 Immunantworten *in vitro* als auch *in vivo* völlig blockieren kann.
Die Projektgruppe "DZ und Viren" **(Dr. A. Prechtel, Dr. D. Kobelt, Dipl. Biol. J. Eisemann, TA Fr. N. Turza)** untersucht die Rolle der Dendritischen Zellen bei viralen Infektion. Hierbei steht insbesondere die Interaktion zwischen DZ und HSV-1 im Vordergrund. Dabei wurde ein neuer, bisher nicht bekannter viraler "Immune escape" Mechnismus identifiziert. Nämlich, dass in HSV-1 infizierten DZ das Oberflächenmolekül CD83 spezifisch degradiert wird und dies geht interessanterweise mit einer verminderten T Zell-Stimulation einher.
Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. M. Lutz (Dr. C. Wiethe, Dr. N. Kanazawa, Dipl. Biol. G. Pech, Dipl. Biol. J. Hänig, Dipl. Biol. T. Blazek, vet. med. E. Cierpka, cand. med. B. Vogel,TA Fr. S. Rößner, TA Fr. M. Schäfer)** liegt auf Untersuchungen zur Toleranzinduktion mittels DZ in der Maus. Dendritische Zellen (DZ) sind als reife DZ potente Stimulatoren adaptiver Immunantworten. In ihrem unreifen Differenzierungsstadium sind sie dazu in der Lage Antigene effektiv aufzunehmen und diese auf tolerogene Weise zu präsentieren. Vor kurzem ist es uns gelungen, durch Stimulation mit TNF einen intermediären, semi-reifen Differenzierungszustand von DZ der Maus zu generieren, der in Autoimmunmodell der EAE peptid-spezifische Toleranz induzieren konnte. Bisher wurde die Reifung von DZ immer mit Induktion von Immunität assoziiert. Eingehendere Untersuchungen unserer mit TNF gereiften DZ , dass man sie tatsächlich als 'semi-reif' bezeichnen muß, da sie zwar nach der Expression ihrer Oberflächenmarker als reife DZ einzustufen sind, jedoch nur eine geringe Produktion von proinflammatorischen Zytokinen aufweisen. Repetitive Injektionen dieser peptidbeladenen semi-reifen DZ induzieren antigenspezifisch regulatorische IL-10+ T-Zellen in vivo. Bisherige Methoden der Toleranzinduktion umfassten nur unreife Differenzierungsstadien von DZ, die zur Induktion von Anergie von T-Zellen führten. Eines unserer Ziele war es, nachzuweisen, dass solche semi-reifen DZ auch physiologischerweise in Mäusen vorkommen. Dazu wurden Lymphknoten und Milzen von gesunden Inzucht-Mäusen und verschiedenen gendefizeienten Mäusen. Unsere bisherigen Arbeiten zeigen, dass periphere Lymphknoten von Mäusen neben den verschiedenen myeloiden und plasmazytoiden DZ Subtypen auch verschiedene Reifungsstadien von DZ enthalten. Neben einem unreifen Differenzierungsstadium findet sich ein partiell reifer DZ Typ, unseren gezüchteten tolerogenen semi-reifen DZ außerordentlich ähnlich ist. Die Abwesenheit semi-reifer DZ in peripheren Lymphknoten von Mäusen, denen der Chemokinrezeptor CCR7-/- fehlt, welcher zur Migration in den Lymphknoten wichtig ist, deuten darauf hin, dass diese DZ aus der Haut in den Lymphknoten eingewandert sind. Die Mechanismen, welche für die homöostatische Wanderung der semi-reifen DZ verantwortlich sind sind zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. Da die Haut ständig von Keimen besiedelt ist, könnten auch permanente kleinere Infektionen die Wanderung der DZ auslösen, so dass die Wanderung doch pathogen-induziert wäre. Dies ist allerdings auszuschliessen, da auch die peripheren Lymphknoten keimfreier (gnotobiotischer) Mäuse diese semi-reife DZ enthalten. Weiterführende Arbeiten sollen zeigen, dass durch die semi-reifen DZ peripherer Lymphknoten tatsächlich Toleranz gegen Gewebsantigene ausgelöst wird.
Der Fokus des Labors von **Priv.-Doz. Dr. T. Funk (Dr. T. Samuel, Dr. B. Verdoodt, Dr. O. Weber, TA Fr. P. 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 $p21^{CIP1}$ 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 **Priv.-Doz. Dr. A. Baur (Dipl. Biol. D. Wolf, Dipl. Biol. D. Witte, Dipl. Biol. B. Laffert, Dipl. Biol. S. Trapp, TA Fr. K. Blume, TA Fr. Stromer)** welches für das Fortschrei-

ten 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 Oberberflächenrezeptoren (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 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.

Die Arbeitsgruppe Virustherapie von **Dr. D. Nettelbeck (Dipl. Biol. I. Knippertz, Dipl. Biol. D. Kosmides, Dipl. Biol. S. Schierer, TA Fr. Hesse**) entwickelt rekombinante Adenoviren für neue molekulare Therapiekonzepte: zur Tumorvakzinierung sowie zur viralen Tumorzellyse. Für eine genetische Tumorvakzinierung mit Adenoviren ist die Expression von Antigenen und Immunmodulatoren spezifisch in reifen Dendritischen Zellen (DZs) erforderlich. Mit dem Ziel einer entsprechend spezifischen Genregulation wird der Promotor des DZ-Reifungsmarkers CD83 untersucht. Verschiedene potentiell regulatorische Sequenzen des CD83-Gens (5'-Sequenzen, Introns und 3'-NTR) wurden in Reporterplasmide kloniert und werden derzeit in unterschiedlichen Zellsystemen (humane DZs, DZ-Linien) auf ihre Aktivität und Spezifität untersucht. Basierend auf Vorarbeiten von Dr. Nettelbeck (bis 02/2003 Gentherapiezentrum der Universität von Alabama in Birmingham, Prof. Curiel) werden für eine spezifische Replikation in Melanomzellen entwickelte Adenoviren auf eine potentielle antitumorale Immunaktivierung und deren therapeutische Anwendung untersucht. Hierzu wurde zunächst die Adenovirustechnologie etabliert. Verschiedene Onkolytische Adenoviren wurden hergestellt, aufgereinigt und charakterisiert. Erste Studien haben gezeigt, dass diese Viren Melanomzellen effizient lysieren können, aber eine sehr geringe Toxizität für DZs aufweisen, was für eine Immunaktivierung von Vorteil ist. Derzeit wird die Aktivierung von DZs durch Onkolytische Adenoviren untersucht.

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. V. Mahler (Dipl. Biol. R. Kammermeier, TA Fr. A. Wüst)** 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 teilweise präklinisch in Tiermodellen, teilweise bereits bei Patienten im Rahmen multizentrischer klinischer Phase III-Studie in unserer Allergieabteilung eingesetzt.Ein weiterer klinischer Fokus betrifft die Weiterentwickklung der Diagnostik von Typ IV-Allergien im Rahmen von multzentrischen Studien zur gegenseitige Beeinflussung benachbarter Epikutantestreaktionen und Standardisierung des Repeated open application test.

Experimental Dermatology

This reserach unit (head: **Prof. Dr. A. Steinkasserer**) focuses on the basic research of dendritic cells, induction of tolerance, mechanisms involved in cell cycle regulation, oncolytic adenoviruses, 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 DC using molecular biological, biochemical and immunological methods.

The project group "DC-specific molecules" (**Dr. M. Lechmann, Dipl. Ing. E. Zinser, Dipl. Biol. N. Kotzor, A. Golka)** 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. Furthermore we could show that a soluble form of CD83 completely blocks DC-mediated T cell stimulation *in vitro* but also *in vivo*.

The project group "DC and viruses" (**Dr. A. Prechtel, Dr. D. Kobelt, Dipl. Biol. J. Eisemann, TA Fr. N. 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 **Priv.-Doz. Dr. M. Lutz (Dr. C. Wiethe, Dr. N. Kanazawa, Dipl. Biol. G. Pech, Dipl. Biol. J. Hänig, Dipl. Biol. T. Blazek, vet. med. E. Cierpka, cand. med. B. Vogel, TA Fr. S. Rößner, TA Fr. M. Schäfer)**

is the induction of immunological tolerance by DC in the mouse. DC are potent stimulatory cells for adaptive immune responses in their mature differentiation state. In their immature state DC are efficient in taking up antigens and to present them in a tolerogenic manner. Recently, we could show that stimulation of murine DC with TNF induces an intermediate, semi-mature state of differentiation, which induced peptide-specific tolerance in the autoimmune model EAE. So far, maturation of DC was always associated with the induction of immunity. Detailed analysis revealed thta TNF-stimulated DC are indeed semi-mature, as they express surface markers of mature DC but do not produce relevent levels of proinflammatory cytokines. Repetitive injections of these peptide-loaded DC induced IL-10+ regulatory T cells in vivo. So far only immature stages of DC were shown to be effective in tolerance induction, which led to T cell anergy. One of our aims was, to ahow that such semi-mature DC are also physiologically present in mice. For this we analysed lymph nodes and spleens of normal and certain gene-deficient mice. Our results show that in peripheral lymph nodes of mice there are not only different subsets of myeloid and plasmacytoid DC present but also different maturation stages. Besides immature Dc theree are also partially mature DC, which resembles very much our in vitro generated tolerogenic semi-mature DC. The absence of these semi-amture DC in lymph nodes of mice which lack the chemokine receptor CCR7-/- that is required for lymph node homing, indicates that this DC subset was derived from the skin. The mechanisms which induce the steady state migration of DC are unclear to date. As the skin is permanently exposed to pathogens, the small infections could also be responsible for the migration, indicating that this DC migration is pathogen-driven. However, as such migrating semi-mature DC are also present in germ-free mice this possibility can be excluded.Further work will attempt to show that this steady state migration by semi-mature DC represents a mechanism to transport and present tissue antigens for tolerance indcution in the lymph node.

The focus of the laboratory of **Priv.-Doz. Dr. T. Funk (Dr. T. Samuel, Dr. B. Verdoodt, Dr. O. Weber, TA Fr. P. 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 persued: (I) The analysis of functional interactions of the cyclin-dependent kinase inhibitor $p21^{CIP1}$ in epithelial cells, and the effect of these interactions on the DNA damage response, cellular transformation, and apoptosis. (II) The investigation of the funcional 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 **Priv.-Doz. Dr. A. Baur (Dipl. Biol. D. Wolf, Dipl. Biol. D. Witte, Dipl. Biol. B. Laffert, Dipl. Biol. S. Trapp, TA Fr. K. Blume, TA Fr. Stromer)** 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.

The research unit "virotherapy" headed by **Dr. D. Nettelbeck (Dipl. Biol. I. Knippertz, Dipl. Biol. D. Kosmides, Dipl. Biol. S. Schierer, TA Fr. Hesse)** endeavors the development of recombinant adenoviruses for novel therapeutic strategies of tumor vaccination and viral cell lysis. For genetic tumor vaccination with adenoviruses the expression of antigens and immune modulators specifically in mature dendritic cells (DCs) is pivotal. Aiming at such targeted gene regulation, the promoter of the DC marker CD83 is being analyzed. Various potentially regulatory sequences of the CD83 gene (5'-sequences, introns, and 3'-NTR) were cloned into reporter plasmids and are being investigated in different cell culture systems (human DCs, DC lines). Based on previous work of Dr. Nettelbeck (until 03/2003 at the Gene Therapy Center, University of Alabama at Birmingham, Prof. Curiel) adenoviruses that specifically replicate in melanoma cells are being analyzed for the induction of therapeutic anti-tumor immune responses. For this purpose, the adenovirus technology was established. Various oncolytic adenoviruses have been pro-

duced, purified and characterized. Initial studies have shown efficient lysis of melanoma cells, but low toxicity for DCs for these viruses. Currently, the activation of DCs by oncolytic adenoviruses is being investigated.

The major reserch interest of **Priv.-Doz. Dr. V. Mahler's** group **(Dipl. Biol. R. Kammermeier, TA Fr. A. Wüst)** is Type I-allergy. 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. This is not only applied in animal models, but also in multicenter clinical phase III trials in patients of our allergy clinics, already. A further clinical focus is the improvement of diagnosis of Type IV-allergy within multicenter clinical trials for examination of mutual influence of epicutaneous test reactions of adjacent test substances and standardization of the repeated open application test.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. R. M. Steinman, Prof. Dr. N. Bhardwaj, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. G. Stingl, Department of Dermatology, Univ. of Vienna, Vienna, Österreich

Prof. Dr. N. Romani, Department of Dermatology, Univ. Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. Ch. Heufler, Department of Dermatology, Univ. Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. J. M. Austyn, Nuffield Dept.of Surgery, Univ. of Oxford, Oxford, Großbritannien

Prof. Dr. C. G. Figdor, Tumor Immunology, University Hospital Nijmegen, Nijmegen, Niederlande

Prof. Dr. R. Valenta, Prof. Kraft, Prof. Duchene, Inst. of. Pathophysiology, University of Vienna, Österreich

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. Andrew McMichael, Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, Großbritannen

Prof. Matija Peterlin, University of California, San Francisco, USA

Dr. Rebeca Geffin, Department of Pediatrics, University of Miami USA

Prof. Dr. Martine Bagot, Inserm U448, Deramtologie de l'Hospital Henri Mondor, Creteil, Frankreich

Dr. P. Leenen, Erasmus University, Rotterdam, Niederlande

Dr. I. Kleine Budde, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Niederlande

Prof. R. Valenta, Prof. D. Kraft, Prof. M. Duchêne, Inst. für Pathophysiologie, Universität Wien, Österreich

Dr. B. Ballmer-Weber, Prof. B. Wüthrich, Dermatologische Klinik, Universitats Spital Zürich C, Schweiz

Dr. Andrew Baker, University of Glasgow, Glasgow, Großbritannien

Prof. Thomas Broker, Prof. Louise T. Chow, Prof. David T. Curiel, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA

Dr. Yosef Haviv, Hadassah-Hebrew University, Jerusalem, Israel

Dr. Akseli Hemminki, University of Helsinki, Helsinki, Finnland

Priv.-Doz. Dr. Roland Kontermann, University of Marburg, Marburg, Deutschland

Dr. Michael Sixt, Lund Universität, Schweden

Dr. Jean Davoust, Genenthon, Paris, Frankreich

Finanzierung / Funding

IZKF, Teilprojekt A16
PM/SM: 2003: 59.436 €

IZKF, Teilprojekt C14
PM/SM: 2003: 59.993 €

EU, FKZ: QLK2-CT-1999-51447, "Role of HIV-1 Protein in the processing of Gag/Env"
PM/SM: 2002: 44.2200 €

EU, FKZ: QLK2-CT-2000-01630, "The HIV-1 pathogenecity factor Nef as a novel therapeutic target"
PM/SM: 2003: 32.928 €

EU, FKZ: QLK2-CT-2000-00470, "Quality of Life and Management of Living Ressources"
PM/SM: 2002: 26.242 € 2003: 45.074 €

Wilhelm-Sander-Stiftung, FKZ: 97.051.2, „HEED-Protein"
PM/SM: 2002: 32.782 €

Else-Kröner-Stiftung, „Prophylaxe und Therapie der experimentellen Autoimmun-Enzyphaomyelitis mit tolerogenen dendritischen Zellen"
PM/SM: 2002: 35.496 €

SFB 263, Teilprojekt C14, „Molekulare Mechanismen der Zellzyklusregulation von T-Lymphozyten nach Aktivierung dendritischer Zellen"
PM/SM: 2002: 70.183 €

SFB, Teilprojekt A9
PM/SM: 2003: 78.730 €

SFB 466, Teilprojekt B5, „Rolle des CD83 Moleküls der Dendritischen Zellen unter physiologischen Bedingungen und bei der HIV-Infektion"
PM/SM: 2002: 113.470 € 2003: 96.932 €

SFB 466, Teilprojekt B1, „Interaktion des Nef-Proteins von HIV-1 mit Signalwegen der T-Zelle"
PM/SM: 2002: 78.671 € 2003: 106.974 €

DFG, FKZ: FU 342/2-3, „Neue funktionelle Interaktion des Cyclin-Kinase-Inhibitors p21CIP1 im Zellzyklus - Bedeutung für epitheliale Tumorgenese und Differenzierung"
PM/SM: 2002: 35.825 € 2003: 2.282 €

DFG, FKZ: LU 851/1-1, „Interaktion von Dendritischen Zellen u. Mastzellen bei t-Helfer Typ 2 Immunantworten"
PM/SM: 2003: 73.000 €

DFG, FKZ: LU 851/2-1, „Mechanismen der Induktion regulatorischer T-Zellen mittels dendritischer Zellen in vivo"
PM/SM: 2003: 40.000 €

Wilhelm-Sander-Stiftung, FKZ: 2001.062.1, „Charakterisierung eines hochmolekularen Birkenpollenallergens (betV8) zum Einsatz in der innovativen Komponenten-spezifischen Allergiediagnostik und –therapie"
PM/SM: 2002: 73.008 € 2003: 40.000 €

Graduiertenkolleg 592, „Regulation der IL-12 Produktion von dendritischen Zellen als Mittel zur Immundeviation von T-Helferzellen"
PM/SM: 2003: 31.029 €

Fa. Baxter
PM/SM: 2002: 45.000 € 2003: 5.000 €

Donatur Kerek
SM: 2003: 15,000 €

Bavarian Nordic, „Vaccinia Viren DC"
PM/SM: 2002: 97.209 € 2003: 76.694 €

Versch.Firmen
PM/SM: 2003: 2.995 €

Div. ELAN;
PM/SM: 2003: 139.014 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Arafat WO, Gomez-Navarro J, Buchsbaum DJ, Xiang J, Wang M, Casado E, Barker SD, Mahasreshti PJ, Haisma HJ, Barnes MN, Siegal GP, Alvarez RD, Hemminki A, Nettelbeck DM, and Curiel DT (2002). Effective single chain antibody (scFv) concentrations in vivo via adenoviral vector mediated expression of secretory scFv. Gene Ther 9[4]: 256-262

Berchtold S, Muhl-Zurbes P, Maczek E, Golka A, Schuler G, and Steinkasserer A (2002). Cloning and characterization of the promoter region of the human CD83 gene. Immunobiology 205[3]: 231-246

Budde IK, de Heer PG, Natter S, Mahler V, van der Zee JS, Valenta R, and Aalberse R C (2002). Studies on the association between immunoglobulin E autoreactivity and immunoglobulin E-dependent histamine-releasing factors. Immunology 107[2]: 243-251

Chames P, Willemsen RA, Rojas G, Dieckmann D, Rem L, Schuler G, Bolhuis RL, and Hoogenboom HR (2002). TCR-like human antibodies expressed on human CTLs mediate antibody affinity-dependent cytolytic activity. J Immunol 169[2]: 1110-1118

Dieckmann D, Bruett CH, Plöttner H, Lutz MB, Schuler G (2002) Human CD4+CD25+ regulatory, contact-dependent T cells induce Interleukin-10 producing, contact-independent Type-1 regulatory T cells. J Exp Med 196: 247-253

Diepgen TL and Mahler V (2002). The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 146 Suppl 61: 1-6

Fackler OT and Baur AS (2002). Live and let die: Nef functions beyond HIV replication. Immunity 16: 493-497

Jenne L and Steinkasserer A (2002). DNA viruses and genetic modification of dendritic cells. Arch Immunol Ther Exp 50: 273-277

Lechmann M, Zinser E, Golka A, and Steinkasserer A (2002). Role of CD83 in the immunomodulation of dendritic cells. Int Arch Allergy Immunol 129: 113-118

Lechmann M, Berchtold S, Hauber J, and Steinkasserer A (2002). CD83 on dendritic cells: more than just a marker for maturation. Trends Immunol 23: 273-275

Lechmann M, Kremmer E, Sticht H, Steinkasserer A, and Barker SD (2002). Overexpression, purification, and biochemical characterization of the extracellular human CD83 domain and generation of monoclonal antibodies. Protein Expr Purif 24: 445-452

Lutz MB and Schuler G (2002). Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? Trends Immunol 23: 445-449

Lutz MB, Schnare M, Menges M, Rossner S, Rollinghoff M, Schuler G, and Gessner A (2002). Differential functions of IL-4 receptor types I and II for dendritic cell maturation and IL-12 production and their dependency on GM-CSF. J Immunol 169: 3574-3580

Menges M, Rossner S, Voigtlander C, Schindler H, Kukutsch NA, Bogdan C, Erb K, Schuler G, and Lutz MB (2002). Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. J Exp Med 195: 15-21

Nettelbeck DM, Rivera AA, Balague C, Alemany R, and Curiel DT (2002). Novel oncolytic adenoviruses targeted to melanoma: specific viral replication and cytolysis by expression of E1A mutants from the tyrosinase enhancer/promoter. Cancer Res 62: 4663-4670

Ratzinger G, Stoitzner P, Ebner S, Lutz MB, Layton GT, Rainer C, Senior R, Shipley MJ, Fritsch P, Schuler G, Romani N (2002) Matrix metalloproteinases 9 and 2 are necessary for the migration of Langerhans cells and dermal dendritic cells from human and murine skin. J Immunol 168: 4361–4371

Schultz E and Mahler V (2002). Prolonged lichenoid reaction and cross-sensitivity to para-substituted amino-compounds due to temporary henna tattoo. Int J Dermatol 41: 301-303

Voigtlander C, Rand A, Liu SL, Wilson TJ, Pittelkow MR, Getz MJ, and Kelm RJ, Jr (2002). Suppression of tissue factor expression, cofactor activity, and metastatic potential of murine melanoma cells by the N-terminal domain of adenovirus E1A 12S protein. J Cell Biochem 85: 54-71

Barker SD, Dmitriev IP, Nettelbeck DM, Liu B, Rivera AA, Alvarez RD, Curiel DT, and Hemminki A (2003). Combined transcriptional and transductional targeting improves the specificity and efficacy of adenoviral gene delivery to ovarian carcinoma. Gene Ther 10: 1198-1204

Baumeister T, Rossner S, Pech G, De Bruijn M, Leenen P, Schuler G, and Lutz MB (2003). Interleukin-3Ralpha+ Myeloid Dendritic Cells and Mast Cells Develop Simultaneously from Different Bone Marrow Precursors in Cultures with Interleukin-3. J Invest Dermatol 121: 280-288

Dudziak D, Kieser A, Dirmeier U, Nimmerjahn F, Berchtold S, Steinkasserer A, Marschall G, Hammerschmidt W, Laux G, and Bornkamm GW(2003). Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus induces CD83 by the NF-kappaB signaling pathway. J Virol 77: 8290-8298

Kanazawa N, Tashiro K, Inaba K, Miyachi Y(2003). Dendritic cell immunoactivating receptor, a novel C-type lectin immunoreceptor, acts as an activating receptor through association with Fc receptor gamma chain. J Biol Chem 278: 32645-32652

Kobelt D, Lechmann M, Steinkasserer A (2003). The interaction between dendritic cells and herpes simplex virus-1. Curr Top Microbiol Immunol 276: 145-161

Kumar A, Steinkasserer A, Berchtold S (2003). Interleukin-10 influences the expression of MRP8 and MRP14 in human dendritic cells. Int Arch Allergy Immunol 132: 40-47

Nettelbeck DM, Rivera AA, Davydova J, Dieckmann D, Yamamoto M, Curiel DT (2003). Cyclooxygenase-2 promoter for tumour-specific targeting of adenoviral vectors to melanoma. Melanoma Res 13: 287-292

Nettelbeck DM, Curiel DT(2003). Tumor-busting viruses. Sci Am 289: 68-75

Nettelbeck DM (2003). Virotherapeutics: conditionally replicative adenoviruses for viral oncolysis. Anticancer Drugs 14: 577-584

Nikolic T, de Bruijn MF, Lutz MB, Leenen PJ (2003). Developmental stages of myeloid dendritic cells in mouse bone marrow. Int Immunol 15: 515-524

Nimmerjahn F, Kobelt D, Steinkasserer A, Menke A, Hobom G, Behrends U, Bornkamm GW, Mautner J (2003). Efficient generation and expansion of antigen-specific CD4+ T cells by recombinant influenza viruses. Eur J Immunol 33: 3331-3341

Verdoodt B, Blazek T, Rauch P, Schuler G, Steinkasserer A, Lutz MB, Funk JO (2003). The cyclin-dependent kinase inhibitors p27Kip1 and p21Cip1 are not essential in T cell anergy. Eur J Immunol 33: 3154-3163

Volk AL, Rivera AA, Kanerva A, Bauerschmitz G, Dmitriev I, Nettelbeck DM, Curiel DT (2003). Enhanced Adenovirus Infection of Melanoma Cells by Fiber-Modification: Incorporation of RGD Peptide or Ad5/3 Chimerism. Cancer Biol Ther 2: 511-515

Wiethe C, Dittmar K, Doan T, Lindenmaier W, Tindle R (2003). Enhanced effector and memory CTL responses generated by incorporation of receptor activator of NF-kappa B (RANK)/RANK ligand costimulatory molecules into dendritic cell immunogens expressing a human tumor-specific antigen. J Immunol 171: 4121-4130

Wiethe C, Dittmar K, Doan T, Lindenmaier W, Tindle R (2003). Provision of 4-1BB ligand enhances effector and memory CTL responses generated by immunization with dendritic cells expressing a human tumor-associated antigen. J Immunol 170: 2912-2922

Zander K, Sherman MP, Tessmer U, Bruns K, Wray V, Prechtel AT, Schubert E, Henklein P, Luban J, Neidleman J, Greene WC, Schubert U (2003). Cyclophilin A interacts with HIV-1 Vpr and is required for its functional expression. J Biol Chem 278: 43202-43213

3. Bullöse Dermatosen

Die Arbeitsgruppe von **Prof. Dr. M. Hertl (Dr. V. Bekou, Dr. S. Eming, Dr. K. Gebhard, Dr. S. Hofmann, Dr. E. Müller, Dr. S. Thoma-Uszynski und Dr. C. Veldman)** befasst sich mit der zellulären Immunpathogense des 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, gerichet 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 und DQB1*0503 für PV sowie DQß1*0301 für BP prävalent. Es werden autoreaktive T Zell-linien und T Zell Klone etabliert, um die T-Zellepitope des 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. Darüber hinaus entwickelte R. Eming ein HLA-transgenes Mausmodell des Pemphigus, das es ermöglichen soll, die Regulation der Autoantikörperproduktion in vivo untersuchen zu können. In Zusammenarbeit mit S. Hofmann, S. Thoma-Uszynski und V. Bekou wurden ELISA-Assays mit BP180, BP230 und Laminin-5 entwickelt, die hohen diagnostischen und ggf. prädiktiven Stellenwert besitzen. Aktuelle Untersuchungen von C. Veldman, K. Gebhard und R. E. Müller legen nahe, dass autoantigenspezfische regulatorische T-Zellen ggf. bei der Unterhaltung und Wiederherstellung peripherer Toleranz gegen diese Autoantigene eine Rolle spielen.

Bullous Dermatosis Research

The research group of **Prof. Dr. M. Hertl (Dr. V. Bekou, Dr. S. Eming, Dr. K. Gebhard, Dr. S. Hofmann, Dr. E. Müller, Dr. S. Thoma-Uszynski and Dr. C. Veldman)** concentrates on the T cell-dependent immune pathogenesis of 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 and DQB1*0503 for PV, DQß1*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. Moreover, R. Eming developed an HLA-transgenic mouse model of pemphigus which should facilitate ongoing studies on the regulation of auto-ab production in vivo. In cooperation with S. Hofmann, S. Thoma-Uszynski and V. Bekou several ELISA assays with BP180, BP230 und Laminin-5 were established which possess a high diagnostic and predictive value. Current studies by C. Veldman, K. Gebhard and R. E. Müller strongly suggest that autoantigen-specific T cells with regulatory properties may be activel involved in the maintenance and restoration of peripheral tolerance against the autoantigens.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Masayuki Amagai, Dermatologie, Keio-University, Tokyo, Japan

Priv.-Doz. Dr. Luca Borradori, Dermatologie, Universität Genf, Schweiz

Dr. William Kwok, Virginia Mason Center, Seattle, USA

Dr. Kim Yancey, Dermatology, University of Milwaukee, USA

Dr. Grete Sonderstrup, Immunology, Stanford University, USA

Dr. Giovanna Zambruno, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Rom, Italien

Finanzierung / Funding

IZKF, Teilprojekt C9, „Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik, Therapie Entwicklung immunmodulatorischer Peptide des Desmoglein 3 und therapeutische Anwendung im SCID-Mausmodell des Pemphigus vulgaris"
PM/SM: 2003: 118.883 €

IZKF,"Klininsche Rotationsstelle, "Effekt von anti-TNF-alpha m Mausmodell des Pemphigus vulgris"

IZKF, Klinische Rotationsstelle, „Charakterisierung Pathogener Antikörper im pasiven Transfermodell von Pemphigus und Pemphigoid"

SFB 263. Teilprojekt C15, „Charakterisierung autoreaktiver Zellantworten auf das bullöse Pemphigoid Antigen 2 bei Patienten mit bullösem Pemphigoid und gesunden Trägern des HLA-DQb1*0301-Allels"
SM/PM: 2002: 65.933 €

EU; FKZ: QLG1-CT-2001-02007, „Pemphigois and Immunity"
PM/SM: 2002: 70.844 €

Fa. Centocor, "An open triel of Anti-TNF-? Chimeric Monoclonal antibody (cA2, Infliximab) in Patients with atopic Dermatitis"
PM/SM: 2002: 29.386 € 2003: 948 €

Div. Firmen, Div. ELAN, „DDA- Nürnberg"
SM/PM: 2002: 30.491 € 2003: 44.026 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M (2002) Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. J Am Acad Dermatol 47(6): 875-80

Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, Bernard P, Koebnick C, Stauber A, Schuler G, Borradori L, Hertl M (2002) Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH2- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. J Invest Dermatol 119(5): 1065-73

Maczek C, Thoma-Uszynski S, Schuler G, Hertl M (2002) Simultaneous onset of pemphigoid and factor VIII antibody hemophilia. Hautarzt 53(6): 412-5

Radisch T, Riechers R, Hertl M (2002) The humanized SCID mouse model to study HLA class II-linked autoimmunity to desmoglein 3 in pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 146(2): 189-93

Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, Prudlo C, Pawelczyk B, Messmer EM, Schuhmann M, Sinkgraven R, Buchner L, Budinger L, Pfeiffer C, Sticherling M, Hertl M, Kaiser HW, Meurer M, Zillikens D, Messer G (2002) Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. Arch Dermatol 138(7): 903-8

Hofmann SC, Tamm K, Hertl M, Borradori L (2003) Diagnostic value of an enzyme-linked immunosorbent assay using BP180 recombinant proteins in elderly patients with pruritic skin disorders. Br J Dermatol 149(4): 910-2

Hertl M, Veldman C (2003) T-cellular autoimmunity against desmogleins in pemphigus, an
autoantibody-mediated bullous disorder of the skin. Autoimmun Rev 2(5): 278-83

Luftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M (2003) Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. Br J Dermatol 149(3): 598-605

Veldman C, Stauber A, Wassmuth R, Uter W, Schuler G, Hertl M (2003) Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. J Immunol 170(1): 635-42

4. Epidermale Barriere, Irritationsforschung, Berufsdermatologie

Die Forschergruppe um Frau **Prof. Dr. M. Fartasch** beschäftigt sich mit mehreren Schwerpunkten, welche in der Folge kurz besprochen werden. Forschungsbereiche: Epidermale Barriere, Irritationsforschung, Berufsdermatologie: 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 führen und zu Regenerationsstörungen der Epidermis. Dieser Ansatz wird bei chronischen Hauterkrankungen (atopischem Ekzem), Genodermatosen und Irritationen der Haut (z.B. noxigen) untersucht. Fr. Dr. rer. nat. Deters (Arbeitsgruppe Prof. Fartasch) untersucht in diesem Zusammenhang die Rolle der Hämoxygenase 1 (HO-1) bei der epidermale Entzündung an noxigen vorbehandelten Keratinozytenkulturen anhand von molekularbiologischen, immunologischen und morphologischen Methoden. Im Rahmen der Mitgliedschaft Mitglied der AG: „Bewertung von Kühlschmiermittelkomponenten" und der AG "Haut und Allergie" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG wurden mehrere Publikationen veröffentlicht (siehe unten). Forschungsbereiche: Perkutane Penetration und cutane Absorption/Adsorption. In-vivo Untersuchungen zur perkutanen Penetration und Resorption exogen aufgebrachter Arbeitsstoffe beim Menschen oder Tier mit Hilfe der Mikrodialyse in-vivo durchgeführt (Dr. E. 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).
Weiteres Projekt: Von der Virtuellen Hochschule Bayern wurde das Projekt "Internetbasiertes Lehrsystem Dermatologie" Projekt zum Ausbau des Lehrangebots der Virtuellen Hochschule Bayern 2000" bewilligt.

Epidermal Barrier, Irritation, Occupational Dermatoses

The research group of **Prof. Dr. M. Fartasch**, focuses on several project areas. Epidermal barrier, irritation, occupational dermatoses: alteration of epidermal barrier induces immunological mechanism which causes and initiates 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.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. P. M. Elias, Dept.of Dernatology, University of California, San Francisco, USA

Prof. Dr. M. Ponec, Dept. of Dermatology, University Hospital of Leiden, Niederlande

Dr. M. Rosdy, Skinethic, Nizza, Frankreich

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Andreas Hensel, Hochschule Wädenswil, Pharmazeutische Technologie, Schweiz

Finanzierung / Funding

Bundesministerium für Gesundheit, „Modellvorhaben zur besseren Vorsorge und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit atopischem Ekzem"
PM/SM: 2002: 2.556 € 2003: 10.369 €

Virtuelle Hochschule Bayern, FKZ: 02-05-14/Far1, „Internetbasiertes Lernsystem Dermatologie"
PM/SM: 2002: 42.188 € 2003: 38.843 €

Fa. Fujisawa, „FK 506 Klinische Prüfung des Immunsuppressivums Tacrolimus"
PM/SM: 2002: 11.898 € 2003: 1.575 €

Klinische Studien
PM/SM: 2002: 13.110 € 2003: 12.274 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Jiang QJ, Izakovic J, Zenker M, Fartasch M, Meneguzzi G, Rascher W, Schneider H (2002) Treatment of two patients with Herlitz junctional epidermolysis bullosa with artificial skin bioequivalents. J Pediatr 141: 553-9

Schnuch A, Lessmann H, Schulz KH, Becker D, Diepgen TL, Drexler H, Erdmann S, Fartasch M, Greim H, Kricke-Helling P, Merget R, Merk H, Nowak D, Rothe A, Stropp G, Uter W, Wallenstein G (2002) When should a substance be designated as sensitizing for the skin ('Sh') or for the airways ('Sa')? Hum Exp Toxicol 21: 439-44

Uter W, Geier J, Pirker C, Aberer W, Kranke B, Richter G, John SM, Becker D, Koch P, Szliska C, Fartasch M, Frosch PJ (2002) Ammonium thiolactate and thiolactic acid: important hairdressers' allergens? Contact Dermatitis 46: 242-3

Diepgen TL, Fartasch M, Ring J, Scheewe S, Staab D, Szcepanski R, Werfel T, Wahn U, Gieler U (2003) Education programs on atopic eczema. Design and first results of the German Randomized Intervention Multicenter Study. Hautarzt 54: 946-51

Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M (2003) Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. J Neurosci 23(15): 6176-80

5. Weitere Forschungsprojekte

Es werden noch weitere Forschungsprojekte in Bezug auf Latexallergie (**Dr. U. Koch**) sowie von **Priv.-Doz. Dr. G. Heyer** bezüglich Schmerz und Jückreiz durchgeführt.

Additional research

Additional projects concentrate on latex allergy (**Dr. U. Koch**), and cutaneous neurogenic inflammation (itch) (**Priv.-Doz. Dr. G. Heyer**).

Finanzierung / Funding

SFB 353, Teilprojekt C4, „Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung"
PM/SM: 2002: 20.539 € 2003: 1.573 €

Versch. Firmen,Klinische Studien-Gutachten
PM/SM: 2002: 3.083 € 2003: 21.444 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 1.204.461 €2003: 1.139.066 €

Andere Drittmittel

2002: 2.391.083 €2003: 1.418.751 €

Berufungen

2003: Prof. Dr. Eckhart Kämpgen

Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. Erwin Schultz (2002)

Facharztausbildungen

Cord Brütt, 2002

Detlef Dieckmann, 2002

Birthe Sauter, 2002

Christof Balz, 2003

Lars Jenne, 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Kumar Anita (cand. med.): Untersuchungen zum Einfluß von IL-10 auf die Genexpression von Dendritischen Zellen. (2002)

Lechmann Matthias (Dipl.-Biol.): Charakterisierung des löslichen CD83 Moleküls. (2002)

Wolf Dietlinde: (Dipl.-Biol): Interaktion des HIV-1 Nef-Proteins mit PI-3 Kinase. (2002)

Cierpka Eva (vet. med.) Interaktion von Dendritische Zellen mit Mycobacterium tuberculosis und Pertussis Toxin und deren Einfluß auf die Induktion der EAE. (2003)

Grimmer Julia (cand. med.): Untersuchungen des Einflusses von Stat5 auf die Reifung von Dendritischen Zellen. (2003)

Humrich Jens (cand. med.): Vaccinia Virus als onkolytisches Virus zur Therapie des Malignen Melanoms. (2003)

Menges Mauritius (Dipl.-Biol.): Therapie der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyeltis mit tolerogenen Dendritischen Zellen. (2003)

Ring Bernhard (cand. med.): Induktion tumorspezifischer CD4+ T-Lymphozyten mittels dendritischer Zellen.

Trapp Susanna (Dipl.-Biol.): Strukturveränderugen des HIV nef Proteins durch die Posporylierung des Serin 6. (2003)

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

Mitglieder der Dermatologischen Klinik sind bei folgenden Berufsgemeinschaften bzw. wissenschaftlichen Kommissionen Mitglied:
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)
Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)
Arbeitskreis „Dermatologischer Diagnosenkatalog" (DDK)
Deutsche Kontaktallergie Gruppe (DKG)
Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)
European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)
European Society of Dermatological Research
Gordon Research Conference
Mitglied der Senatskommission der DFG „Gefahrstoffe"
Mitglied der AG: Bewertung von Kühlschmiermittelkomponenten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG,
Mitglied der AG "Haut und Allergie" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG
Mitglied des Fachbereichsrat der medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg als gewählte Vertreterin der wissenschaftlichen Mitarbeiter seit WS 2000
Dozentin an der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)
Vorstandsmitglied der Society of Cutaneous Ultrastructural Research (SCUR) seit 1993-1999.
Präsidentin der Society of Cutaneous Ultrastructural Research (SCUR) 1998/1999
Vorstandsmitglied Neurodermitisschulung für Kinder, Jugendliche und Eltern e.v.
Society of Cutaneous Ultrastructural Research (SCUR)
Gesellschaft für Dermatopharmazie
European Academy of Dermatology and Venerology
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)
German-Japanese Society of Dermatology (GJSD)
American Contact Dermatitis Society
International Society for Bioengineering and the Skin
Neurodermitisschulung für Kinder, Jugendliche und Eltern e.V.
Mitglied der deutschen dermatologischen Gesellschaft; der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Imunologie; der Fördergesellschaft zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen e.V., Kiel
Koordinator des Schwerpunktbereiches C „Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen" des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung (IZKF) der Universität Erlangen
Mitglied des Vorstandes des SFB 263 „Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität"
Mitglied der Kommission für Lehre und Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen
Mitglied des ELAN-Ausschusses (Vergabe des Drittmittelbonus) der Med. Fakultät Erlangen
Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Fördergesellschaft zur Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen e.V., Schönkirchen b. Kiel
Deutsche Krebsgesellschaft
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft

Prof. Dr. G. Schuler
Advisory Editor: Journal of Experimental Medicine
Mitherausgeber 1992-2000, seit 2001 Mitglied des Beirates: Hautarzt
Section / Associate Editor (Immunology Section): J Invest Dermatol

Priv.-Doz. Dr. J. O. Funk
Mitglied der erweiterten Redaktion: Hautarzt

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

OA Dr. Beatrice Schuler-Thurner
Wissenschaftlicher Förderpreis 2002 der Firma AESCA und der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie
Deutscher Hautkrebspreis 2003 der German Skin Cancer Foundation, 2003
AESCA Preis der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie, 2003

Prof. Dr. Eckhart Kämpgen,Wahl zum Vorstandsvorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), 2002

Prof. Dr. Alexander Steinkasserer, Forschungspreis der "Berliner Stiftung für Dermatologie", 2002

Dr. Sybille Thoma-Uszynski, "Oskar Gans Förderpreis", der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2003

Dr. Thomas Berger, Posterpreis anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2003

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

7th International Symposium on Dendritic Cells; September 19-24, 2002

28. Arbeitssitzung der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe vom 08.11. bis 9.11.2002 in Erlangen

Berichtssymposium des Graduiertenkollegs 592, „Lymphozyten" 14.-16. Juli 2003, Markt Taschendorf

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Wahrend des Semesters finden 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

Waldstraße 1, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33141
Fax: ++49 (0)931 / 85-36857

Ansprechpartner / Contact:
Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Alexiou
Prof. Dr. med. Heinrich Iro
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33141
Fax: ++49 (0)931 / 85-36857

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Iro, Heinrich *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	Heinrich.Iro@hno.imed.uni-erlangen.de	-33141
Weidenbecher, Manfred *bis September 2003 / until September 2003*	Prof. Dr. med.	Manfred.Weidenbecher@hno.imed.uni-erlangen.de	-36881
Steinhart, Helmut *bis September 2003 / until September 2003*	Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	Helmut.Steinhart@hno.imed.uni-erlangen.de	-36360
Zenk, Johannes	Priv.-Doz. Dr. med.	Johannes.Zenk@hno.imed.uni-erlangen.de	-33792
Constantinidis, Joannis *bis August 2002/ until August 2002*	Priv.-Doz. Dr. med.	Joannis.Constantinidis@hno.imed.uni-erlangen.de	-33156

Forschungsschwerpunkte

- Ultraschall und Endoskopie
- Audiologie, Neurotologie, Neurophysiologie, Somnologie
- Computerassistierte Chirurgie/Robotik
- Plastische Chirurgie
- Molekulare Medizin/Allergologie
- Magnetisches Drug Targeting

Research Focus

- Ultrasound and Endoscopy
- Audiology, Neurotology, Neurophysiology, Somnology
- Computer assisted surgery/Robotic
- Plastic Surgery
- Molecular Medicine/Allergology
- Magnetic Drug Targeting

1. Ultraschall und Endoskopie

Die Weiterentwicklung des diagnostischen Ultraschalles in Verbindung mit der Suche nach praxisorientierten Indikationen ist ein zentrales Projekt der Arbeitsgruppe. Basierend auf Vorarbeiten der Arbeitsgruppe über die Kontrastmittelkinetik bei Tumoren der Ohrspeicheldrüse sowie vergrößerten Halslymphknoten (s.u.) wird diese Technik jetzt mit geräteintegrierten Software und Ultraschallkontrastmittel der dritten Generation durchgeführt. Hierdurch wird die millimetergenaue Spezifizierung von Blutgefäßverteilungen ermöglicht. Mittels hochauflösender Sonographie (ECI-Modus) werden Gefäßarchitektur und Durchblutungsdynamik von Tumoren der Ohrspeicheldrüse evaluiert. Vergleichend erfolgt die Charakterisierung mit Kernspintomographie und der immunhistologischen Aufarbeitung. Untersucht wird hierbei die präoperative Verbesserung bei der Einschätzung der Tumorentität. Diese Ergebnisse werden dann mit dem intraoperativen situs verglichen. Darüber hinaus wurde mit Hilfe von medizinischen Doktoranden ein aktuelles digitales Speicheldrüsenregister mit allen benignen und malignen Tumoren der letzten zehn Jahre sowie allen Speichelsteinpatienten aufgebaut, welches als Grundlage für weitere Forschungstätigkeiten dient.
Ein weiteres Projekt befasst sich in diesem Zusammenhang mit den sonomorphologischen Veränderungen von Lymphknoten während einer Radiochemotherapie. Bei der Weichteildiagnostik haben Darstellungsmodi (Harmonic imaging), 3D-Sonographie und Echo contrast imaging in der Routineanwendung einen festen Platz eingenommmen. Bei der sonographischen Untersuchung des Kehlkopfes mit hochauflösenden Ultraschallsonden wurden präoperativ im Rahmen eines Studienprotokolls Stimmbandbeweglichkeit und Darstellung der inneren Kehlkopfstrukturen ausgewertet. Studien mit der transkraniellen Dopplersonographie konnten zeigen, dass sich die Widerstandverhältnisse in der A. basilaris bei Lärmapplikation verändern. In einem Kollektiv mit Hörsturzpatienten konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem akuten Ereignis (Hörsturz), den Widerstandsindizes in der A. basilaris sowie dem Ausgang nach Therapie besteht. Eine derzeit noch laufende Untersuchung soll nach einer Langzeitbeobachtung der Patienten hier noch weitere Aufschlüsse ergeben. Zusammen mit dem Institut für Radiologische Diagnostik wurde das Programm HNORAD mit dem D-HTLM fähigen Autorensystem Dreamweaver 3.0 (Macromedia®) erstellt und ist unter www.HNORAD.de als interaktives Lernprogramm im Internet publiziert. Mehr als 100 klassische Krankheitsbilder wurden darin aufgenommen, ein Großteil davon mit repräsentativen Ultraschallbefunden. Ein entsprechender Evaluationsindex ermöglicht die Eigen- und Fremdevaluation diagnostischer Qualitäten der Benutzer und dient der Lernzielkontrolle. Darüber hinaus werden ständige Erweiterungen des Bildmaterials durchgeführt. In der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen hat die Arbeitsgruppe ein interdisziplinäres Projekt initiiert, welches unter dem Arbeitstitel „Untersuchungen der Speichelchemie und sonographischen Drüsenmorphologie bei Patientinnen mit Essstörungen und Adipositas“ die komplexen Interaktionen von hunger- und stoffwechselmodulierenden Hormonen (u.a. Ghrelin, Leptin) untersucht. Neben sonographischen Studien der Speicheldrüsenstruktur, werden auch psychosomatische Parameter mit den biochemischen Werten korreliert. Ein Ethikantrag für diese Untersuchungen wurde eingereicht und genehmigt. Ein weiteres wichtiges Projekt in Zusammenarbeit mit der Industrie war die Entwicklung eines neuen hochleistungsfähigen Endoskopes zur Anwendung in den Speicheldrüsenausführungsgängen. Mit einem Außendurchmesser von 1,1 mm und zwei integrierten Arbeitskanälen können Ohrspeicheldrüse und Unterkieferspeicheldrüse minimal-invasiv untersucht werden. Stenosen und Steinleiden werden ggf. direkt mit Fangkörbchen und Zangen therapiert. Der Einsatz des Prototyps wurde dokumentiert und die Publikation zu diesen Arbeiten ist bereits im Druck.
Die endoskopisch/mikroskopisch kontrollierte Operation der Nasennebenhöhlen stellt heutzutage die Standardmethode bei Entzündungen und kleineren Tumoren der Nasennebenhöhlen dar. Schwierigkeiten ergeben sich bei beiden Methoden in der Beurteilung der Stirnhöhlenschleimhaut. In Zusammenarbeit mit der Industrie wurde ein speziell für die Stirnhöhle dimensioniertes Endoskop konzipiert, welches bereits in der klinischen Routine eingesetzt wird. Durch die Verwendung eines integrierten Bohrsystems wird das Auffinden des Stirnhöhlenzuganges insbesondere bei Problempatienten deutlich erleichtert. Ein Prototyp des Bohrers ist in der klinischen Erprobung. Das Bohrsystem kann auch in eine Geradeaus-Optik integriert werden und wird in Kombination mit Roboter und Navigationssystem im Rahmen von ersten in vitro Untersuchungen getestet.
In einem weiteren Projekt wurden mit einem Radiofrequenzgenerator der Fa. Berchtold in vitro und in vivo Versuche an Schweinen durchgeführt. Benutzt wurden kontinuierlich perfundierte monopolare Nadelapplikatoren. Unter Variation der Zeit wurde die Ausdehnung von thermoinduzierten Nekrosen sonographisch und histologisch bestimmt.
Die sonographisch bestimmten größten Durchmesser der Nekrosezonen korrelieren in vitro mit den makroskopischen Messungen und der histologischen Begutachtung. Ferner konnte über die Zeit ein zuerst lineares, dann asymptotisches Ansteigen der Nekrosefläche nachgewiesen werden. Hierdurch wurde die Grundlage für einen in vivo Versuch am Hausschwein gelegt.
In einem weiteren Projekt erfolgen zeitgleich die Messungen von Gewebeveränderungen bei der interstiellen Thermotherapie in der Leber und in der Rückenmuskulatur sowie im Kopf-Hals-Bereich. Im Versuch zeigte sich eine ultraschallkontrollierte Anwendung der HFTT am Schwein in einer Sitzung am Hals in der Nähe der Schilddrüse, die auch beiderseits möglich ist. Ferner konnte perkutan und ultraschallkontrolliert die Zunge punktiert werden.
Ein weiteres Projekt untersuchte den Einfluß der PEG-Sondengröße auf den postoperativen Heilungsverlauf.

Hierfür wurden 38 Patienten mit einem HNO-Tumor nach zuvoriger Randomisierung mit einer PEG-Sonde (Freka® PEG Set Gastric, Fa. Fresenius, Bad Homburg) der Größe 9 oder 15 Charrière nach der Fadendurchzugsmethode versorgt und eventuelle lokale Wundreaktionen über durchschnittlich 9 postoperative Tage dokumentiert. Hierbei zeigte sich ein signifikant reduziertes Komplikationsrisiko bei Verwendung der dünneren Sonden, was eine Prozeßoptimierung in der Patientenversorgung ermöglichte.

Ultrasound and Endoscopy

The further developement of diagnostic ultrasound in connection with the search for practice-oriented indications is a central project of this research group. Based on previous results we focus on ultrasound contrast media kinetics with tumors of the salivary glands as well as increased neck lymph nodes. This is accomplished now with equipment integrated softwaretools and the use of new ultrasonic contrast media of the third generation. Thereby the millimeter-exact specification of blood vessel distribution is made possible. Ultrasound contrast agent is used to study angioarchitecture and circulation dynamics in tumors of the salivary gland. Comparatively the characterisation with nuclear spin tomography and the immune-histological processing takes place. Here the praoperative improvement of tumorimaging is examined. In the distinction of benign and malignant cervical lymph nodes the blood circulation behavior of the intraoperative results is compared. By medical graduate students a current digital salivary gland register with all tumors of the last ten years as well as all patients suffering from salivary gland stones was developed, which serves as basis for further studies.
A further project evaluates sonomorphological changes of lymph nodes during radio-chemotherapy. During sonographic investigation of the larynx vocal cord mobility and representation of the internal laryngeal structures were evaluated with high resolution ultrasound. Studies with transcranial dopplersonography showed that vessel resistance change during noise exposition. In a collective of patients with acute hearing loss it could be shown that there is a connection between the acute event (hearing loss) and resistance indices in the basilary artery. At present investigations are carried out to determine long term results. In close cooperation with the Department of Radiology the program HNORAD with the D-HTLM capable author system Dreamweaver 3,0 (Macromedia®) was prepared and is published under: www.HNORAD.de as a interactive teaching program in the internet. More than 100 classical sonographic and radiologic images were collected and are now accessible. In the diagnosis and treatment of diseases of the salivary glands the research group has initiated an interdisciplinary examining under the headline "Investigations of salivary gland chemistry and gland morphology in females suffering from eating disorders" with the focus to the complex interactions between hunger and modulating hormones (i.e. Ghrelin, Leptin). A further project in cooperation with industrial partners was the development of a new high flexible endoscope for salivary gland ducts. With an outside diameter of 1.1 mm and two integrated operating channels parotid and submandibular glands can be examined by minimal invasive procedure. The employment of the prototype was documented and our experience is currently in press for publication. The endoscopic/microscopically controlled operation of the paranasal sinuses represents nowadays the gold standard method of treatment concerning inflammatory or tumorous pathology of the paranasal sinuses. Difficulties in both methods are evaluation of the frontal sinus mucous membrane. In cooperation with industrial partners an endoscope constructed for the frontal sinus was tested which currently is used in the clinical routine. By the use of an integrated drill access to the frontal sinus entrance appears to be facilitated. The whole system is compatible with robotic navigation system.
With a radio frequency generator (HFTT), sponsored by the company Berchtold, in vitro and animal experimental studies were done. Under variable conditions the expansion of thermal induced necrosis was determined by histology. The sonographic largest diameters of the necrosis correlated in vitro with the macroscopic measurements and the histological investigations. Furthermore measurements of thermal tissue change during interstitial thermal therapy took place. Examinations included the liver, musculature of the back as well as in the head and neck area. Furthermore percutaneous ultrasound-controlled needle biopsy could be successfully performed.
A further project analyzed the influence of the tube diameter in percutaneous endoscopic gastrostomy on the post-operative outcoming. In 38 patients with ENT-cancer a PEG tube (Freka® PEG Set Gastric, Fresenius, Bad Homburg) of 9 and 15 Ch respectively was applied and local infection signs were documented during 9 days. A significant reduction of post-operative complications in the 9-Ch-group was shown and allowed the optimization of our internal standards for treatment.

Finanzierung / Funding

Wilhelm Sander Stiftung
PM/SM: 25.000 €

Industrie/Bayerische Forschungsstiftung
SM: 18.000 €

Firma Fresenius, Bad Homburg

PM/SM: 2002/2003: 85.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Zenk J, Bozzato A, Constantinidis J. Komplikationen bei Erkrankungen der Nasennebenhöhlen. In: Biesinger E, Iro H (2002) HNO Praxis Heute, Springer Verlag Berlin Heidelberg 22: 41-74

Bohlender J, Rauh M, Zenk J, Groschl M (2003) Differential distribution and expression of leptin and the functional leptin receptor in major salivary glands of humans. J Endocrinol 178: 217-23

Iro H, Zenk J (2003) Diagnostik und Therapie des Speichelsteinleidens. Dtsch Ärtzebl 100: A 556-562

Steinhart H, Zenk J, Sprang K, Bozzato A, Iro H.(2003) Contrast-enhanced color Doppler sonography of parotid gland tumors. Eur Arch Otorhinolaryngol 260: 344-8

2. Audiologie, Neurotologie, Neurophysiologie, Somnologie

Audiologie

Im Jahr 2003 konnte die Cochlear Implant-Versorgung ausgebaut und optimiert werden. Insbesondere gelang es, ein interdisziplinäres Netzwerk sowohl hinsichtlich der präoperativen Diagnostik und Patientenauswahl und Beratung, als auch bezüglich der operativen Betreuung und post-operativen Rehabilitation aufzubauen beziehungsweise auszuweiten. Gemeinsam mit der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie unter Leitung von Prof. Dr. Dr. U. Eysholdt konnte die Anzahl der Cochlear Implantate von 12 (im Jahr 2002) auf 20 (im Jahr 2003) erhöht werden. Zur Gewährleistung einer optimalen post-operativen Betreuung wurde die sogenannte Nürnberg-Erlanger Cochlear Implant Kooperation (NECIKO) ausgebaut, bei der implantierte Kinder auch in der Schule für Gehörlose und Schwerhörige in Nürnberg engmaschig und interdisziplinär betreut werden. Eine weitere Ausweitung der Patientenzahl ist in den folgenden Jahren geplant. Im Oktober 2003 fand in der HNO-Klinik Erlangen die Jahrestagung des Bayrischen Cochlear Implant Verbandes (BayCIV) statt, bei der in Form von Workshops Themen rund um das CI besprochen wurden.

Neurotologie

Im Bereich Neurotologie stand im Jahre 2002 die komplette Neuausstattung des Vestibularis-Labors im Vordergrund. Hierbei wurde die apparative und bauliche Modernisierung des Labors nach den Empfehlungen der ADANO vorgenommen und in Folge die Etablierung der Videookulographie (VOG) zur Computernystagmographie in der klinischen Routine erreicht. Lasertargetprojektor, Dreh-/ Pendelstuhlsystem und statische Posturographie konnten erfolgreich in den Routineablauf integriert werden.
2003 ergaben sich nach Etablierung dieser Neuausstattung mehrere Ansätze zur Forschungstätigkeit im Bereich Neurotologie, basierend auf der statistischen Erfassung aller untersuchten Patienten mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen der letzten Jahrzehnte (große Patientenzahlen, ca. 1000 Untersuchungen pro Jahr). In Zusammenarbeit mit den anderen Arbeitsgruppen (Audiologie, Neurophysiologie und Sonographie) werden eine Reihe von Projekten bearbeitet, wie z.B. die Diagnostik und Verlauf typischer vestibulärer Krankheitsbilder sowie seltener Einzelfälle und deren Therapiemöglichkeiten, das Verfahren zur dynamischen Posturographie bzw. Cranio-Corpographie, die Korrelation vestibulärer Störungen mit anderen Erkrankungen oder evtl. genetischer Veranlagungen oder die Auswirkungen verschiedener konservativer Therapieverfahren. Diese Ansätze sollen in den folgenden Jahren weitergeführt, ergänzt und erweitert werden. Außerdem sollen im Rahmen eines Großgeräteantrags für eine dynamische, computerisierte Posturographie außer der verbesserten Diagnostik vestibulärer Störungen auch Therapieansätze mittels vestibulären Biofeedback-Trainings in Koordination mit Physiotherapie erarbeitet werden.

Neurophysiologie

Im neurophysiologischen Labor liegt der Schwerpunkt auf der Funktionsdiagnostik der im HNO-Fachgebiet relevanten Hirnnerven. Im Rahmen der klinischen Routine werden hier Patienten mit Lähmungen z.B. im Bereich der Kehlkopf- oder der Gesichtsnerven untersucht und Erkenntnisse für Diagnose, Prognose und Therapiemöglichkeiten gewonnen. Zusätzlich wird bei verschiedenen operativen Eingriffen (Mittelohrchirurgie, Parotischirurgie, Schädelbasischirurgie) neben der präoperativen Diagnostik ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring möglicherweise gefährdeter Nerven vorgenommen. Durch retrospektive Evaluation der prä- und intraoperativ gewonnenen neurophysiologischen Befunde sowie durch eine geplante prospektive Studie können eventuell Risikofaktoren für postoperativ auftretende Nervenlähmungen erkannt werden. Durch die langfristige Nachuntersuchung von in unserer Klinik operierten Patienten mit Vestibularisschwannom werden wichtige Informationen über den postoperativen Verlauf bezüglich einer eventuell aufgetretenen Fazialisparese sowie über eine mögliche Rezidivneigung dieser gutartigen Tumoren gewonnen. Zur Behandlung von Dyskinesien im Fazialisbereich, welche zum Beispiel als Folgezustand einer Fazialislähmung auftreten können sowie zur Behandlung anderer geeigneter Krankheitsbilder (z.B. Dystonien, Frey'sches Syndrom, Dysphagien) wird Botulinumtoxin A eingesetzt. Weitere Indikationsgebiete wie zum Beispiel die Therapie von Speicheldrüsenfisteln werden im Rahmen von klinischen Studien untersucht. Diagnostik und Therapie von Riech- und Schmeckstörungen sind ein wichtiger Arbeitsbereich im neurophysiologischen Labor. Unterschiedliche Formen der subjektiven Riech- und Schmecktestung werden ebenso evaluiert wie neue Therapieansätze zur Behandlung von Riechstörungen. Dies erfolgt in Kooperation mit Prof. Dr. T. Hummel von der HNO-Klinik der Universität Dresden.
In Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen Universitätsklinik Erlangen (Arbeitsgruppe Psychophysiologie/Sensorik) werden demnächst erste Untersuchungen zur Evaluation eines neu entwickelten objektiven Gustometers beginnen. Insbesondere bei Patienten mit einseitigen Schmeckstörungen, z.B. nach Fazialisläsionen oder Mittelohraffektionen, sind interessante Ergebnisse zu erhoffen.
Eine weitere Studie in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Erlangen überprüft die Wertigkeit sensorisch evozierter Potentiale im Zungenbereich, gerade bei Patienten mit gleichzeitig vorliegenden Schmeck- und Gefühlsstörungen im Zungenbereich.

Schlaflabor / Somnologie

Neben der Diagnostik schlafbezogener Atmungstörungen (u.a. des obstruktiven Schlafapnoesyndroms OSAS und der primären Rhonchopathie) erfolgt im Schlaflabor eine individuelle Beratung und Therapieeinstellung, insbesondere Anpassung von nasalen CPAP Beatmungsmasken bei OSAS oder operative Verfahren bei primärem Schnarchen. Nach Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe kann die Ursache für entzünd-

liche Veränderungen der Nasenschleimhaut teilweise auf die CPAP-Therapie zurückgeführt werden. Deshalb wird in weiteren Untersuchungen Sekret aus der Nase jeweils vor und nach CPAP-Beatmung gewonnen und auf Entzündungswerte (u.a. ECP, Histamin und Tryptase) untersucht. Desweiteren wird ein Vergleich zwischen den postoperativen Ergebnissen einer Palatorrhaphie und anderer Velumchirurgie (wie die Uvulapalatopharyngoplastik) angestellt. Ein weiteres Projekt umfasst die polysomnographische Auswertung von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndrom, die sich einer bimaxillären Umstellungsosteotomie als einer operativen Alternative zur CPAP-Maske in der Kieferchirurgie unterzogen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen postoperativ einen Rückgang des Apnoe-Hypopnoe-Index auf Normalwerte.

Audiology, Neurotology, Neurophysiology, Somnology

Audiology

In 2003 the interdisciplinary network for Cochlear Implantation was optimized according to pre-operative diagnostics, selection of patients, counselling and post-operative rehabilitation. Together with the department of phoniatry and pedaudiology (head: Prof. Dr. Dr. U. Eysholdt) the number of cochlear implantations was increased from 12 (2002) to 20 (2003) and will be even increased in the following years. With the center for hearing impaired patients, Nuremberg, the so called Nuremberg-Erlangen-Cochlear Implant-Cooperation (NECIKO) was built up. The annual meeting of the Bavarian Cochlear Implant Association and workshops for patients as well as interested persons were organized in Erlangen.

Neurotology

In 2002, the new equipment of the vestibular laboratory was most important to our neurotological research group. The establishment of videooculography for computernystagmography in clinical routine was successful and completed by optokinetic and rotational examination as well as static posturography.
After the establishment of the new equipment, many possibilities of neurotological research arose in 2003, based on past decade's patient data with vertigo and disequilibrium. In cooperation with other research groups in our clinic (audiology, neurophysiology and sonography) the following projects are in progress: diagnosis, therapy concepts and outcome of common and rare disorders of the vestibular system, dynamic posturography / craniocorpography, correlation of vestibular disorders with other diseases or genetic disposition.
In addition, we intend to establish computerized dynamic posturography to improve vestibular diagnosis and develop new therapeutic concepts of vestibular training.

Neurophysiology

The neurophysiology and electromyography (EMG) laboratory focuses on functional diagnostics of cranial nerves involved in ENT procedures. Routinely patients with pareses of laryngeal or facial nerves are examined and informations concerning prognosis and therapy is gained. Preoperative neurophysiologic examinations and intraoperative neuromonitoring of cranial nerves is performed during operative procedures, for example middle ear surgery, parotid gland surgery and skull base surgery. By retrospective evaluation of the gained data as well as by a planned prospective study risk factors for postoperative facial paralysis can be identified. The long-term postoperative control of patients who have had surgery for vestibular schwannoma delivers valuable data about the postoperative course especially concerning facial paralysis or possible tumor recurrence. Botulinumtoxin A is used for the treatment of postoperative facial dyskinesia, Frey's syndrome or dysphagie as well as in clinical studies for evaluating new applications such as parotid fistulas. Diagnostics and therapy of smell and taste disorders are also one of the main topics in the EMG laboratory. Different types of subjective smell and taste tests as well as new therapeutic concepts for the treatment of smell disorders are examined (in cooperation with Prof. Dr. T. Hummel, ENT department, University of Dresden). The clinical evaluation of a recently developed objective gustometer in cooperation with the Psychiatry department of the University of Erlangen is another project which will provide interesting results especially in patients with unilateral taste disorders for example after middle ear affections of facial paralysis. Together with the Department of the Neurology the prevalence of sensory evoked potentials in healthy people and in patients with concurrent taste and sense disorders on the tongue will be examined.

Laboratory for sleep disorders / Somnology

The projects are focussed on the evaluation and research for alternative options in the therapy of sleep related disorders. Clinically based on side effects of nCPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome going along with nasal hypersecretion, and scientifically based on the findings in our research group showing inflammatory histological changes in the mucosa, inflammatory parameters like ECP, histamine and tryptase are investigated by collecting nasal secretion before and during CPAP therapy. In some cases of non-compliance in nCPAP-Therapy alternative options have to be assessed. In cooperation with the Department of Oral & Maxillofacial Surgery the polysomnographic changes are evaluated and show a significant decrease in the RDI to normal values. Aditionally, postoperative results between different surgical treatments like palatorrhaphy and uvulopalatopharyngoplasty are compared.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Steinhart H, Triebswetter F, Wolf S, Gress H, Bohlender J, Iro H (2003) Growth of sporadic vestibular schwannomas correlates with Ki-67 proliferation index. Laryngorhinootologie 82: 318-21

Steinhart H, Wigand ME, Fahlbusch R, Triebswetter F, Gress H, Iro H (2003) Facial nerve schwannoma in the inner auditory canal and geniculate ganglion. HNO 51: 640-5

3. Computerassistierte Chirurgie / Robotik

Der Forschungsbereich „Computerassistierte Chirurgie / Robotik" wurde Anfang 2002 an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke neu eingerichtet. Ein Schwerpunkt der Forschungstätigkeit stellt die Neuentwicklung eines aktiven Robotersystems für die vollautomatisierte Schädelbasischirurgie dar. In Kooperation mit zahlreichen Partnern aus der Universität Erlangen-Nürnberg und der Industrie werden alle Hard- und Softwarekomponenten des Systems erarbeitet. Hierzu gehört einerseits die Entwicklung geeigneter Endoskope und Instrumente, die in der minimal-invasiven robotischen Chirurgie eingesetzt werden können. Andererseits sollen operative Eingriffe mit Hilfe entsprechender Computerprogramme vollständig virtuell plan- und vollautomatisiert durchführbar sein. Eine bedienungsfreundliche Software soll darüber hinaus auch die Bearbeitung komplexer Fräsvolumina ermöglichen. Weltweit ist es der Arbeitsgruppe erstmalig gelungen, die Vorderwand der Keilbeinhöhle an einem anatomischen Präparat vollautomatisiert durch einen Roboter zu eröffnen. Die ersten Ergebnisse wurden auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt und publiziert. Ziel ist es letztlich, diese innovative Technologie auch am Patienten einzusetzen. Dazu sind zahlreiche Weiterentwicklungen sowohl bezüglich der Hardware als auch der Software notwendig. Beispielhaft seien hier die Integration von intraoperativer Rereferenzierung, der Kraftmomentensensorik und eines externen redundanten Navigationssystems zur Erhöhung der intraoperativen Sicherheit genannt. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe stellt die intraoperative Navigation bei chirurgischen Eingriffen an der vorderen und lateralen Schädelbasis dar. Mit Hilfe des seit 2002 zur Verfügung stehenden Navigationssystems „Vector Vision 2" (Fa. BrainLAB) und des Operationsmikroskops „NC 4" (Fa. Zeiss) werden routinemäßige, aber auch Operationen mit komplexen Zugangswegen regelmäßig durchgeführt. In klinischen Studien werden dabei sowohl die Anwendbarkeit des Systems für verschiedene Indikationen als auch die intraoperative Genauigkeit in unterschiedlichen anatomischen Regionen untersucht.
Darüber hinaus entwickelt die Arbeitsgruppe in Kooperation mit der Industrie ein eigenes Navigationssystem („CAPPA", Fa. CAS-Innovations AG), was durch seine neuartige Technologie Fehlerquellen bisher verfügbarer Systeme minimiert. In derzeitigen Untersuchungen wird geprüft, ob die eingesetzte automatische Registrierung eine höhere intraoperative Genauigkeit bietet als die Oberflächenregistrierung mit Laserabtastung der Gesichtskonturen. Ferner soll evaluiert werden, ob die Positionierung des DRF (Dynamic Reference Frame) an einem Oberkieferabdruck des Patienten weniger störanfällig gegenüber Dislokationen ist und damit die Systemgenauigkeit im Verlauf operativer Eingriffe weniger beeinflusst wird. Darüber hinaus ließen sich die Einsatzmöglichkeiten der Navigation erweitern, da sich der DRF außerhalb der üblichen Zugangswege befindet. Dabei soll das Navigationssystem „CAPPA" sowohl im Rahmen der vollautomatisierten robotischen Chirurgie als auch bei routinemäßigen Eingriffen an der vorderen und lateralen Schädelbasis eingesetzt werden.

Computer assisted surgery / Robotics

The field of research „Computer assisted surgery / Robotics" has been newly established at the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery at the beginning of 2002. The research work focuses on the development of an active robotic system for fully automated skull base surgery. In cooperation with numerous partners from the University of Erlangen-Nuremberg and the industry all hardware and software components are being addressed. This includes on the one hand the development of adequate endoscopes and instruments suitable for minimal invasive robotic surgery. On the other hand virtual planning and actual performance of operative procedures should be enabled using an appropriate computer software. Furthermore a user friendly interface should support the processing of complex anatomical structures.
Worldwide for the first time the study group performed a fully automated robotic perforation of sphenoid sinus` anterior wall in a cadaver specimen. The first results have been presented on several national and international meetings and have been published. This innovative technology is being designed to be applied in patients in the near future. Numerous further software and hardware developments are necessary to reach this goal. The implementation of intraoperative re-referencing, force torque sensors and an external redundant navigation system mark oncoming milestones in this respect.
Intraoperative navigation in frontal and lateral skull base surgery represents an additional focus point of the resarch group. Since 2002 the navigation system "Vector Vision 2" (BrainLAB, Inc.) and the surgical microscope "NC 4" (Zeiss, Inc.) are available. Both routine and complex operative procedures are performed on a daily basis. Applicability and intraoperative accuracy in different anatomical regions are being evaluated in clinical studies.
In order to reduce the limitations and possible failures of conventional navigation systems the study group designed its own navigation system ("CAPPA", CAS-Innovations, Inc.) using novel technological features. Current studies investigate the accuracy of an integrated automated registration compared to conventional laser registration of facial contours. Furthermore the advantages of the dynamic reference

frame attached to an upper dental cast are evaluated in terms of possible displacements and influences on system accuracy during operative procedures. A dynamic reference frame outside of standard surgical approaches might extend the number of indications using intraoperative navigation. In this respect the "CAPPA" navigation system is planned to be used both in fully automated robotic surgery and routine frontal and lateral skull base procedures.

Finanzierung / Funding

Bayern Innovativ und Medical Intelligence GmbH, "Entwicklung eines HNO-Roboters für die Nasennebenhöhlenchirurgie"
PM/SM: 2002/2003: 110.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wurm J, Steinhart H, Bumm K, Nimsky C, Iro H (2003) A novel robot system for fully automated paranasal sinus surgery. CARS Proceedings 633-638

4. Plastische Chirurgie

Ein Schwerpunkt des klinischen Forschungsbereichs „Plastische Chirurgie" stellt die plastisch-ästhetische und plastisch-rekonstruktive Chirurgie von Fehlformen der Nase und der Ohrmuschel dar. Dazu zählen sowohl Korrekturen von angeborenen und posttraumatisch erworbenen Deformitäten des knorpeligen und knöchernen Nasengerüsts als auch Korrekturen von einfachen abstehenden Ohrmuscheln bis hin zu schwierigen Rekonstruktionen komplexer Missbildungssyndrome. In einem weiteren Schwerpunkt befasst sich die Projektgruppe mit der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie von Gewebedefekten nach Tumoroperationen im Kopf-Halsgebiet. Neben Eingriffen an der äußeren Nase und Ohrmuschel fallen vor allem auch Rekonstruktionen der Schluckstraße, der oberen Luftwege und der Halsweichteile in diesen Bereich.
Gegenstand der derzeitigen Forschungstätigkeit sind Untersuchungen zur Biokompatibilität, unerwünschten Wirkungen, der Lebensdauer und Langzeitergebnisse eingesetzter Fremdmaterialien. Im Bereich der plastisch-ästhetischen und plastisch-rekonstruktiven Nasenchirurgie werden o.g. Kriterien bei der Verwendung homologer, azellulärer Spenderhaut beurteilt. Die zur Rekonstruktion komplexer Ohrmuschelmissbildungen eingesetzten porösen Polyethylenimplantate werden in diesem Zusammenhang insbesondere auf deren Gewebeverträglichkeit und der Häufigkeit postoperativer Wundheilungsstörungen hin überprüft. Gegenstand einer weiteren klinischen Studie ist der Vergleich von herkömmlichen Nahtmaterialien zur Ohrmuschelanlegeplastik mit neueren Materialien aus Polytetrafluorehtylen (Gore-Tex™). Von besonderem Interesse sind die Inzidenz postoperativer Fadenfisteln sowie die Haltbarkeit und Zuverlässigkeit des Nahtmaterials zur Sicherung des gewünschten operativen Ergebnisses.

Plastic Surgery

Plastic-aesthetic and plastic-reconstructive surgery of deformities both of the nose and the auricle marks one focus in the field of research in Plastic Surgery. Operative procedures in congenital and posttraumatic acquired deformities of the bony and cartilaginous nasal framework as well as procedures in common apostatic auricles and difficult reconstructions of complex malformations are performed. Reconstructions of tissue defects after major tumor operations in the head and neck represents another focus. These procedures concern the nose and the auricle and particularly reconstructions of the digestive tract, the upper airways and soft tissues in the head and neck area.
Investigations concerning biocompatibility, unwanted side affects, durability and long-term outcome of implanted foreign materials are subject of current investigations. Taking these criteria into account the use of acellular homologous skin grafts in plastic-aesthetic and plastic-reconstructive surgery of the nose are being evaluated. Furthermore compatibility and the incidence of postoperative complications in reconstructions of complex auricular malformations using porous polyethylene implants are reviewed. Another clinical study compares conventional suture materials in otoplasty to newer materials made from polytetrafluorethylene (Gore-Tex™). The incidence of postoperative fistulas as well as durability and reliability of inserted suture materials to achieve the desired operative outcome are of particular interest.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Constantinidis J, Akbarian A, Steinhart H, Iro H, Mautes A (2003) Effects of immediate and delayed facial-facial nerve suture on rat facial muscle. Acta Otolaryngol 123: 998-1003

Constantinidis J, Steinhart H, Zenk J, Gassner H, Iro H (2003) Combined surgical lipectomy and liposuction in the treatment of benign symmetrical lipomatosis of the head and neck. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 37: 90-6

Constantinidis J, Steinhart H, Zenk J, Bohlender J, Iro H (2003) Surgical therapy of Madelung's disease in the head and neck area. HNO 51: 216-20

5. Molekulare Medizin

Ein wesentlicher Schwerpunkt der Forschung im Labor für molekulare Medizin ist die Suche nach spezifischen Tumormarkern bei Plattenepithelkarzinomen und Speicheldrüsentumoren im Kopf-Hals-Bereich. Mittels der SELDI-TOF-Massenspektrometrie (Protein array) werden komplexe Proteingemische aus Serum und Speichelproben von Patienten und Kontrollkollektiven auf Proteinbiochips separiert. Anhand der ersten Kollektive konnten bereits mögliche Markerproteine gefunden werden. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie der Universität werden diese identifiziert und verifiziert.
In einem weiteren Schwerpunkt wird das Antigenmuster verschiedener Tumore des Kopf-Hals-Bereiches, respektive Lungenkarzinomen in Zusammenarbeit mit dem Institut für

Humangenetik der Universität des Saarlandes, mit Hilfe des SEREX-Verfahrens untersucht. Mit dieser Methode ist es möglich, Antikörper im Serum des Patienten gegen rekombinant-exprimierte Tumorproteine nachzuweisen. In Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen und Cholesteatomen wurden potentielle Tumorantigene gefunden. In nachfolgenden Expressionstudien werden die Antigene hinsichtlich ihrer Eignung für Immuntherapien gegen den Tumor charakterisiert.
In einem dritten Teilprojekt werden Genexpressions-Studien beim Plattenepithelkarzinom mittels DNA-Microarrays durchgeführt. Dabei konnten Aberrationen auf dem langen Arm von Chromosom 3 identifiziert werden. Nach Auswertung zeigen sich sowohl in Lungenkarzinomen als auch im Plattenepithelkarzinom zwei identische Gene überexprimiert. Drei weitere Gene mit deutlich niedrigerer Expressionsrate im Vergleich zu Normalgewebe konnten eindeutig identifiziert werden und sollen im weiteren genauer charakterisiert werden.
In einem vierten Teilprojekt sollen die Bestandteile der extrazellulären Matrix von Speicheldrüsen und ihren Tumoren identifiziert werden. Insbesondere spielt die Familie der Laminine eine wesentlich Rolle bei der Adhäsion und Migration von Tumorzellen. Anhand der Zusammensetzung der Basalmembranen sollen Inhibitoren der Adhäsion von Tumorzellen identifiziert werden. In einem fünften Teilprojekt in Zusammenarbeit mit der Strahlenklinik Erlangen wurden Untersuchungen der DNA-Reparaturkapazität durchgeführt. Patienten mit Mehrfachkarzinomerkrankungen wurden bezüglich ihrer DNA-Reparaturkapazität mittels Comet Assay an peripheren Lymphozyten untersucht. Im Kollektiv der Tumorpatienten zeigten sich dabei signifikant verminderte DNA-Reparaturkapazitätswerte im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv.

Molecular medicine

Main focus of the Laboratory for molecular medicine is identifying specific tumor marker proteins in head and neck squamous cell carcinomas and salivary gland tumors. By applying straight forward and high throughput techniques, such as protein arrays (Ciphergen Inc.), we are able to screen simultaneously high quantities of body fluids and cell lysates and obtain characteristic expression profiles. First results indicate the existence of several possible marker proteins that differentiate between cancerous and normal. Another core project focusses on the identification of potential immunogenic markers in tumors by using SEREX technology. In squamous cell carcinomas, adenocarcinomas and cholesteatomas we found some abundantly expressed tumor antigens. Further studies to validate these markers are undertaken. A third project aims to identify gene expression profiles in squamous cell carcinomas. Preliminary studies identified aberrations harbored on chromosome 3q. First results show promising correlation between lung and head & neck squamous cell carinoma. Two identical genes were overexpressed, whereas three genes were suppressed in both compared to normals. Further studies are to evaluate these data are in progress. A fourth project is aimed at analyzing the extracellular matrix of salivary gland tumors. Protein associated with the laminine family are investigated to evaluate their role in local recurrences by identifying adhesion inhibitor molecules. A fifth project has worked on investigating DNA-repair capacity in cells from patients suffering from multiple cancers. This was done by using "comet-assays" in collaboration with the Department for Radiotherapy at the University. We have observed a marked reduction in general DNA-repair in these patients.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Maurizio Chiriva-Internati, Ph.D., Texas-Tech University Health Sciences Center, Department of Microbiology and Immunology, Lubbock, Texas, USA

Prof. Dr. Fabio Grizzi, Ph.D., Scientific Direction, Istituto Clinico Humanitas, Universtiy of Milan, Milan, Italien

Prof. Dr. John Shaughnessy, Ph.D., Myeloma Institute for Research and Therapy, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA

Finanzierung / Funding

Marohn Stiftung, FKZ: BU/2002
PM/SM: 2002/2003: 44.000 €

ELAN Fonds, FKZ: HN-BUMM
PM/SM: 2002/2003: 25.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bumm K, Zheng M, Bailey C, Zhan F, Chiriva-Internati M, Eddlemon P, Terry J, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr (2002) CGO: utilizing and integrating gene expression microarray data in clinical research and data management. Bioinformatics 18: 327-8

Chiriva-Internati M, Wang Z, Salati E, Bumm K, Barlogie B, Lim SH (2002) Sperm protein 17 (Sp17) is a suitable target for immunotherapy of multiple myeloma. Blood 100: 961-5

Chiriva-Internati M, Grizzi F, Franceschini B, Hermonat PL, Bright RK, Bumm K, Dioguardi N, Kast WM (2003) Is sperm protein 17 a useful target for tumor immunotherapy? Blood 102: 2308-9

Muller-Vogt US, Maurer JE, Grabenbauer GG, Distel LV, Iro H, Steinhart H (2003) Altered DNA repair capacity in young patients suffering from multiple cancers. Int J Mol Med 11: 669-74

Zhan F, Tian E, Bumm K, Smith R, Barlogie B, Shaughnessy J Jr (2003) Gene expression profiling of human plasma cell differentiation and classification of multiple myeloma based on similarities to distinct stages of late-stage B-cell development. Blood 101: 1128-40

6. Allergologie / Klinische Immunologie und Rhinologie

Allergische Erkrankungen sind ein häufiges HNO-ärztliches Krankheitsbild. Es werden alle diagnostischen Verfahren und neuesten Therapeutika angewendet, sowie in prospektiv Kurzzeit- versus Langzeit- Immuntherapien verglichen.
Eine Sonderform der Polyposis nasi ist die Aspirinintoleranz, die mit Rhinitis, Sinusitis, Polyposis nasi und Asthma vergesellschaftet ist. Dies ist ein häufig vorkommendes und rezidivfreudiges Krankheitsbild. Neben der endonasalen Nasennebenhöhlenoperation ist unter Einschluss der serologischen Eicosanoid-Stoffwechselbestimmung (AIT) die adaptive Deaktivierung mit Aspirin ein etabliertes Behandlungs-

verfahren. Die diagnostische und therapeutische Wertigkeit des AIT und der adaptiven Desaktivierung werden retrospektiv erhoben, sowie als alternatives Verfahren prospektive Untersuchungen zur nasalen Provokation und Desaktivierung mit ASS durchgeführt. Unter ASS-Einnahme wird der Einfluss auch auf Typ 1 Allergien untersucht. Es wird ebenfalls untersucht, ob es bei dem akuten Tinnitus zu einer Eicosanoid-Dysbalance kommt.
Die Polyposis nasi als Erkrankung der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen ist charakterisiert durch eine eosinophile Entzündungsreaktion. Orale Steroide und Antibiotika werden häufig in der Behandlung der Polyposis nasi eingesetzt, ohne dass die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge aufgeklärt sind. Möglicherweise spielen bakterielle Superantigene eine Rolle. Die Wirkung von oralen Steroiden oder Doxycyclin wird prospektiv bei Patienten mit chronisch polypöser Pansinusitis anhand von klinischen Parametern und biologischen Markern (IL-5, IL-5 receptor alpha, ECP, TGFβ1, IgE and specific IgE) untersucht. Der weitere Schwerpunkt liegt in der prospektiven Prüfung der Effizienz oraler Steroide als postoperative Behandlung bei eosinophiler polypöser Pansinusitis.

Allergology

Allergies are very common in ENT patients. We have all current diagnostic possibilities and use of the most recent therapeutical options and currently compare short and long term immunotherapy prospectively.
Aspirin intolerance is a special form of nasal polyposis, associated with rhinitis, sinusitis and asthma, often seen and with a high percentage of recurrences. The therapeutical options are the endoscopic sinus surgery and the adaptive desactivation to aspirin including serologic testing of eicosanoid pathway products (aspirin intolerance test, AIT). The diagnostic and therapeutical value of aspirin desactivation and AIT is evaluated pro- and retrospectively. In addition provocation and treatment by nasal application of aspirin is evaluated, as well as the influence of aspirin on type 1 allergies. We are also investigating, if there is a eicosanoid dysbalance in patients with acute tinnitus.
Nasal polyposis is a disease of the mucous membranes of the nose and paranasal sinuses characterized by eosinophilic infiltration. Oral Corticosteroids (OCS) and antibiotics are commonly used in treatment, however investigations on the pathophysiological background are remarkably insufficient. Recent evidence suggest that bacterial superantigens might play an important role in the pathogenesis of nasal polyposis. At present a double-blind randomized placebo-controlled trial on clinical and biological effects of oral corticosteroids or doxycycline in patients with nasal polyposis focuses on the treatment of conservatively treated patients with polyposis, looking at clinical and biological markers (IL-5, IL-5 receptor alpha, ECP, TGFβ1, IgE and specific IgE). A further project points to efficacy of OCS as a postoperative treatment in patients with eosinophilic polypous sinusitis.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Claus Bachert MD, PhD, Dept. of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, Ghent, Belgien

Prof. F.-T. Liu, MD PhD, University of California Davis, Sacramento, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Mayr SI, Zuberi RI, Zhang M, de Sousa-Hitzler J, Ngo K, Kuwabara Y, Yu L, Fung-Leung WP and Liu FT (2002) IgE-dependent mast cell activation potentiates airway responses in murine asthma models. J Immunol 169: 2061-8

Mayr SI, Zuberi RI and Liu FT (2003) Role of immunoglobulin E and mast cells in murine models of asthma. Braz J Med Biol Res 36: 821-7

7. Magnetisches Drug Targeting

Der Wunsch, erkrankte Körperkompartimente gezielt und vollständig zu therapieren, ohne dabei das Chemotherapeutikum im restlichen, gesunden Organismus zu verteilen, kann mit den systemischen Applikationswegen bisher nicht ausreichend verwirklicht werden. In den letzten 20 Jahren entwickelten sich verschiedene regionale und zielgerichtete Arzneimittel-Applikationen, um gesunde Zellen vor erhöhter Exposition zu schützen und eine höhere Wirkstoffkonzentration im Tumor zu erreichen. Magnetisches Drug Targeting ist eine Möglichkeit der zielgerichteten, lokoregionären Tumortherapie. Hierbei werden Ferrofluide (= kolloidale Lösung magnetischer Nanopartikel), an welche Zytostatika reversibel gebunden werden, intravasal appliziert und unter Einwirkung eines externen magnetischen Feldes in einem bestimmten Körperkompartiment angereichert. Ferrofluide dienen als Transportvehikel, um die gebundenen Chemotherapeutika über den Blutweg im gewünschten Zielgebiet zu konzentrieren, wenn über diesem ein entsprechendes Magnetfeld fokussiert wird. Im Forschungslabor „Magnetisches Drug Targeting" wird in tierexperimentellen Studien versucht, die Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Studie mit diesem neuen Therapiemodell zu schaffen.

Magnetic Drug Targeting

The locoregional treatment of tumors with chemotherapeutic agents is a current challenge in oncology. In the last 20 years different regional and targeted drug delivery systems developed, in order to protect healthy cells against increased exposition and to achieve a higher active substance concentration in the tumor. Magnetic Drug Targeting is a possibility of a locoregional tumor therapy. Ferrofluids (= colloidal dispersion of magnetic nanoparticles), at which cytostatic drugs are reversible bound and given intraarterially can be enriched under effect of an external magnetic field in certain body compartments. These ferrofluids are used as carriers, in order to concentrate the bound chemotherapeutic

agents via the respective blood supply in the desired target area (i.e. tumor), focused by an external magnetic field. The research group "Magnetic Drug Targeting" is performing animal experimental studies to create the conditions for the execution of a clinical study with this new therapy model.

Finanzierung / Funding

DFG,SPP 1104, AL 552/2-1, AL552/2-2, PA 178/29-1, ELAN (AZ 03.05.24.1)
PM/SM: 2002: 30.590 € 2003: 99.800 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Alexiou C, Schmidt A, Hulin P, Klein R, Bergemann C, Arnold W (2002) Magnetic drug targeting: Biodistribution and dependency on magnetic field strength in vitro. JMMM 252: 363-366

Alexiou C, Schmid R, Jurgons R, Bergemann C, Arnold W, Parak FG (2002) Targeted tumor therapy with Magnetic Drug Targeting: Therapeutic efficacy of ferrofluid bound mitoxantrone: In:Odenbach S(Eds.) Ferrofluids-Magnetically controllable fluids and their Applications. Berlin (Springer) 233-254

Alexiou Ch, Jurgons R, Schmid R, Bergemann C, Henke J, Erhardt W, Huenges E, Parak F (2003) Magnetic Drug Targeting-Biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment. J Drug Target 11: 139-149

7. Tumordokumentation

Die an der Klinik seit langem etablierte Spezialdokumentation für Kopf-Hals-Tumoren, die die Basisdokumentation des Tumorzentrums ergänzt, wurde im Berichtszeitraum weiter aktualisiert. Gegenstand der statistisch-wissenschaftlichen Auswertung, die in Kooperation mit dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie und dem Tumorzentrum durchgeführt wird, ist die Ermittlung und Quantifizierung von Prognose- und Risikofaktoren vor allem unter dem Aspekt minimal-invasiver Operationsverfahren und multimodaler Therapieansätze. In die Auswertung fließen auch Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen ein.

Tumor documentation

The ENT-Department of Erlangen has a highly established and reknown documentation system of tumors of the head and neck, which was further updated. The main interests of the statistical research, which is performed in cooperation with the Institute of medical biometrics and epidemiology and the cancer center, is the evaluation and quantification of the prognosis and risk factors with a special focus on minimal-invasive surgical techniques and multimodal therapeutical approaches. Molecular genetic results are included in the statistical evaluation.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wendt HG, Iro H, Waldfahrer F: Tumoren im Kopf- und Hals-Bereich. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C: Die Onkologie. Berlin, Springer 2003, Band 2: 1417-1452

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds
PM/SM: 15.000 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 74.590 € 2003: 164.800 €

Andere Drittmittel

2002/2003: 195.000 €

Berufungen / Appointments

Priv.-Doz. Dr. med. Joannis Constantinidis: 01.10.2002, Assistant Professor, HNO-Klinik der Aristoteles Universität in Thessaloniki, Griechenland

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. Joannis Constantinidis, 02.05.2002

Facharztausbildungen

Dr. med. Günther Blatterspiel, 2002

Dr. med. Sabine Schagerl, 2002

Dr. med. Basel Al-Kadah, 2003

Dr. med. Michael Koch, 2003

Dr. med. Thomas Stania, 2003

Dr. med. Florian Triebswetter, 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Bogeschdorfer, Felix Dr. med.: Untersuchungen zum Eikosanoidstoffwechsel bei Patienten mit zystischer Fibrose, 2002

Gottwald, Frank Dr. med.: Hochenergetisch gepulster Ultraschall (HEPUS) Untersuchungen am VX-2-Tumormodell des Kaninchens, 2002

Luppertz, Armin Dr. med. dent.: Hypopharynxkarzinome - Kombinationstherapie und alleinige Radiotherapie, 2002

Montén, Ulrika Dr. med. dent.: Langzeitergebnisse nach extrakorporaler piezoelektrischer Stoßwellenlithotripsie (ESWL) von Speichelsteinen der Glandula submandibularis, 2002

Schenke, Maria Dr. med.: Ultraschalldiagnostik zervikaler Lymphknoten: Konzept und Ergebnisse einer histopathologischen Überprüfung sonographischer Dignitätskriterien - eine prospektive Auswertung, 2002

Wällisch, Cornelia Dr. med. dent.: Ergebnisse endonasaler, endoskopischer Siebbein - Total-Operationen - eine Katamnese von 208 Patienten der Jahre 1986 bis 1991, 2002

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

Prof. Dr. med. 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 in der Onkologie" der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
Mitherausgeber: HNO-Praxis heute
Mitherausgeber: HNO
Mitglied des Beirates: Der Onkologe
Mitglied des Beirates: Onkologie

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

2. Internationaler Operationskurs, Plastisch-rekonstruktive und ästhetische Nasen- und Ohrmuschelchirurgie, Blepharoplastik und Face Lift: 09.-11.10.2002

A- u. B-scan Sonographie –Refresherkurs: 15. 03.2002

A- u. B-scan Sonographie –Aufbaukurs: 16.-17. 03.2002

A- u. B-scan Sonographie –Abschlußkurs: 06.-07.07.2002

A- u. B-scan Sonographie –Grundkurs: 19.-20.10.2002

Farbdopplersonographie der hirnversorgenden Gefäße und Halsweichteile entsprechend den
Richtlinien der KV; Grundkurs: 18.-20.10.2002

1. Erlanger Felsenbeinkurs 12.-15.06.2002

2. Erlanger Felsenbeinkurs 18.-20.09.2002

A- u. B-Scan Sonographie; Aufbaukurs: 22.-23. 03.2003

A- u. B-Scan Sonographie; Abschlusskurs: 05.-06.07.2003

Farbdopplersonographie der hirnversorgenden Gefäße und Halsweichteile im Kopf-Hals Bereich 04.07.03

A - u. B-Scan Sonographie; Grundkurs: 11.-12.10.2003

3. Erlanger Felsenbeinkurs 02.-04.04.2003

4. Erlanger Felsenbeinkurs 02.07.-04.07.2003

3. Internationaler Operationskurs, Plastisch-rekonstruktive und ästhetische Nasen- und Ohrmuschelchirurgie, Blepharoplastik und Face Lift: 10.-13.09.2003

1. Internationaler Speicheldrüsenkurs, 17.-19.09.03

12. Jahrestagung der Vereinigung Mitteldeutscher Hals-Nasen-Ohren-Ärzte: 05.-06.09.2003

Symposium zu Ehren von Prof. Dr. med. M. Weidenbecher, Meilensteine in der Entwicklung der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in den letzten 30 Jahren: 06.09.2003

Besser Hören mit CI, BayCIV-Fortbildung 11.10.2003

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

35. HNO-Fortbildungseminar, Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsenerkrankungen, 16.02.-17.02.2002

36. HNO-Fortbildungseminar, Funktionsstörungen und funktionelle Erkrankungen in der HNO-Heilkunde, 15.02.-16.02.2003

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Navigationssystem „Vector Vision 2" (Fa. BrainLAB)

Operationsmikroskop „NC 4" (Fa. Zeiss)

Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie

Division of Phoniatrics and Paediatric Audiology

Bohlenplatz 21, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-32782
Fax: ++49 (0)9131 / 85-32687
http://www.phoniatrie.uni-erlangen.de
E-Mail: phoniatrie@phoni.imed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. Jörg Lohscheller
Tel: ++49 (0)9131 / 85-32603
E-Mail: joerg.lohscheller@phoni.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Ulrich Eysholdt *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.	ulrich.eysholdt@phoni.imed.uni-erlangen.de	-33146
Frank Rosanowski	Priv.-Doz. Dr. med.	frank.rosanowski@phoni.imed.uni-erlangen.de	-33813
Ulrich Hoppe *bis 29.2.2004 / until 29.2.2004*	Priv.-Doz. Dr.-Ing. Dr. rer. med.	ulrich.hoppe@phoni.imed.uni-erlangen.de	-33815

Forschungsschwerpunkte

- Quantitative Laryngologie
- Periphere Neurokognition des Gehörs
- Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung
- Klinische pädaudiologische Forschung

Research Focus

- Quantitative Laryngology
- Auditory evoked cortical potential
- Sound generation of the substitute voice
- Clinical research in Pediatric Audiology

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. Forschungsarbeiten innerhalb dieses Fachgebietes beschäftigen sich demnach mit Störungen der menschlichen Kommunikation sowohl auf der perzeptiven Seite (‚Hörforschung') als auch auf der Produktionsseite (‚Sprach- und Stimmforschung'). Die Inhalte der Forschungsbereiche der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie am Universitätsklinikum Erlangen sind Bindeglieder zwischen Medizin, angewandter Naturwissenschaft und Technik. Der Abteilungsleiter ist als Mitglied der Medizinischen und der Technischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität und ist somit in der Lage, wissenschaftliche Arbeiten in all diesen Bereichen zu betreuen.

1. Quantitative Laryngologie

Wichtige Voraussetzung für eine gesunde, d.h. belastungs- und steigerungsfähige Stimme sind reguläre Schwingungen der Stimmlippen. Solche werden erst möglich, wenn eine Vielzahl von Kehlkopf- und Atemmuskeln und die zugehörigen Nerven fein koordiniert arbeiten. Auch sehr kleine Störungen z. B. durch unterschiedliche Massen, unterschiedliche Muskelspannungen oder andere Gewebeveränderungen 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. Aufnahmerate 1000 Bilder pro Sekunde) besteht. Dies erlaubt die Echtzeit-Darstellung von unregelmäßigen Stimmlippenschwingungen und deren Parametrisierung. Mit Hilfe von Methoden der Informationsverarbeitung wurde in Kooperationen mit dem Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen, Tennenlohe und dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Prot. 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. Mit dieser Methode wurde eine Reihe von Stimmstörungen als entkoppelte Oszillationen interpretiert. Durch Bildverarbeitung und inverse Lösung der Bewegungsgleichungen wurden die Hochgeschwindigkeitsaufnahmen auf wenige Modell-Parameter reduziert, die einer direkten Messung nicht zugänglich sind. So werden berührungsfrei die die biomechanischen Eigenschaften der schwingenden Stimmlippen gemessen.
In 2003 wurden zwei DFG-Einzelprojekte bewilligt (Themen: nicht-stationäre Phonation und Longitudinalmoden). Die Schwerpunkte der klinischen Forschung liegen derzeit in der Untersuchung von Rauhigkeit in der Stimme und deren Korrelat auf Stimmlippenebene.

1. 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 insrument (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 (**Priv.-Doz. Dr.-Ing. Dr. U. Hoppe, Dr.-Ing. J. Lohscheller**).

The signals are analyzed with means of non-linear dynamics (**Dr.-Ing. M. Döllinger**) by combination of the motion curves (from the HGG) with a 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. Dave Berry, Dr. M. Doellinger, University of California, Los Angeles, Laryngodynamic Lab., USA

Prof. B. Hammarberg, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Dept. of Logopedics and Phoniatrics, Stockholm, Schweden

Dr. R. Rydell, University Hospital, Dept. Otorhinolaryngol. Lund, Schweden

Finanzierung / Funding

DFG, FKZ: Ey15/8; Ey15/11 und Ho2132/2, „Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen"

PM:	2002: 26.587 €	2003: 35.790 €
SM:	560 €	767 €

DFG, „Inversion pathologischer Stimmlippendynamik"
Laufzeit: seit 2000

PM:	2002: 16.440 €	2003: 24.660 €
SM:	435 €	1.057 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Döllinger M, Hoppe U, Hettlich F, Lohscheller J, Schuberth S, Eysholdt U (2002) Vibration parameter extraction from endoscopic image series of the vocal folds. IEEE Trans Biomed Eng 49: 773-781

Schuberth S, Hoppe U, Döllinger M, Lohscheller J, Eysholdt U (2002) High precision measurement of the vocal fold length and vibratory amplitudes. Laryngoscope 112: 1043-1049

Döllinger M, Braunschweig T, Lohscheller J, Eysholdt U, Hoppe U (2003) Normal Voice Production: Computation of Driving Parameters from Endoscopic Digital High Speed Images. Methods Inf Med 42: 271-276

Eysholdt U, Rosanowski F, Hoppe U (2003) Messung und Interpretation von irregulären Stimmlippenschwingungen. HNO 51: 710-716

Eysholdt U, Rosanowski F, Hoppe U (2003) Irregular vocal fold vibrations caused by different types of laryngeal asymmetry. Eur Arch Otorhinolaryngol 260: 412-417

Hoppe U, Rosanowski F, Döllinger M, Lohscheller J, Eysholdt U (2003) Visualization of the Laryngeal Motorics during a Glissando. J Voice 17: 370-376

Rosanowski F, Schuster M, Kummer P, Eysholdt U (2003) Operative Stimmrehabilitation mittels Thyreoplastik bei einseitigem Stimmlippenstillstand in höherem Lebensalter. For Logopäd 17(1): 16-19

Rosanowski F, Eysholdt U (2003) HNO-Manifestationen der Refluxkrankheit. Internist 44: 63-68

2. Periphere Neurokognition des Gehörs

Auditorisch evozierte Hirnrindenpotentiale

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 Patientenklientel (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 sprachevozierte Komponente später auditorischer Potentiale identifizieren (N170), deren Auftreten nicht an eine besondere Aufgabenstellung gebunden ist. Läsionsstudien an Patienten mit manifesten aphasischen Syndromen hatten ursprünglich die Interpretation nahe gelegt, dass dieses Potentials Ausdruck der Spracherkennung ist.
Neuere Arbeiten weisen jedoch auf einen anderen Mechanismus hin, in Folge dessen die N170 als Folge eines Wechsels spektrotemporaler Eigenschaften der Sprachreize entsteht, d.h. einen peripheren Ursprung hat. Artefizielle Reize mit sprachähnlichen Wechseln von Intensität, Spektrum und Periodizität lösen der N170 ähnliche Potentiale aus. Modellbetrachtungen lassen vermuten, dass sie wesentlich durch die zentrale Aktivität vor und nach dem spektrotemporalen Wechsel und das Ausmaß des Wechsels beeinflusst werden (Dipl.-Math. R. Spier). Obwohl primär eher peripheren Ursprungs, lässt die N170 daher Rückschlüsse auf die zentral auditorische Verarbeitung zu. Bei Kindern tritt die N170 erst im Laufe der Kindheit auf, d.h. kann als Reifungsmerkmal interpretiert werden, das in der Diagnostik der kindlichen Sprachverarbeitung Anwendung finden kann.

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 auditory evoked potentials can be identified after speech stimulation.
In previous studies, a speech-specific component of cortical auditory evoked potentials was identified 170 ms after stimulus onset (*N 170*) in healthy subjects.
Studies in aphasic patients were interpreted that the N 170 is an electrophysiological equivalent of speech detection, potentially useful for clinical purposes.
More recent studies, however, point to a more peripheral mechanism, after which the N170 is elicited in response to spectrotemporal changes in the speech stimulus. Artificial stimuli with speech-like changes of intensity, spectrum and periodicity result in similar potentials. From a model of the auditory excitation, both pre- and post-change activity and the amount of change influence the N170 (Dipl.-Math. R. Spier). In children, the N170 appears only in school-age, i.e. may be interpreted as a feature of maturation and may be applied in clinical diagnostics of the speech processing.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Risto Näätänen, Dept. Psychology, Cognit. Brain Research Unit, University of Helsinki, Finnland

Prof. Dr. Dr. Ch. Schreiner, University of San Francisco, Californien, USA

Prof. Dr. R. Stewart, Strathclyde University, Glasgow, Großbritannien

Dr. Stephan Weiss, Ass. Prof., Department of Electronics and Computer Science University of Southampton Southampton, Großbritannien

Finanzierung / Funding

DFG, FKZ: Ey15/7, „Sprachevozierte Hirnrindenpotentiale in der audiologischen Diagnostik"

PM:	2002: 24.783 €	2003: 12.330 €
SM:	5.113 €	887 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schuster M, Hoppe U, Eysholdt U, Rosanowski F (2002) Severe Hearing Loss in Pallister-Killian-Syndrome. ORL 64: 343-345

Schuster M, Lohscheller J, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F (2003) Severe sensoric hearing loss in del(6q)-syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 67: 1263-6

Schuster M, Kummer P, Hoppe U, Eysholdt U, Weber A, Rosanowski F (2003) Leitlinienumsetzung bei der Untersuchung und Behandlung angeboren schwerhöriger Kinder. Das Gesundheitswesen 65: 566-571

3. Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung

Der menschliche Kehlkopf hat – im Unterschied zum tierischen – neben der Funktion als Ventil zwischen Luft- und Speiseröhre noch eine weitere Aufgabe: er dient als Schallquelle für die menschliche Stimme. Der Verlust der Stimme gilt als wichtigste Behinderung nach Entfernung des Kehlkopfes (Laryngektomie) wegen eines malignen Tumors. Eine sehr erfolgreiche Form der Ersatzstimme ist ein Silikon-Ventil zwischen Luft- und Speiseröhre, über das die verbliebenen Schleimhäute im Narbengebiet zwischen Pharynx und Oesophagus (pharyngo-ösophageales Segment, PE-Segment) zu Schwingungen angeregt werden können. Die Stimmqualität von Laryngektomierten mit Ersatzstimme ist im Wesentlichen durch die Schwingungscharakteristik des PE-Segmentes beziehungsweise der zeitlichen Veränderung des PE-Segment-Lumens (Pseudoglottis) definiert. Mittels Hochgeschwindigkeitsvideoaufnahmen wird der Schwingungsverlauf der Pseudoglottis mit ausreichender Zeitauflösung dargestellt. Gegenstand dieses Projektes ist die Identifikation der stimmgebenden Anteile in den Hochgeschwindigkeitsaufnahmen mit Methoden der Bildverarbeitung (Dr.-Ing. J. Lohscheller). Mit Hilfe eines finiten Elemente Modells soll die Stimmgebung modelliert werden, um so Rückschlüsse auf die operative Vorgehensweise ziehen zu können. Innerhalb des SFB 603 besteht eine enge Zusammenarbeit mit de LS Sensorik der TechFak (Prof. R. Lerch).

The laryngectomee substitute voice

The human voice is in principle a primary harmonic signal which is generated by the vibrating vocal folds within the larynx and modulated 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 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 seperation of esophagus and trachea therewith food or small particles cannot enter the trachea and reach the lunge.
During a larynx cancer therapy it may 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 trachea and esophagus. By closing the outer opening of the trachea during an exhalation, the exspiration air stream is lead from the trachea through the silicon valve into the esophagus. The anatomy of the esophagus can be described as a mucosa tissue ated muscle 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

PM:	2002: 49.979 €	2003: 49.979 €
SM:	17.512 €	17.512 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schädel A, Schuster M, KummerP, Eysholdt U, Rosanowski F (2002) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Laryngektomierter mit Stimmventilprothesen. For. Logopäd. 16(6): 22-27

Schuster M, Hoppe U, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F (2003) Coping strategies of laryngectomy patients. HNO 51: 337-343

Lohscheller J, Döllinger M, Schuster M, Eysholdt U, Hoppe U (2003) The Laryngectomee Substitute Voice: Image Processing of Endoscopic Recordings by Fusion with Acoustic Signals. Methods Inf Med 42: 277-281(2003)

Lohscheller J, Döllinger M, Schuster M, Eysholdt U, Hoppe U (2003) Modellierung und Visualisierung der dynamischen Eigenschaften des Tongenerators bei der Ersatzstimmgebung, S. 264-268 in Wittenberg T, Hastreiter P, Hoppe U, Handels H, Horsch A, Meinzer HP (Hrsg): Bildverarbeitung für die Medizin 2003, Springer Heidelberg

4. Klinische pädaudiologische Forschung

Untersuchungen der Lebensqualität, Krankheitsverarbeitung und psychischer (Ko-) Morbiditäten bei Stimmstörungen und bei Eltern von erkrankten Kindern.
In den letzten Jahren fand bei der Bewertung der medizinischen Diagnostik und Therapie ein Paradigmenwechsel statt. Psychosoziale Aspekte finden zunehmend Berücksichtigung bei benignen aber auch malignen Grunderkrankungen. So empfiehlt die European Laryngological Society (ELS) neben Untersuchungen zu Ursache, Art und Ausmaß einer Stimmstörung auch die Messung der subjektiven Betroffenheit der Patienten folgend einer Einordnung unterschiedlicher Aspekte von Krankheiten und Störungen durch die WHO in „Impairment", „Disability" und „Handicap". Die psychosozialen Aspekte und psychischen Komorbiditäten konnten bei unterschiedlichen Patientengruppen mit benignen und malignen Grunderkrankungen dargelegt werden. Die Wertigkeit der einzelnen eingesetzten Erhebungsinstrumente für die Erfassung der Zielgrößen wurde entsprechend den unterschiedlichen Grunderkrankungen herausgearbeitet und in das diagnostische Konzept implementiert.
Neben psychometrischen Untersuchungen an (erwachsenen) Patienten mit Stimmstörungen wurden psychosoziale Besonderheiten und psychische Komorbiditäten bei Eltern von Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erfasst. Sprachentwicklungsstörungen zählen zu den häufigsten kindlichen Entwicklungsstörungen, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zu den häufigsten orofacialen Missbildungen und bergen ein großes Risiko für die weitere Entwicklung des Kindes. Obwohl Wechselwirkungen zwischen elterlichem Wohlbefinden und kindlicher Entwicklung bekannt sind, wurden emotionale Aspekte der Eltern in der Literatur kaum beschrieben. Die Eltern nehmen bei der Unterstützung der Kinder und in der Therapie von kindlichen Entwicklungsstörungen als Ko-Therapeuten eine besondere Rolle ein und stehen deshalb auch im Fokus therapeutischer Bemühungen.

Clinical research in Pediatric Audiology

Evaluation of quality of life, coping strategies and mental health problems in adults with voice disorders and parents of diseased children
The paradigms for concepts of diagnostics and therapy have shifted over the last few years. Psychosocial aspects have become an equally important topic of medical treatment of both benign and malign diseases. Following an international classification of diseases of the WHO in impairment, disability and handicap, the European Laryngological Society ELS nowadays approves to integrate the evaluation of subjective concernment of dysphonic patients into diagnostic procedures and therapies. Psychosocial features and mental health have been subject of investigation by different instruments in several groups of patients with dysphonia due to different reasons. Quality ratings were performed and the results serve to implement adequate instruments into concepts of diagnostics and therapies.
Parents of diseased children suffer from emotional disorders, either. Despite the interaction of the parents' emotional conditions and their children's development, literature provides only little information about the prevalence of emotional disorders in parents of children with speech developmental disorders or cleft lip and palate. Investigations about "typical" and individual restrictions serve to illuminate dependencies between children's disease and parental disorders and to optimize the parental role as "assistant therapists".

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Rosanowski F, Eysholdt U (2002) Phoniatric aspects in cleft lip patients. Facial Plast Surg. 18(3): 197-203

Rudolph M, Rosanowski F, Eysholdt U, Kummer P (2003) Anxiety and Depression in Mothers of Speech Impaired Children. Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 67: 1337-1341

Schuster M, Hoppe U, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F (2003) Krankheitsbewältigungsstrategien laryngektomierter Patienten. HNO 51: 337-43

Schuster M, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F (2003) Soziale Orientierung der Eltern von Kindern mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. HNO 51: 507-511

Schuster M, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F (2003) Quality of life in laryngectomees after prosthetic voice restoration. Folia Phoniatrica et logopaedia 55: 211-19

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 141.409 €2003: 142.982 €

Berufungen / Appointments

Herr Priv.-Doz. Dr. Dr. U. Hoppe, C3-Stelle „Biosignalverarbeitung" am Institut f. Biomedizinische Technik, Fachbereich Informatik, an der TU Ilmenau. 2003

Facharztausbildungen

Dr. E.-M. Schuster, Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie, 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Dipl.-Math. M. Döllinger (Dr. Ing.) Parameter estimation of vocal fold dynamics by inversion of a biomechanical model (2002)

Dipl.-Ing. J. Lohscheller (Dr. Ing.) Dynamics of the laryngectomee substitute voice (2003)

K. Faust, Dr. med.; Auditorische evozierte Hirnrindenpotentiale und sprachliche Stimuli (2003)

N. Georges, Dr. med., Untersuchungen zur Alterabhängigkeit später arkustischer Potentale der objektiven Audiometrie (2003)

K. Holland, Dr. med., Auswirkungen der Obaerflächenanästhesie auf die Stimmippenschwingung (2003)

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

Prof. Dr. Dr. U. Eysholdt
Generalsekretär der Union Europäischer Phoniater (UEP)
Member of IFOS Committee of Phoniatrics and Voice Care
Member of EUFOS Voice Committee
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)
Mitherausgeber:Zeitschrift für Audiologie
Mitherausgeber: Zeitschrift für Medizinische Physik

Priv.-Doz. 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)

Priv.-Doz. Dr. F. Rosanowski
Arbeitskreis ‚Qualitätssicherung' der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

cand. med. K. Faust: Annelie-Frohn-Preis 2002 der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie

Dipl.-Ing. J. Lohscheller: 1. Preis für den besten Vortrag auf der Konferenz Bildverarbeitung für die Medizin 2002

cand. med. O. Rasp: Posterpreis 2002 der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie

Dr.med. P. Kummer: Forschungspreis 2003 der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Audiologen und Neurootologen (ADANO)

Priv.-Doz. Dr. med. F. Rosanowski: Karl-Storz-Preis für akademische Lehre im Fach Phoniatrie und Pädaudiologie (2003)

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

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie, 12.-15.9.2002

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

18.-19.1.2002: 3. Praxis-Kurs: Audiometrie

27.2.2002: Praxis-Kurs: Kindliche Sprachentwicklungsstörungen

15.-16.3.2002: Praxis-Kurs: Stimmstörungen

8.-9.11.02: Praxis-Kurs: Stimmstörungen

29.-30.11.02: 4. Praxis-Kurs: Audiometrie

26.3.2003: Praxis-Kurs: Kindliche Sprachentwicklungsstörungen

25.6.2003: Praxis-Kurs: Dysphagie

7.-8.11.2003: Praxis-Kurs: Stimmstörungen

28.-29.11.2003: 5. Praxis-Kurs: Audiometrie

Mitwirkung bei zahlreichen Fortbildungen externer Institutionen, u.a. des Tumorzentrums Erlangen

Augenklinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Augenheilkunde

Department of Ophthalmology
Chair of Ophthalmology

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34478
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36401

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. G. Michelson
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34494
E-Mail: georg.michelson@rzmail.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Naumann, Gottfried O. H.	Prof. Dr. med.	naumann@augen.imed.uni-erlangen.de	-34477
Vorstand der Klinik bis 31.12.2003 / Head of the Clinic until 31.12.2003			
Kruse, F. E.	Prof. Dr. med.	brigitte.yenprapine@augen.imed.uni-erlangen.de	-34477
Vorstand der Klinik seit 1.1.2004 / Head of the Clinic since 1.1.2004			
Bergua, Antonio	Priv.-Doz. Dr. med.	antonio.bergua@augen.imed.uni-erlangen.de	-33001
Cursiefen, Claus	Priv.-Doz. Dr. med.	cursiefen@vision.eri.harvard.edu	
Gusek-Schneider, Gabriele	Priv.-Doz. Dr. med.	gabriele.gusek-schneider@augen.imed.uni-erlangen.de	-34489
Holbach, Leonard	Prof. Dr. med.	leonard.holbach@augen.imed.uni-erlangen.de	-36195
Jünemann, Anselm	Priv.-Doz. Dr. med.	anselm.juenemann@augen.imed.uni-erlangen.de	-34519
Korth, Mathias	Prof. Dr. med.	Matthias.Korth@augen.imed.uni-erlangen.de	-34595
Knorr, Harald	Dr. med.	Harald.Knorr@augen.imed.uni-erlangen.de	-34587
Langenbucher, Achim	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	Achim.langenbucher@augen.imed.uni-erlangen.de	-34052
Mardin, Christian	Priv.-Doz. Dr. med.	christian.mardin@augen.imed.uni-erlangen.de	-34052
Michelson, Georg	Prof. Dr. med.	georg.michelson@rzmail.uni-erlangen.de	-34494
Nguyen X. Nhung	Priv.-Doz. Dr.med.	nhung.nguyen@augen.imed.uni-erlangen.de	-34141
Schlötzer-Schrehardt, Ursula	Priv.-Doz. Dr. rer nat. Dr. med. habil.	ursula.schloetzer@augen.imed.uni-erlangen.de	-34433
Seitz, Berthold	Prof. Dr. med.	berthold.seitz@augen.imed.uni-erlangen.de	-34376
Wenkel, Hartmut	Priv.-Doz. Dr. med.	hartmut.wenkel@augen.imed.uni-erlangen.de	-36401

Forschungsschwerpunkte

- Glaukome
- Kornea und Medizintechnik
- Auge und Systemerkrankungen
- Telemedizin und Virtuelle Lehre

Research Focus

- Glaucoma
- Cornea and Medical Technique
- Eye and Systemic Diseases
- Telemedicine and Virtual Education

1. Glaukome

Die Glaukomerkrankungen sind neben der diabetischen Retinopathie die häufigste Erblindungsursache in Deutschland. Im Sonderforschungsbereich SFB 539 „Glaukome, einschließlich PEX" und anderen Projekten wird fakultätsübergreifend die Pathogenese, Frühdiagnostik und Therapie der Glaukome erforscht. Kooperationpartner sind Institute aus der medizinischen und technischen Fakultät: Institut für Anatomie II, Institut für Biochemie, Institut für Experimentelle Medizin und Bindegewebsforschung, Institut für Humangenetik, Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Institut für Medizininformatik (MIK), LS für Mustererkennung, LS für Datenlogistik.

Glaucoma

The glaucoma disease is the main cause of aquired blindness in industrialized countries after diabetic retinopathy. In the „Sonderforschungsbereich SFB 539 „Glaukome, einschließlich PEX" and other projects the pathogenesis, the early diagnosis, and therapy of glaucoma is under research. The department of ophthalmology cooperates with partners of the medical and technical faculty. There are cooperations between the Department of Ophthalmology and the Institute of Anatomy II, Institute of Biochemistry, Institute for Experimental Medicine and Tissue, Institute of Human Genetics, Institute of Data Logistics, Institute for Medical Informatics, and Institute for Pattern Recognition.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Katarzyna Wojciechowska, University Eye Hospital Lublin, Lublin, Polen

Prof. Iwaki, Chairman, Akiko Ohno, Doktorandin, Department of Ophthalmol. Aichi-Universität, Aichi, Japan

Prof. Paridaens, Rotterdam, Niederlande

Dr. Lydia Kria, Assistent Professor Dept.of Ophthalmology Charles Nicolla University Tunis, Tunesien

Dr. Ljiljana Bojkovic-Rankovic, Belgrad, Jugoslawien

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. M. Korth, Priv.-Doz. Dr. A. Jünemann, Dr. Dipl. Ing. F. Horn
DFG, SFB 539, Teilprojekt A1, „Sinnesphysiologische Untersuchungen bei Glaukomen"
PM/SM: 2002: 152.000 € 2003: 156.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. C. Y. Mardin mit Dr. Arne Viestenz, Prof. Dr. Dr. h.c. mult. G. O. H. Naumann
DFG, SFB 539, Teilprojekt A2, „Morphologie der glaukomatösen Optikusatrophie"
PM/SM: 2002: 70.000 € 2003: 96.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. G. Michelson, gemeinsam mit Prof. Dr. H. Niemann (Informatik) und Priv.-Doz. Dr. B. Lausen (IMBE)
DFG, SFB 539, Teilprojekt A.4, „Automatisches Glaukom-Screening mittels statistischer Klassifikation von Merkmalen aus Bildanalyse von Papille & Gefäßen, Augeninnendruck und zeitlich-örtlicher Kontrastempfindlichkeit",
PM/SM: 2002: 113.000 € 2003: 98.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Fr. Priv.-Doz. Dr. U. Schlötzer-Schrehardt, Prof. Dr. Dr. h.c. mult. G. O. H. Naumann, gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. E. Pöschl (Inst. f. Exp. Medizin I)
DFG, SFB 539, Teilprojekt BI.3, „Modell Pseudoexfoliations-Syndrom: Zellbiologische Analyse der Pathogenese und Glaukomentwicklung"
PM/SM: 2002: 111.000 € 2003: 132.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
DFG, SFB 539, Teilprojekt BII.1, „Messung der Mikrozirkulation von Retina und Papille bei Glaukomen"
PM/SM: 2002: 26.000 € 2003: 42.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
DFG, SFB 539, Teilprojekt Z: „Zentrale Aufgaben"
PM/SM: 2002: 64.000 € 2003: 92.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bleich S, Jünemann A, von Ahsen N, Lausen B, Ritter K, Naumann GOH, Kornhuber J (2002) Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. J Neural Transm 109: 1499-1504

Brown C-M, Dutsch M, Michelson G, Neundorfer B, Hilz M-J (2002) Impaired cardiovascular responses to baroreflex stimulation in open-angle and normal-pressure glaucoma. Clin-Sci-(Lond) 102(6): 623-30

Iester M, Altieri M, Michelson G, Vittone P, Calabria G, Traverso C-E (2002) Intraobserver reproducibility of a two-dimensional mapping of the optic nerve head perfusion. J Glaucoma 11(6): 488-92

Horn FK, Jonas J, Budde W, Jünemann A, Mardin Y, Korth M (2002) Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway. Blue-on-yellow VEP in glaucoma follow-up. Invest Ophthalmol Vis Sci 43: 1828-1834

Horn FK, Wakili N, Jünemann A, Korth M (2002) Testing for glaucoma with frequency doubling perimetry in normals, oht, and glaucoma patients. Graefes Archive for clinical and experimental. Ophthalmology 240: 658-665

Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, Bufidis T, Georgiadis N, Ringvold A (2002) Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 134: 879-883

Nguyen NX, Horn FK, Hayler J, Wakilli N, Jünemann A, Mardin CY (2002) Retinal nerve fiber layer measurments using laser scanning polarimetry in different stages of glaucomatous optic nerve damage. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 608-614

Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Jünemann A, Naumann GOH (2002) Bedeutung des Pseudoexfoliationssyndroms für die Glaukome. Ophthalmologe 99: 683-690

Velten IM, Horn FK, Korth M (2002) Multifokales ERG mit 30-Hz-Flimmerstimulation bei Glaukompatienten und Normalprobanden. Ophthalmologe 99: 432-437

Viestenz A, Lausen B, Jünemann A, Mardin CY (2002)Vergleich der Präzison des TonoPenXL bei Liegend- und Sitzendmessung mit den Applanationstonometern nach Goldmann und Draeger– eine klinische Studie an 251 Augen. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 785-790

Wakili N, Seitz B, Hayler J, Händel A, Jünemann A (2002) Augeninnendruck bei Kataraktoperation nach filtrierender Operation wegen primärer Offenwinkelglaukome und sekundärer Offenwinkelglaukome bei Pseudoexfoliationssyndrom. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 132-137

Bleich S, Kornhuber J, Junemann AG (2003) Homocysteine in primary and secondary open-angle glaucoma. J Glaucoma 12: 498-9

Budde WM, Mardin CY, Jonas JB (2003) Glaucomatous optic disc hemorrhages on confocal scanning laser tomographic images. J Glaucoma 12(6): 470-474

Budde WM, Jonas JB, Hayler JK, Mardin CY (2003) Determination of optic cup depth by confocal scanning laser tomography. Eur J Ophthalmol 12(1): 42-48

Horn FK, Nguyen NX, Mardin CY, Junemann AG (2003) Combined use of frequency doubling perimetry and polarimetric measurements of retinal nerve fiber layer in glaucoma detection. Am J Ophthalmol 135(2): 160-8

Jonas JB, Berenshtein E, Holbach LM (2003) Anatomic Relationship between lamina cribrosa, intraocular space and cerebrospinal fluid space. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 5189-95

Jonas JB, Harazny J, Budde WM, Mardin CY, Papastathopoulos KI, Michelson G (2003) Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. J Glaucoma 12(3): 260-265

Koliakos GG, Konstas AGP, Schlötzer-Schrehardt U, Hollo G, Katsimbris IE, Georgiadis N (2003) Ritch R8-isoprostaglandin F2A and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. Br J Ophthalmol 87: 353-356

Kottler UB, Cursiefen C, Holbach LM (2003) Orbital involvement in multiple myeloma: first sign of insufficient chemotherapy. Ophthalmologica 217: 76-8

Lindenberg T, Horn FK, Korth M (2003) Multifokales Steadystate-Musterwechsel-ERG bei Glaukom-Patienten. Ophthalmologe 100: 453-8

Mardin CY, Hothorn T, Peters A, Junemann AG, Nguyen NX, Lausen B (2003) New glaucoma classification method based on standard Heidelberg Retina Tomograph parameters by bagging classification trees. J Glaucoma Aug 12(4): 340-6

Moroi SE, Lark KK, Sieving PA, Nouri-Mahdavi K, Schlötzer-Schrehardt U, Katz GJ, Ritch R (2003) Long anterior zonules and pigment dispersion. Am J Ophthalmol 136: 1176-1178

Peters A, Lausen B, Michelson G, Gefeller O (2003) Diagnosis of glaucoma by indirect classifiers. Methods-Inf-Med 42(1): 99-103

Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP (2003) Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? Progr Ret Eye Res 22: 253-275

Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Küchle M, Konstas AGP, Naumann GOH (2003) Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 4: 1117-1125

Soley GC, Bosse KA, Flikier D, Flikier P, Azofeifa J, Mardin CY, Reis A, Michels-Rautenstrauss KG, Rautenstrauss BM (2003) Primary congenital glaucoma: a novel single-nucleotide deletion and varying phenotypic expression for the 1,546-1,1555dup mutation in the GLC3A(CYP1B1) gene in 2 families of different ethnic origin. J Glaucoma 12(1): 27-30

Viestenz A, Mardin CY, Langenbucher A, Naumann GOH (2003) In-vivo-Messung der Autofluoreszenz in der parapapillären Atrophiezone bei Papillen mit und ohne glaukomatöse Optikusatrophie. Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 545-550

Viestenz A, Wakili N, Jünemann AGM, Horn FK, Mardin CY (2003) Comparison between central corneal thickness and IOP in patients with macrodiscs with physiologic macrocups and normal sized vital discs. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 241: 652-655

2. Kornea und Medizintechnik

Sehen ohne Hilfsmittel erfordert die Erforschung neuer medizinische Techniken. Dabei können Laser mit großem Nutzen eingesetzt werden. Die Erforschung von Hornhauttransplantationen mittels nicht-mechanischer Trepanation durch kurzpepulste Festkörperlaser, erhöht deutlich die postoperative Sehfähigkeit. Die Verwendung von speziellen Kunstlinsen bei der Katarakt-Operation könnte eine postoperative Pseudo-Akkommodation ermöglichen. Die Erforschung von „akkommodativen" Linsen für die Operation des Grauen Stars ist eine sehr wichtige Aufgabenstellung. Ein erster Schritt ist die Ermittelung von klinischen Daten zur Morphologie und Funktion des menschlichen Linsen-Akkommodations-apparates zum Aufbau eines FEM-Modells zur Stimulation der Akkommodation.

Cornea and Medical Technique

Good vision without glasses need the development of new techniques. The intraoperative use of Laser might reduce the surgical trauma. Corneal keratoplasty performed by non-mechanical trephination by short-pulsed solid Laser might increase the quality of vision. Implantation of innovative intraocular lenses in cataract-surgery might lead to a distinct degree of pseudo-accommodation. The research in the area of accommodative intraocular lenses is an important step in cataract surgery.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. R. M. Conway, A. v. Humboldt Stipendiat, University Sydney, Sydney, Australien

Dr. Diego Mena, Costa Rica (DAAD); Hospital Nacional Geriatria y Gerontologia. San Jose, Costa Rica

Dr. Sujata Das, Beramphur, Orissa, Indien ICO-Fellowship, ECOS (CBM-affiliated)-Eye Hospital Bubaneshwar-Orissa, Indien

Dr. Sarah Anderson, England

Dr. Ebru Toker, Türkei

Dr. Nick Downie, Tasmanien (Excimer-Laser Keratoplastik)

Dr. Yi Liu, Tianjin, China

Dra. Maria-Luisa Hernández, Hospital Dr. Carlos Arvalo, Caracas, Venezuela

Dr. Djego Mena, Costa Rica

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. A. Langenbucher, Prof. Dr. B. Seitz, Prof. Dr. Dr. hc. G. O. H. Naumann
High-Tech-Offensive Bayern (HTO), „Nichtmechanische Trepanation mittels kurzpepulstem Festkörperlaser bei der Hornhauttransplantation"
PM/SM: 2002: 64.000 € 2003: 92.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. Nhung, Priv.- Doz. N. X. Nguyen
High-Tech-Offensive Bayern (HTO), „Klinische Daten zur Morphologie und Funktion des menschlichen Linsen-Akkommodationsappararates zum Aufbau eines FEM-Modells zur Stimulation der Akkommodation im humanen Auge"
PM/SM: 2002: 50.000 € 2003: 90.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. G. Michelson, Priv.-Doz. Dr. N. X. Nguyen
Pharmacia GmbH, Erlangen, „Klinische Evaluierung des Kontrastsehens nach Kataraktoperation mit Implantation einer asphärischen Kunstlinse"
PM/SM: 2002: 64.000 € 2003: 92.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. B. Seitz, Priv.-Doz. Dr. A. Langenbucher, Priv.-Doz. Dr. N. X. Nguyen
HumanOptics AG, Erlangen, „Wissenschaftliche Mitarbeit und Durchführung klinischer Evaluierung im Rahmen der Entwicklung und Optimierung akkommodativer Intraokularlinsen."
PM/SM: 2002: 47.000 € 2003: 13.300 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. N. X. Nguyen, Prof. B.Seitz, Priv.-Doz. Dr. hum. biol. A. Langenbucher, Biometrischer Leiter: Prof. Dr. P. Martus (Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Freie Universität, Berlin)
HumanOptics AG, Erlangen, „Prospektive, randomisierte multizentrische Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der akkommodativen Kunstlinse 1CU versus der herkömmlichen faltbaren Arcylat-Vergleichlinse (Raysof)"
PM/SM: 2002: 24.000 € 2003: 7.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Cursiefen C, Martus P, Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Küchle M (2002) Corneal neovascularization after nonmechanical versus mechanical corneal trephination for non-high-risk keratoplasty. Cornea 21: 648-652

Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Sorokin L, Breitender-Geleff S, Alitalo K, Jackson D (2002) Lymphatic vessels in vascularized human corneas: Immunohistochemical investigation using LYVE-1 and Podoplanin. Invest Ophthalmol Vis Sci 43: 2127-2135

Küchle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Wenkel H, Martus P, Naumann GOH (2002) Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 580-584

Langenbucher A, Sauer T, Seitz B (2002) Wavelet analysis for corneal topographic surface characterization. Curr Eye Res 24: 409-421

Langenbucher A, Seitz B, Naumann GOH (2002) Three-axial ellipsoidal fitting of videokeratoscopic height data after penetrating keratoplasty. Curr Eye Res 24: 422-429

Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GOH (2002) Graft endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 387-392

Langenbucher A, Viestenz A, Seitz B (2002) Conoidal fitting of corneal topography height data after excimer laser penetrating keratoplasty. J Refract Surg 18: 63-71

Nguyen NX, Horn FK, Seitz B, Cursiefen C, Martus P, Langenbucher A, Küchle M (2002) Temporal contrast sensitivity using full-field flicker test (Erlangen flicker

test) in patients after penetrating keratoplasty. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 443-447

Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Küchle M, Naumann GOH (2002) Impact of increased intraocular pressure on long-term corneal endothelial cell density after penetrating keratoplasty. Ophthalmologica 216: 40-44

Riedel T, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH (2002) Visus und Astigmatismus nach exzentrischer perforierender Keratoplastik. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 40-45

Seitz B, Langenbucher A, Hafner A, Kus MM, Naumann GOH (2002) Phototherapeutische Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae (e-PTK). Ophthalmologe 99: 703-708

Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Küchle M, Naumann GOH (2002) Long-term follow-up of intraocular pressure after penetrating keratoplasty for keratoconus and Fuchs' dystrophy Cornea 21(4): 368-373

Seitz B, Langenbucher A, Torres F, Behrens A, Suárez E (2002) Changes of posterior corneal astigmatism and tilt after myopic laser in situ keratomileusis. Cornea 21: 441-446

Viestenz A, Küchle M, Seitz B, Langenbucher A, Viestenz A, Ferreira de Souza R, Naumann GOH (2002) Superficial corneal effects of experimental nonmechanical penetrating keratoplasty using a Q-switched Er:YAG laser. Cornea 21: 501-504

Wolter-Roessler E, Seitz B, Naumann GOH (2002) Pterygoide Hornhautdystrophie. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 677-681

Anderson SB, Ferreira de Souza R, Hofmann-Rummelt C, Seitz B (2003) Corneal calcification after amniotic membrane transplantation. Br J Ophthalmol 87: 587-591

Bochert A, Berlau J, Koczan D, Seitz B, Thiessen HJ, Guthoff RF (2003) Genexpression bei Keratokonus – Erster Einsatz von DNA-Microarrays. Ophthalmologe 100: 545-549

Budde M, Gusek-Schneider GC, Mayer U, Seitz B (2003) Annular crystalline keratopathy in association with immunoglobulin therapy for pyoderma gangrenosum. Cornea 22: 82-85

Cursiefen C, Hofmann-Rummelt C, Küchle M, Schlötzer-Schrehardt U (2003) Pericyte recruitment in human corneal angiogenesis: an ultrastructural study with clinicopathologic correlation. Br J Ophthalmol 87: 101-106

Cursiefen C, Seitz B, Dana MR, Streilein JW (2003) Angiogenese und Lymphangiogenese in der Hornhaut – Pathogenese, klinische Bedeutung und Therapieoptionen. Ophthalmologe 100: 292-299

Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW (2003) Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. Cornea 22: 273-81

Ferreira de Souza R, Seitz B, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Küchle M, Naumann GOH (2003) Q-Switched 2.94-µm Er:YAG Laser Trephination with Convergent and Divergent Cut Angles for Penetrating Keratoplasty. Cornea 22: 562-568

Lang PJ, Seitz B, Völcker HE (2003) Langzeitergebnisse nach perforierender Korneoskleralplastik bei akuter unilateraler superiorer pelluzider marginaler Hornhautdegeneration. Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 262-267

Langenbucher A, Sauer T, van der Heyd GJ, Viestenz A, Seitz B (2003) Assessment of the optical image quality of the eye using raytracing technique of corneal topography data. Klin Monatsbl Augenheilkd 220(4): 235-46

Liu Y, Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Naumann GOH (2003) Impact of Preoperative Corneal Curvature on the Outcome of Penetrating Keratoplasty in Keratokonus. Cornea 22: 409-412

Rohrbach JM, Seitz B, Holbach LM (2003) Zum gegenwärtigen Stand der Hornhautpathologie in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage unter den Mitgliedern der Sektion Kornea in der DOG. Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 682-688

Sauer R, Seitz B, Mardin C, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Viestenz A, Küchle M, Naumann GOH (2003) Einfluss des Innendrucks auf die Schnittwinkel in Humanhornhäuten bei der Spendertrepanation mit dem Er:YAG-Laser für die perforierende Keratoplastik. Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 396-403

Seitz B, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH (2003) Nonmechanical Posterior Lamellar Keratoplasty Using the Femtosecond Laser (femto-PLAK) for Corneal Endothelial Decompensation. Am J Ophthalmol 136: 769-772

Seitz B, Langenbucher A, Küchle M, Naumann GOH (2003) Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal. Ophthalmology 110: 2162-2167

Seitz B, Langenbucher A, Viestenz A, Dietrich T, Küchle M, Naumann GOH (2003) Katarakt und Keratoplastik – simultane oder sequenzielle Operation? Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 326-329

Stojkovic M, Küchle M, Seitz B, Langenbucher A, Viestenz A, Viestenz A, Hofmann-Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH (2003) Nonmechanical Q-switched Erbium:YAG laser trephination for penetrating keratoplasty: Experimental study on human donor corneas. Arch Ophthalmol 121: 1415-1422

Stojkovic M, Seitz B, Küchle M, Langenbucher A, Viestenz Arne, Viestenz Anja, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH (2003) Corneal shrinkage induced by nonmechanical Q-switched erbium: YAG laser trephination for penetrating keratoplasty in porcine eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 241: 667-672

Toker E, Seitz B, Langenbucher A, Dietrich T, Naumann GOH (2003) Penetrating Keratoplasty for Endothelial Decompensation in Eyes With Buphthalmos. Cornea 22: 198-204

Viestenz A, Seitz B, Küchle M, Langenbucher A, Viestenz A, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH (2003) Einfluß der Er:YAG-Laserstrahlführung auf die Schnittqualität der nichtmechanischen Hornhauttrepanation für die perforierende Keratoplastik. Ophthalmologe 6: 471-475

Viestenz Arne, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Modis L, Viestenz A, Seitz B (2003) Evaluation of corneal flap dimensions and cut quality using the automated microkeratome SKBM. J Cataract Refract Surg 29: 825-831

3. Auge und Systemerkrankungen

Die Gewebe und Gefäße des Auges spiegeln systemische Erkrankungen wieder und sind ein visuell sehr gut zugänglicher Ort für das Studium pathophysiologischer Prozesse des Körpers. Systemische Erkrankungen wie immunologische Prozesse, Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus sind im Auge quantitativ und qualitativ sehr gut zu messen und zu erkennen.

Eye and Systemic Diseases

The tissues and vessels of the eye mirror systemic diseases and are a merely perfect system for the visualisation of physiologic processes of the body. Immunological processes, diabetes and arterial hypertension can be evaluated quantitatively in the eye.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Rim Kamoun, North African Center for Sight and Visual Science, Univ.-Augenklinik, Tunis, Tunesien

Dr. Branka Stirn Kranjc, Univ. Dozentin, Univ. Augenklinik Ljubljana, Slowenien

Dr. Dolar-Szcasny, Lublin-University School of Medicine, Lublin, Polen

Prof. Wayne Streilein, Schepens Eye Research Institute Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. Dhamankar, Minal, Indien

Beata Rymgayllo-Jankowska, Dept.Ophth. Lublin University School of Medicine, Lublin, Polen

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
DFG, KFG, Teilprojekt 4, „Pathogenetische Bedeutung von nicht-hämodynamischen Mechanismen"
Laufzeit: 2001 - 2004
PM/SM: 2002: 15.000 € 2003: 34.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Cursiefen
DFG, FKZ: Cu 47/1-1; DFG Cu 47/1-2, „Korneale Lymphangiogenese und Hämangiogenese und ihre Bedeutung für die immunologische Transplantatreaktion nach Hornhauttransplantation"
Laufzeit: 01.1.2002 - 31.12.2003
PM/SM: 2002: 50.000 € 2003: 50.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Jünemann
Cambridge Antibody Technology, „Multizentrische, doppelmaskierte, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von 100 µg CAT-152, einem menschlichen monoklonalen Antikörper gegen TGFβ_2, injiziert in die Subconjunctiva, zur Modulierung der Wundheilung nach erstmals durchgeführter Trabekulektomie."
Laufzeit: 10/2002 - 12/2004
PM/SM: 2003: 26.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Aigner T, Hambach L, Söder S, Schlötzer-Schrehardt U, Pöschl E (2002) The C5 domain of Col6A3 is cleaved off from the Col6 fibrils immediately after secretion. Biochem Biophys Res Commun 290: 743-748

Bergua A, Küchle M (2002) Visualization of the hyalo-capsular ligament in the living eye Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 503-505

Budde M, Heckmann JG, Kraus B, Gusek-Schneider GC (2002) Okuläres myasthenes Syndrom bei systemischem Lupus erythematodes. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 537-539

Groh MJM, Nguyen NX, Küchle M, Naumann GOH (2002) Umwandlung der zystischen in eine diffuse Epithelinvasion durch Laser Zysteneröffnung. Bericht über 4 Patienten. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 37-39

Gronemeyer A, Arsène S, Le Lez ML, RateauJ (2002) Central retinal artery occlusion or branch retinal artery occlusion in the young associated with high lipoprotein (a) levels. J Fr Ophtalmol 25(7): 727-30

Gusek-Schneider GC (2002) Kongenitale Ptosis: Refraktionsfehler, Amblyopie und Störungen des Binokularsehens der einzelnen Ptosisformen. Befunde von 77 Patienten und Literaturübersicht. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 340-348

Gusek-Schneider GC, Schoerner C, Guggenbichler P (2002) Orbital myositis caused by Borrelia burgdorferi in children: report of two cases. Neuro-Ophthalmology 27: 187-191

Händel A, Martus P, Schönherr U (2002) Mikrochirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der Kataraktchirurgie. Ophthalmologe 99: 352-357

Holbach LM, Colombo F, Schlötzer-Schrehardt U, Kirchner T (2002) Solitary fibrous tumor of the orbit presenting 20 years after Hodgkin's disease. Orbit 21: 49-54

Holbach LM, Cursiefen C, Jünemann A, Viestenz A, Nasr A (2002) Differentialdiagnose bei Lidtumoren. Teil I. Ophthalmologe 995: 394-413

Holbach LM, Jünemann A, Viestenz A, Nasr A (2002) Differentialdiagnose bei Lidtumoren. Teil II Ophthalmologe 99: 490-508

Holbach LM, von Moller A, Decker C, Jünemann A, Ballhausen WG (2002) Loss of fragile histidine triad (FHIT) expression and microsatellite instability in periocular sebaceous gland carcinoma in patients with Muir-torre syndrome. Am J Ophthalmol 133: 102-105

Krist D, Wenkel H (2002) Sceritis posterior associated to Borrelia burgdorferi infection. Ophthalmology 109: 143-145

Küchle M, Nguyen NX, Langenbucher A, Gusek-Schneider GC, Seitz B (2002) Zwei Jahre Erfahrung mit der akkommodativen Hinterkammerlinse 1 CU. Ophthalmologe 99:820-4

Küchle M, Nguyen XN, Gusek-Schneider CG, Langenbucher A, Seitz B (2002) Three-month results after implantation of a new accommodative posterior chamber intraocular lens (1 CU). J Refract Surg 18: 208-216

Michelson G, Patzelt A, Harazny J (2002) Flickering light increases retinal blood flow. Retina 22(3): 336-43

Naumann GOH (2002) Blindheit heute. Jahrbuch 2001 der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina LEOPOLDINA (R.3) 47: 401-406

Nguyen NX, Langenbucher A, Huber S, Seitz B, Küchle M (2002) Short-term blood-aqueous breakdown after implantation of a new accommodative posterior chamber inraocular lens (1CU). J Cat and Refract Surg 28: 1189-1194

Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GOH, Laqua H, Michels S, Schmidt-Erfurth U (2002) Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 748-757

Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nüsing RM (2002) Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci 43: 1475-1478

Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GOH (2002) Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. Arch Ophthalmol 120: 835-844

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Holbach LM, Wiltfang J (2002) Cherubismus – Krankheitsbild und Therapie. Zahnmedizin 92: 38-44

Seitz B, Langenbucher A, Haigis W (2002) Probleme bei der Kunstlinsenberechnung nach photorefraktiver Keratektomie bei hoher Myopie - Kasuistik, Hinweise zum praktischen Vorgehen und Literaturübersicht. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 840-850

Streilein JW, Ma N, Wenkel H, Ng TF, Zamiri P (2002) Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelial transplants. Vision Research 42: 487-495

Viestenz A, Cursiefen C, Küchle M (2002) Bilateraler Nävus der Karunkel. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 380-382

Viestenz A, Colombo F, Holbach LM (2002) Lidaussparende Exenteratio orbitae bei therapieresistenter, schmerzhafter, skleritisassoziierter Entzündung der Weichteilgewebe. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 462-464

Viestenz A, Küchle M (2002) Bulbuskontusionen durch Flaschendeckel. Eine retrospektive Studie anhand des Erlanger Okulären Contusions-Registers (EOCR) Ophthalmologe 99: 105-108

Viestenz Arne, Küchle M (2002) Ocular contusion caused by elastic cords – a retrospective analysis using the EOCR-database. Clinical and Experimental Ophthalmol 30: 266-269

Viestenz A, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Seitz B, Küchle M (2002) Histopathology of corneal changes in Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency. Cornea 21: 834-837

Viestenz A, Shin YS, Viestenz A, Naumann GOH (2002) Okuläre Manifestation bei MPS I-S (Scheie-Syndrom). Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 745-748

Viestenz A, Berger T, Küchle M (2002) Cutaneous melanoma metastasizing to the iris and choroid: a case report Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 240: 1036-1038

Wolter-Roessler E, Gusek-Schneider GC (2002) Amblyopie des Partnerauges bei vermuteter unilateraler kongenitaler Fibrose. Klin Monatsbl Augenheilkd 219: 609-611

Conway RM, Holbach LM, Naumann GOH (2003) Benign fibrous histiocytoma of the corneascleral limbus:unique clinicopathologic features. Arch Ophthalmol 121: 1776-1779

Conway RM, Cursiefen C, Behrens J, Naumann GOH, Holbach LM (2003) Biomolecular markers of malignancy in human uveal melanoma: the role of the cadherin-catenin complex and gene expression profiling. Ophthalmologica 217: 68-75

Groh MJ, Holbach LM, Kühnel B, Conway RM, Naumann GOH (2003) Mitomycin C bei der Therapie maligner Melanome der Konjunktiva. Ophthalmologe 100: 708-12

Kruse FE, Cursiefen C, Seitz B, Völcker HE, Naumann GOH, Holbach L (2003) Klassifikation der Erkrankungen der Augenoberfläche. Teil 1 Ophthalmologe 100: 899-914

Küchle M, Lausen B, Gusek-Schneider GC (2003) Results and complications of hydrophobic acrylic vs PMMA posterior chamber lenses in children under 17 years of age. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 241: 637-641

Langenbucher A, Seitz B, Huber S, Nguyen NX, Küchle M (2003) Theoretical and measured pseudophakic accommodation after implantation of a new accommodative posterior chamber intraocular lens. Arch Ophthalmol 121(12): 1722-7

Langenbucher A, Huber S, Nguyen NX, Seitz B, Gusek-Schneider GC, Küchle M (2003) Measurement of accommodation after implantation of an accommodating posterior chamber intraocular lens J Cataract Refract Surg 29(4): 677-85

Langenbucher A, Huber S, Nguyen NX, Seitz B, Küchle M (2003) Cardinal points and image-object magnification with an accommodative lens implant (1 CU). Ophthalmic Physiol Opt 23(1): 61-70

Langenbucher A, Seitz B (2003) Computerized calculation scheme for bitoric eikonic intraocular lenses. Ophthalmic Physiol Opt 23(3): 213-20

Langenbucher A, Seitz B, Viestenz A (2003) Computerised calculation scheme for ocular magnification with the Zeiss telecentric fundus camera. Ophthalmic Physiol Opt 23(5): 449-55

Leal A, Berghoff C, Berghoff M, del Valle G, Contreras C, Montoya O, Herrnandez E, Barrantes R, Schlötzer-Schrehardt U, Neundörfer B, Reis A, Rautenstrauss B, Heuss D (2003) Charcot-Marie-Tooth disease: a novel Tyr145Ser mutation in the myelin protein zero (MPZ, P0) gene causes different phenotypes in homozygous and heterozygous carriers within one family. Neurogenetics 4: 191-197

Lindenberg T, Horn FK, Korth M (2003) Cyclic summation versus m-sequence technique in the multifocal ERG. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 241: 505-10

Mayer UM (2003) Hyperornithinaemie bei Netzhautdystrophie Ophthalmologe 100: 55-61

Mayer UM, Hornung D (2003) Frühgeborenenvorsorge anhand eines Prospektivbogens: Retro- und prospektive Auswertung von 2393 Krankengeschichten. Klin Monatsbl Augenheilkde 220: 44-50

Nkenke E, Benz M, Maier T, Wiltfang J, Holbach LM, Neukam FW (2003) Relative en- and exophthalmometry in zygomatic fractures comparing optical non-contact, non-ionizing 3D imaging to the Hertel instrument and computed tomography. J Craniomaxillofacial Surg 31: 362-8

Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehardt U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GOH (2003) Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 4473-4480

Schnitzler ES, Michelson G, Harazny J, Winter M, Lang C, Bergua A, Gusek-Schneider GC (2003) Hemiatrophia faciei progressiva and tonic pupil Klin Monatsbl Augenheilkd. 220(6): 427-32

Schultze-Mosgau S, Holbach LM, Wiltfang J (2003) Cherubism: clinical evidence and therapy. J Craniofacial Surg 14: 201-6

Tran PT, Le TM, Bui HT, Nguyen TM, Küchle M, Nguyen NX (2003) Posttraumatische Endophthalmitis nach perforierender Verletzung in Vietnam: Risikofaktoren, mikrobiologische Aspekte und funktionelle Ergebnisse – Eine retrospektive Analyse Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 481-485

Uusitalo M, Schlötzer-Schrehardt U, Kivelä T (2003) Ultrastructural localization of the HNK-1 carbohydrate epitope to glial and neuronal cells of the human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 961-964

Viestenz Arne, Küchle M, Naumann GOH (2003) Blockexzision der Epithelinvasion nach Kataraktoperation– Bericht über 15 Patienten. Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 465-70

Viestenz Arne, Schoerner C, Mayer U (2003) Diplopie bei „Tonsillitis". Ophthalmologe. 100: 744-746

Viestenz Arne, Seitz B (2003) Okuläre Manifestation bei LCAT-Mangel – eine klinisch-histopathologische Korrelation. Klin Monatsbl Augenheilkd 220: 499-502

Viestenz Arne, Viestenz Anja, Mardin CY (2003) Vigabatrin-assoziierte bilaterale einfache Optikusatrophie mit konzentrischer Gesichtsfeldeinengung – Kasuistik mit Literaturübersicht. Ophthalmologe 100: 402-405

4. Telemedizin und Virtuelle Lehre

In interdisziplinären Projekten werden neue Methoden der medizinischen Informationsverarbeitung zur Optimierung von Diagnostik und Behandlung ihrer Patienten erforscht. Die Nutzung von Internet erlaubt den schnellen Zugriff auf relevante klinische Informationen. Automatische Bildanalysesysteme ermöglichen eine quantitative Auswertung von Fundusbildern hinsichtlich verschiedener Erkrankungen. Computer-unterstütze Bilddiagnose erlaubt eine schnelle und „biasfreie" Bewertung von Bildern. Krankheiten werden häufig durch Bewertung mehrerer klinischer Parameter diagnostiziert. Automatische Klassifikationssysteme erlauben die gekoppelte Wertung mehrerer Krankheitszeichen. Integrierte Behandlung mit einem optimierten Prozessmanagement über verschiedene Einrichtungen hinweg erfordert den Zugriff aller behandelnden Ärzten auf alle wichtigen klinischen Daten eines Patienten und damit eine elektronische Abbildung aller klinischen Daten und Bilder in einer elektronischen Patientenakte.

Telemedicine and Virtual Education

Ophthalmology needs new methods for medical information processing to optimize diagnosis and therapy. By several projects in cooperation with the technical faculty telemedical applications were developped. The use of Internet allows the fast access of relevant educational and clinical information. Automated analysis of ophthalmic images combined with automated classification leads to a fast and bias-free evaluation, which is an important prerequisite for screening. A therapeutic approach over the borders of different clinical institutions assume, that all involved doctors have access to all relevant clinical data of the patient. This needs the development of an electronic patient file in a web-based system.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. A. Bialasiewicz, Department of Ophthalmol., Muscat, OMAN, SQUH University of Oman

Dr. Partha Biswas, Indien

Dr. Kei Shinoda, Dept. Ophthalmology, Keio Univ. School of Medicine, Tokyo, Japan

Prof. Dr. Zbigniew Zagorski, Direktor of the University School of Medicine, Lublin, Polen

Finanzierung ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
Virtuelle Hochschule Bayerns, „Operationen in der Augenheilkunde"
Laufzeit: 2000 –2003
PM/SM: 2002: 36.000 € 2003: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
Virtuelle Hochschule Bayerns, „Untersuchungsmethoden in der Augenheilkunde"
Laufzeit: 2002 – 2005
PM/SM: 2003: 18.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
EU, Bundesgesundheitsministerium "TOSCA (Teleophthalmological Services – Citizen-Centred APPLICATIONS)
Laufzeit. 04/2000 – 04/2003
PM/SM: 2002: 28.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
BMBF, WTZ mit Tschechischer Republik
PM/SM: 2002: 800 € 2003: 574 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Seitz
Industrie, zweckgebunden, Technics
PM/SM: 2002: 2.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. B. Seitz
Industrie, zweckgebunden, Intraokularlinsen
PM/SM: 2002: 7.000 € 2003: 35.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
Industrie, zweckgebunden, Okuläre Perfusion
PM/SM: 2002: 16.000 € 2003: 5.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Schönherr
Industrie, zweckgebunden, EUPO-Workshop
PM/SM: 2002: 11.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Bergua
Industrie, zweckgebunden, Trizax
PM/SM: 2002: 5.000 €

Industrie, zweckgebunden, Boehringer
PM/SM: 2002: 1.500 €

Industrie, zweckgebunden, TonoPen
PM/SM: 2002: 3.800 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. C. Mardin
Industrie, zweckgebunden, Novartis-COX
PM/SM: 2002: 3.000 € 2003: 2.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Langenbucher
Fonds 8, LGA-Hornhauttransplantation
PM/SM: 2003: 65.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof Dr. B. Seitz
Industrie, zweckgebunden, Kongress Hornhauttransplantation
PM/SM: 2003: 3.400 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. M. Schlötzer-Schrehardt
Industrie, zweckgebunden, Latanaprost
PM/SM: 2003: 2.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Michelson
Industrie, zweckgebunden, Chibret
PM/SM: 2003: 9.900 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. L. Holbach
Industrie, zweckgebunden, DOP-Kongress
PM/SM: 2003: 3.600 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. H. Wenkel
Industrie, zweckgebunden, Hepatitis C
PM/SM: 2003: 2.200 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 666.000 €2003: 742.000 €

Andere Drittmittel

2002: 170.800 €2003. 264.900 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Georg Michelson, C3-Stelle, Professur für Ophthalmologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Augenklinik mit Poliklinik (Februar 2002)

Prof. Dr. Berthold Seitz, C3-Stelle, Professur für Ophthalmologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Augenklinik mit Poliklinik (Juli 2003)

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. Claus Cursiefen, Immunologische Transplantatreaktionen nach perforierender Keratoplastik, Öffentliche Antrittsvorlesung am 30.06.03

Priv.-Doz. Dr. Antonio Bergua, Glaukom-Diagnostik, Öffentliche Antrittsvorlesung am 09.07.03

Facharztausbildungen

Dr. Wido Budde, 2002

Dr. Eva Wolter-Roessler, 2002

Dr. Doreen Krist, 2003

Dr. Renate Sauer, 2003

Dr. Anja Viestenz, 2003

Dr. Arne Viestenz, 2003

Dr. Nina Wakili, 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Bauer Karin: Über den Einfluß von Hyaluronsäure auf bovine Linsenepithelkulturen unter dem Einfluß von UV-A-Licht-Bestrahlung, 2002

Braun Eveline: Retrospektive Studie über die Behandlung und den Verlauf von Tränenwegsverschlüssen, 2002

Daneschnejad Babeck-Michael: Endothelin-1 Plasmakonzentration bei Gesunden und Niedrigdruckglaukompatienten vor und nach Kälteprovokation. 2002

Ferreira de Souza Renate: Schnittgeometrie bei der gütegeschalteten Erbium:YAG-Laser Trepanation für die perforierende Keratoplastik. 2002

Feuerlein Anja: Analyse von stromalem Laserabtrag und Veränderungen der Hornhautrückfläche bei Laser-in-situ-Keratomileusis. 2002

Fung Michael: Über die lichtverstärkende Schädigung des Linsenepithels durch Hypericin und den Einfluß der Katalase, 2002

Harazny Johanna: Zirkulation des Auges bei Patienten mit Normaldruckglaukomen. 2002

Heindl Verena: Veränderungen der Hornhauttopografie nach extrakapsulärer Kataraktextraktion mit Hinterkammerlinsenimplantation im zeitlichen Verlauf – Vergleich der Resultate des TMS-1 und OrbScan-Systems. 2002

Kamppeter Bernd: Zusammenhang der Mikrozirkulation und der Nervenfaserschichtdicke im neuroretinalen Randsaum im Verlauf des primären Offenwinkelglaukoms. 2002

Kühnel Birte: Eikosanoidsynthese unter Medikamentenexposition. Vergleichende Analysen bei Medikamentenüberempfondlichen und Gesunden. 2002

Pogorelov Pavel: Wanddickenmessung retinaler Gefäße mittels Scanning-Laser-Doppler-Flowmetrie bei Gesunden und bei Patienten mit arterieller Hypertonie. 2002

Dipl.-Math. Spier Ralf, Waveletbasierte Erkennung von Hornhautdefekten. 2002

Themel Susanne: Differentialdiagnose und Therapie periokulärer Basaliome 2002

von Moller Alexander: Differentialdiagnose und Therapie periokulärer Talgdrüsenkarzinome. 2002

Welzenbach Jürgen: Quantifizierung der retinalen Blutung mittels Laser-Scanning-Doppler-Flwmetrie. 2002

Wolter-Roessler Eva: Ergebnisse der Argon-Lasertrabekuloplastik im Vergleich sekundäres Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoliationssyndrom mit primärem Offenwinkelglaukom, 2002

Bozkurt Murat: Kataraktentwicklung nach mechanischer und Lasertrepanation bei der perforierenden Keratoplastik. 2003

Braun Eveline: Ergebnis von 100 Tränenweg-Sondierungen in Auswertung von Krankenblättern angeborener Tränenweg-Stenosen der letzten 5 Jahre. 2003

Feuerlein Anja, Analyse von stromalem Laserabtrag und Veränderungen der Hornhautrück-fläche bei Laser-in-situ Keratomileusis. 2003

Genth Uwe: Messung der Abtragrate von Hornhautgewebe während der photoablativen Abtragung mit dem Excimer-Laser. 2003

Gutzat Mirjam: Langzeitergebnisse nach phototherapeutischer Keratektomie mittels 193 nm Excimerlaser (PTK) bei oberflächlichen Hornhauttrübungen und therapieresistenten Epitheldefekten. 2003

Heindl Verena: Veränderungen der Hornhauttopografie nach extrakapsulärer Kataraktextraktion mit Hinterkammerlinsenimplantation im zeitlichen Verlauf – Vergleich der Resultate des TMS-1 und OrbScan-Systems. 2003

Jacobi Christina: Okuläre Manifestationen bei chronischer Hepatitis C, 2003

Kemter Karin: Einfluß von Faden- und Knotenlage auf Refraktion und Topographie nach perforierender Keratoplastik – Vergleich zwischen mechanischer und nichtmechanischer Trepanation. 2003

Meindl Christian: Digitale Planimetrie zur Langzeitverlaufskontrolle bei Normaldruckglaukom. 2003

Michalk Fabian: Hämodynamische Effekte der pneumatischen externen Gegenpulsation auf die okuläre Perfusion bei Normaldruckglaukomen und Zentralarterienverschlüssen. 2003

Prause Andreas: Second Generation Wavelets for Characterization of Corneal Topography Height Data. („Bachelor-Thesis") 2003

Thürigen Wolfgang, geb. Buckl: Dysgenesien der vorderen Augenabschnitte: funktionelle und morphologische Ergebnisse (Eine retrospektive Studie über 68 Patienten der Erlanger Universitäts-Augenklinik von 1980 bis 1998): 2003

von Moller Alexander: Periokuläre Talgdrüsenkarzinome - eine retrospektive Untersuchung an 23 Patienten unter besonderer Berücksichtigung des immunhistochemischen Nachweises des FHIT Tumorsuppressor-Gens und Mikrosatelliten-instabilitätsanalysen: 2003

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

Holbach L.
Voll-Mitglied in die European Ophthalmic Pathology Society (EOPS), Stockholm, 3.6.03

Michelson G.
Leiter der offiziellen DOG-Sektion „Internet und medizinische Informationsverarbeitung"

Seitz B.
Leiter der offiziellen DOG-Sektion „Kornea"

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Naumann G. O. H.
21.04.2002 Jules Gonin Gold-Medal, der Universität Lausanne / Schweiz, der SOG und des IOC, XXIX International Congress of Ophthalmology, Sydney / Australia
31.05.2002 Doctor honoris causa der Medizinische Akademie, Lublin / Polen
09.11.2002 Verleihung des Special Award der Retina Research Foundation, Houston / Texas / USA
Jan 2003 Honorary Fellow Royal College of Ophthalmologists, FRCOphth (Hon.), London
18.11.2003 Lorenz E. Zimmerman Lecture und Medaille der American Academy of Ophthalmology, Los Angeles-Anaheim / USA

Cursiefen C.
Posterpreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft; DOG 2003, Berlin

Nguyen X. N., Horn F. K., Langenbucher A., Mardin C. Y.
Theodor-Axenfeld-Preis 2003

Schlötzer-Schrehardt U., Konstas A. G., Küchle M., Jünemann A., Naumann G.O.H.
Posterpreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2003

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

15.-17.3.02, Schönherr U., EUPO Course Retina, Erlangen

15.-16.11.02: Mardin CY: Workshop on Imaging Techniques in Early Diagnosis and Early Change of the Optic Disc in glaucomas

14.6.02: Michelson G. 1. Workshop der DOG-Kommission „Augenheilkunde & Internet"

26.9.02: Gerling G, Seitz B: Symposium der Sektion Kornea in der DOG „Spezielle Keratoplastik-Techniken". Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berlin

6.11.02: Seitz B, Blüthner K, Bergua A: 4. Treffen der Arbeitsgruppe für Hornhauttransplantation der Universität Erlangen-Nürnberg

23.11.02: Küchle M, Auffarth GU, Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B., 2. Erlanger Symposium Akkommodation, Presbyopie und Kunstlinsen

3.-4.4.03: Michelson G: New Frontiers in Normal Tension Glaucoma Pseudoexfoliation, Erlangen

5.-6.4.03: Schlötzer-Schrehardt U, Jünemann A. New Frontiers in Pseudoexfoliation, Erlangen

19.-20.9.03: Holbach LM, Küchle M. 31. Jahrestagung der Deutschsprachigen Ophthalmopathologen (DOP), Erlangen

28.07-1.08.03 Nguyen XN, Küchle M. Mardin CY, Tran PT. Course on Vitrectomy and Retinal Diseases, University Eye Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

25.9.03 Joussen A.M., Cursiefen C Symposium: Okuläre Angiogenese. DOG 2004, Berlin

5.11.03: Seitz B, Blüthner K, Bergua A: 5. Treffen der Arbeitsgruppe für Hornhauttransplantation der Universität Erlangen-Nürnberg

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

123. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, 12. Januar 2002

124. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, 9. Februar, 2002

125. Erlanger Augenärztliche Fortbildung und 6. Jahrestreffen der Orbitagruppe, 15. Mai 2002

126. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Erster Erlanger Hornhauttag, 12. Juni 2002

127. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, 10. Juli 2002

128. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, 9. November 2002

129. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, 14. Dezember 2002

130. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Samstag, 11.01.2003

131. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Samstag 15.02.2003

132. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Mittwoch 14.05.2003

133. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Mittwoch 4.06.2003 (Erlanger Hornhauttag)

134. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Mittwoch 9.07.2003

135. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Samstag 8.11.2003

136. Erlanger Augenärztliche Fortbildung, Samstag 13.12.2003

Welttag des Sehens am 09.10.2003 (Organisation: Priv.-Doz. Dr. NX. Nguyen, A. Händel)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

193 nm Excimerlasers für die ophthalmologische Mikrochirurgie

Neurologische Klinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Neurologie

Department of Neurology
Chair of Neurology

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34563
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36597

Ansprechpartner / Contact:
Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Bickel
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33001

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Neundörfer, Bernhard *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	Bernhard.Neundoerfer@neuro.imed.uni-erlangen.de	-34563
Stefan, Hermann	Prof. Dr. med.	Hermann.Stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de	-34541
Lang, Christoph	Prof. Dr. med.	Christoph.Lang@neuro.imed.uni-erlangen.de	-34339
Hilz, Max-Josef	Prof. Dr. med.	Max.Hilz@neuro.imed.uni-erlangen.de	-34444
Lang, Eberhard	Prof. Dr. med.	Eberhard.Lang@rzmail.uni-erlangen.de	-34306
Heuß, Dieter	Prof. Dr. med.	Dieter.Heuß@neuro.imed.uni-erlangen.de	-34310
Heckmann, Josef G.	Priv.Doz. Dr. med.	Josef.Heckmann@neuro.imed.uni-erlangen.de	-34457
Reinhardt, Frank	Priv.Doz. Dr. med.	frank-michael.reinhardt@bezirk-mittelfranken.de	
Kolominsky-Rabas, Peter	Priv.Doz. Dr. med.	Kolominsky@public-health.uni-erlangen.de	-35855
Hecht, Martin	Priv.Doz. Dr. med.	Martin.Hecht@neuro.imed.uni-erlangen.de	-32187
Druschky, Achim	Priv.Doz. Dr. med.	Achim.Druschky@neuro.imed.uni-erlangen.de	
Bickel, Andreas	Priv.Doz. Dr. med.	Andreas.Bickel@neuro.imed.uni-erlangen.de	-36018

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 gehört als Grad –IV-Zentrum zu höchsten Versorgungsstufe für Anfallskranke. Um die vielschichtigen Abläufe zu optimieren, wurde ein Modellprogramm für Epilepsiezentren in Deutschland etabliert. Wichtige Forschungsziele betreffen die Weiterentwicklung der nicht-invasiven Lokalisationsdiagnostik mit Hilfe der hochauflösenden, funktionellen Magnetresonanztomographie und Spektroskopie (MRS) und Magnetenzephalographie, quantitativer EEG-Analysen und iktualer SPECT- und PET-Registrierungen. (Zusammenarbeit mit Neuroradiologie, Nuklearmedizin und Siemens UB MED). Die Untersuchung des bei epilepsiechirurgischen Eingriffen gewonnenen epileptogenen Gewebes mit modernen neurobiologischen und molekulargenetischen Methoden, eröffnet vielversprechende Perspektiven für die klinisch experimentelle Forschung. Diese soll zum besseren Verständnis der Epileptogenese und Prognose beitragen (Zusammenarbeit mit Neuropathologie). Die Verlaufsuntersuchung fokaler Epilepsien sollen Rückschlüsse auf Pharmakoresistenzmechanismen und somit auf innovative Ansätze der medikamentösen Epilepsietherapie gewonnen werden. Neue epilepsiechirurgische Verfahren kommen zum Einsatz; die fokale stereotaktische Radiotherapie wird weiter entwickelt. (Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie und der Klinik für Strahlentherapie).
Eine spezielle EDV-Dokumentation ermöglichst systematische Analysen. Ein Telemedizin-Projekt wurde initiiert. Projektleiter: **Prof. Dr. H. Stefan.**

Epilepsy Center Erlangen

As a degree-four-center ZEE provides the highest level of medical care with patients with therapy resistant seizures. A model program for the management of epilepsy centers was developed. Important research goals are further developments of non-invasive preoperative localization diagnosis with the help of a high resolution functional magnetic-resonancetomography and spectroscopy (MRS) and magnetoencephalography, quantitive EEG-analysis and ictal SPECT- and PET registrations. (Cooperation with neuroradiology and nuclear medicine). Neurobiological and molecular genetic methods allow the examination of epileptogenic tissue gained by surgery. This opens promising perspectives for experimental clinical research and will further the understanding of epileptogenesis. Analyzing the course of focal epilepsies shall contribute to the recognition of pharmacoresistence mechanisms, therapy and prognosis. Innovation strategies for drug treatment of epilepsy with new substances, new surgical procedures and focal radiotherapy will be developed. (Cooperation with neurosurgery and department for radiotherapy). A telemedicine project has been started. Principal investigator: **Prof. Dr. H. Stefan.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. L. F. Quesney, Montreal Neurological Institute (MNI), Kanada

Prof. A. Biraben, Neurologische Klinik Universität Rennes, Frankreich

Prof. C. Baumgartner, Neurologische Universitätsklinik Wien, Österreich

Prof. J. Duncan, National Hospital Queen Square London, England

Prof. C. Binnie, Kings College London, England

Prof. E. Körner, Universitätsklinik für Neurologie Graz, Österreich

Dr. G. Krämer, Schweizerische Epilepsieklinik Zürich, Schweiz

Prof. W. Teodore, NINDS.NIH., USA

Prof. Dong-Zhou, Ausbau des Deutsch-Chinesischen Epilepsiezentrums an der Universität Chengdu, West-China, Ehrenprofessur Universität Chengdu

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Schwarz
PM: 2002: 8.400 € 2003: 8.400 €

DFG, FKZ:MEG/STE 380/9-2
PM/SM: 2002: 67.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Hammen
Sander Stiftung, MR-Spektroskopie
PM/SM: 2002: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. Y. Wang
GlaxoSmithKline, Stipendium, "Influence of AED on the Progression of Focal Epileptic Activity"
PM/SM: 2002: 21.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. T. Hammen
Universitätsbund, „MRS-Kooperation mit Siemens zur Anwendung einer GABA-Editiersequenz"
SM: 2003: 6.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. M. Schwarz
Forschungspreis
SM: 2003: 2.500,- EUR

Pfizer, „Pregabalin, Lamotrigin"
SM: 2002: 5.412 €

UCB: TISA-Studie Levetiracetam
PM/SM: 2002: 120.807 € 2003: 2.421 €

Novartis, CAMP-Studie
PM/SM: 2002: 9.459 €

Quintiles: Harkoseride
PM/SM: 2003: 16.472 €

Desitin, Oxcarbazepin
PM/SM: 2003: 2.222 €

Cyberonics, VNS
PM/SM: 2003: 14.480 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Druschky K, Kaltenhäuser M, Hummel C, Druschky A, Pauli E, Huk WJ, Stefan H, Neundörfer B (2002) Somatotopic Organiszation of the Ventral and dorsal Finger surface Representations in Human Primary Sensory Cortex Evaluated by Magnetencephalography. Neurolmage 15: 182-189

Grabenbauer GG, Reinhold C, Kerling F, Müller RG, Lambrecht U, Pauli E, Ganslandt O, Sauer R, Stefan H (2002) Fractionated stereotactically guided radiotherapy of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. Acta Neurochir Suppl 84: 65-70

Hammen T, Stefan H, Tomandl B (2002) The role of in vivo 1H-MR spectroscopy in the evaluation of epilepsies. Spectroscopy 16: 297-306

Kasper B, Stefan H, Paulus W (2002) Microdysgenesis – a relevant finding in refractory epilepsy? A response to S.H. Eriksson et al. Acta Neuropathologica 103: 74-77

Kirchner A, Pauli E, Hilz MJ, Neundörfer B, Stefan H (2002) Sex differences and lateral asymmetry in heart rate modulation in patients with temporal lobe epikepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 73-75

Kirchner A, Stefan H, Schmelz M, Halsbeck KM, Birklein F (2002) Influence of vagus nerve stimulation on histamine-induced itching. Neurology 59: 108-112

Stefan H, Pauli E (2002) Progressive cognitive decline in epilepsy: an indication of ongoing plasticity. Prog Brain Res 135: 409-417

Stefan H, Pauli E, Kerling F, Schwarz A, Koebnick C (2002) Autonomic auras: left hemispheric predominance of epileptic generators of cold shivers and goose pumps? Epilepsia 43: 41-45

Tilz C, Hummel C, Kettenmann B, Stefan H (2002) Ictal onst localization of epileptic seizures by magnetoencephalography. Acta Neurol Scand 106: 190-195

Wang Y, Zhou D, Wang B, Kirchner A, Hopp P, Kerling F, Pauli E, Stefan H (2002) Clinical effects of topiramate against secondarily generalized tonic-clonic seizures. Epilepsy Res 49: 121-130

Zhou D, Wang Y, Hopp P, Kerling F, Kirchner A, Pauli E, Stefan H (2002) Influence on ictal seizure semiology of rapid withdrawal of carbamazepine and valproate in monontherapy. Epilepsia 43: 386-93

Hammen T, Stefan H, Pauli E, Schaefer I, Huk W, Tomandl B (2003) 1H-MR spectroscopy: a promising method in distinguishing subgroups in temporal lobe epilepsy? J Neurol Sci 215: 21-25

Hammen T, Stefan H, Eberhardt KE, Tomandl B (2003) Clinical applications of 1H-MR spectroscopy in the evaluation of epilepsies – what do pathological spectra stand for with regard to current results and what answers do they give to common clinical questions concerning the treatment of epilepsies? Acta Neurol Scand 108: 223-238

Kasper B, Stefan H, Paulus W (2003) Microdysgenensis in mesial temporal lobe epilepsy: A clinicopathological study. Ann Neurol 54: 501-6

Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, Tilz C, Kaltenhäuser M, Hopfengärtner R, Buchfelder M, Romstöck J (2003) Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. Brain 126: 2396-2405

Wang Y, Zhou D, Wang B, Li H, Chai H, Zhou Q, Zhang S, Stefan H (2003) A kindling model of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy in Sprague-Dawley rats induced by Coriaria lactone and its possible mechanism. Epilepsia 44: 475-88

2. Autonomes Nervensystem

Das autonome Forschungslabor entwickelt Methoden zur Frühdiagnose sympathischer oder parasympathischer Störungen und trägt zur genaueren Kenntnis der Pathophysiologie autonomer Funktionssysteme bei. In Kooperation mit Forschergruppen in Boston, New York und Pavia wurden Systeme entwickelt, mit denen zerebro- und kardiovaskuläre Regulationsstörungen diagnostiziert werden können. So gelang die Implementation eines in Deutschland einzigartigen Systems zur selektiven Quantifizierung sympathischer und parasympathischer Aktivität. Bei unterschiedlichen neurologischen und internistischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Amyotropher Lateralsklerose, Migräne, Diabetes mellitus, Hirninfarkt und Demenzpatienten wurden Parameter zur Frühdiagnose autonomer Störungen identifiziert und Hinweise auf die Pathophysiologie plötzlicher Todesfälle gefunden. Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie konnte in Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin ein Zusammenhang zwischen kardial-sympathischen Innervationsstörungen und dem Erfolg epilepsiechirurgischer Eingriffe aufgezeigt und die Pathophysiologie des „sudden unexplained death in epilepsy" (SUDEP) genauer analysiert werden. In Kooperation mit der Mount Sinai School of Medicine, New York (Prof. Desnik) konnten bei Fabry-Patienten zerebrale Autoregulations- und Perfusions-Störungen sowie Verbesserungen unter Enzymersatztherapie aufgezeigt werden. Mit dem Dysautonomia Treatment and Evaluation Center der New York University (Prof. Axelrod) wurde der Effekt physikalischer Manöver bei orthostatischer Hypertonie in Folge Familiärer Dysautonomie, einem Modell-Krankheitsbild zentraler und peripher-autonomer Störungen, nachgewiesen. Die Pathophysiologie orthostatischer Hypotonie wird derzeit in Zusammenarbeit mit der Klinik für Querschnittsgelähmte (Bayreuth) bei Querschnittspatienten durchgeführt.

Projektleiter: **Prof. Dr. M. J. Hilz**. Mitarbeiter: **Priv.-Doz. Dr. M. Hecht, Priv.-Doz. Dr. A. Bickel, Dr. B. Stemper, Dr. M. Dütsch, Dr. H. Marthol.**

Autonomic Nervous System

The autonomic research laboratory develops and evaluates methods for early diagnosis of sympathetic and parasympathetic dysfunction and therefore contributes to a better understanding of the pathophysiology and the interaction of systems of the autonomic nervous system. In cooperation with research groups in Boston, New York and Pavia, we developed acquisition- and analysis systems for the diagnosis of cerebro- and cardiovascular dysfunction and for the evaluation of their interaction. We established a system for stimulation and selective quantification of sympathetic and parasympathetic activity, which is unique in Germany. In various neurological and internal diseases, e.g. multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, migraine, diabetes mellitus, stroke and dementia, we identified parameters for an early diagnosis of autonomic dysfunction, which might – to some extent – elucidate the pathophysiology of sudden deaths. In cooperation with the department of nuclear medicine, we demonstrated a correlation between the impairment of sympathetic cardiac modulation and the outcome of epilepsy surgery in patients with temporal lobe epilepsy and analyzed the pathophysiology of „sudden unexplained death in epilepsy" (SUDEP). In cooperation with the Mount Sinai School of Medicine, New York (Prof. Desnick), we showed impaired cerebral perfusion and autoregulation in Fabry patients with significant improvement after enzyme replacement therapy with recombinant α-galactosidase A. Together with the Dysautonomia Center at New York University (Prof. Axelrod), we assessed the effect of physical countermaneuvers on orthostatic hypotension in Familial dysautonomia, a disease serving as a model of central and peripheral autonomic dysfunction. Studies on the pathophysiology and treatment of orthostatic hypotension in patients with chronic spinal cord lesions in cooperation with the department of Spinal Cord Injuries (Bayreuth) are currently ongoing.
Principal investigator: **Prof. Dr. M. J. Hilz**. Co-Investigators: **Priv.-Doz. Dr. M. Hecht, Priv.-Doz. Dr. A. Bickel, Dr. B. Stemper, Dr. M. Dütsch, Dr. H. 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. Luciano Bernardi, Universita di Pavia, Italien
Prof. Dr. Roger Hainsworth, University of Leeds, England
Prof. Dr. Roy Freeman, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Finanzierung / Funding

Genzyme Corporation, Cambridge, MA, "Neurophysiological and autonomic evaluation of patients with Fabry disease."
PM/SM: 2002: 233.936

Pfizer Pharmaceuticals Inc., New York, NY, "Influence of Sildenafil on cerebral perfusion and autoregulation and baroreflex sensitivity."
PM/SM: 2003: 58.484 €

Dysautonomia Foundation New York, NY: „Sleep related autonomic dysregulation in Familial Dysautonomia"
PM/SM: 2003: 198.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Berghoff M, Kathpal M, Kilo S, Hilz MJ, Freeman R (2002) Vascular and neural mechanisms of Ach-mediated vasodilatation in the forearm cutaneous mircrocirculation. J Appl Physiol 92: 780-788

Bernardi L, Hilz MJ, Stemper B, Passino C, Welsch G, Axelrod FB (2003) Respiratory and cerebrovascular responses to hypoxia and hypercapnia in familial dysautonomia. Am J Respir Critical Care Med 167: 141-149

Bickel A, Axelrod FB, Schmelz M, Marthol H, Hilz MJ (2002) Dermal microdialysis provides evidence for hypersensitivity to norepinephrine in familial dysautonomia patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 299-302

Brown C, Dütsch M, Michelson G, Neundörfer B, Hilz MJ (2002) Impaired cardiovascular responses to baroreflex stimulation in open-angle and normal-pressure glaucoma. Clinical Science 102: 623-630

Dütsch M, Hilz MJ, Rauhut U, Solomon J, Neundörfer B, Axelrod FB (2002) Sympathetic and parasympathetic pupillary dysfunction in familial dysautonomia. J Neurol Sci 195: 77-83

Dütsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ (2002) Small fiber neuropathy predominates in Fabry neuropathy. J Clin Neurophysiol 19: 575-586

Hilz MJ, Devinsky O, Doyle W, Mauerer A, Dütsch M (2002) Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. Brain 125: 985-995

Hilz MJ, Axelrod FB, Braeske K, Stemper B (2002) Cold pressor test demonstrates residual sympathetic cardiovascular activation in familial dysautonomia. J Neurol Sci 196: 81-89

Hilz MJ, Axelrod FB, Haertl U, Brown CM, Stemper B (2002) Transcranial Doppler sonography during head up tilt suggests preserved central sympathetic activation in familial dysautonomia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72: 657-660

Hilz MJ, Marthol H, Neundörfer B (2002) Synkopen – eine systematische Übersicht zur Klassifikation, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Fortschr Neurol Psychiat 70: 95-107

Hilz MJ (2002) Assessment and evaluation of hereditary sensory and autonomic neuropathies with autonomic and neurophysiological examiniations. Clin Auton Res 12 (Suppl 1): I/33-I/43

Hilz MJ, Axelrod FB, Steingrüber M, Stemper B (2002) Valsalva maneuver suggests increased rigidity of cerebral resistance vessels in Familial Dysautonomia. Clin Aut Res 12: 385-392

Hilz MJ, Hecht MJ, Mittelhamm F, Neundörfer B, Brown CM (2002) Baroreflex stimulation shows impaired cardiovagal and preserved vasomotor function in early stage amyotrophic lateral sclerosis. Amyotr Lat Scler Motor Neuron Disord 3: 137-144

Kirchner A, Pauli E, Hilz MJ, Neundörfer B, Stefan H (2002) Sex differences and lateral asymmetry in heart rate modulation in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72: 73-75

Singer W, Win-Kuang S, Opfer-Gehrking L, McPhee BR, Hilz MJ, Low PA (2002) Evidence of an instrinsic sinus node abnormality in patients with postural tachycardia syndrome. Mayo Clin Proc 77: 246-252

Sommer JB, Schoerner C, Heckmann JG, Neundörfer B, Hilz MJ (2002) Mononeuritis multiplex due to Coixella Burnetii infection (Q fever). Acta Neurol Scand 106: 371-373

Stemper B, Hilz MJ, Rauhut U, Neundörfer B (2002) Evaluation of cold face test bradycardia by means of spectral analysis. Clin Aut Res 12: 78-83

Brown CM, Stemper B, Welsch G, Brys M, Axelrod FB, Hilz MJ (2003) Orthostatic challenge reveals impaired vascular resistance control, but normal venous pooling and capillary filtration in familial dysautonomia. Clinical Science 104: 163-169

Brown CM, Hecht MJ, Weih A, Neundörfer B, Hilz MJ (2003) Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. Eur J Clin Invest 33: 10-16

Brown CM, Dütsch M, Hecht MJ, Neundörfer B, Hilz MJ (2003) Assessment of cerebrovascular and cardiovascular responses to lower body negative pressure as a test of cerebral autoregulation. J Neurol Sci 208: 71-78

Brown CM, Sanya EO, Hilz MJ (2003) Effect of cold face stimulation on cerebral bood flow in humans. Brain Res Bull 61: 81-86

Brown CM, Hecht MJ, Neundörfer B, Hilz MJ (2003) Effects of lower body negative pressure on cardiac and vascular responses to carotid baroreflex stimulation. Physiol Res 52: 637-645

Brys M, Brown C, Marthol H, Franta R, Hilz MJ (2003) Dynamic cerebral autoregulation remains stable during physical challenge in healthy persons. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285: H1048-H1054

Hecht MJ, Brown CM, Mittelhamm F, Werner D, Neundörfer B, Hilz MJ (2003) Increased hypoxic blood pressure response in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 213: 47-53

Heckmann JG, Brown CM, Cheregi M, Hilz MJ, Neundörfer B (2003) Delayed cerebrovascular autoregulatory response to ergometer exercise in normotensive elderly humans. Cerebrovasc Dis 16: 423-429

Hilz MJ, Platsch G, Druschky K, Pauli E, Kuwert T, Stefan H, Neundörfer B, Druschky A (2003) Outcome of epilepsy surgery correlates with sympathetic modulation and neuroimaging of the heart. J Neurol Sci 216: 153-162

Marthol H, Tutaj M, Brys M, Brown C, Hecht M, Axelrod FB, Hilz MJ (2003) Clonidine improves postprandial baroreflex control in familial dysautonomia. Eur J Clin Invest 33: 912-918

Sanya EO, Brown CM, Dütsch M, Zikeli U, Neundorfer B, Hilz MJ (2003) Impaired cardiovagal and vasomotor responses to baroreceptor stimulation in type II diabetes mellitus, Eur J Clin Invest 33: 582-588

Singer W, Shen WK, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ (2003) Heart rate-dependent electrocardiogramm abnormalities in patients with postural tachycardia syndrom. Auton Neurosci 103: 106-113

Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA (2003) Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 1294-1298

Stemper B, Hilz MJ (2003) Postischemic cutaneous hyperperfusion in the presence of forearm hypoperfusion suggests sympathetic vasomotor dysfunction in Fabry disease. J Neurology 250: 970-976

Stemper B, Axelrod F, Marthol H, Brown C, Brys M, Welsch G, Hilz MJ (2003) Terminal vessel hyperperfusion despite organ hypoperfusion in familial dysautonomia, Clinical Science 105: 295-301

Werner D, Marthol H, Brown CM, Daniel WG, Hilz MJ (2003) Changes of cerebral blood flow velocities during enhanced external counterpulsation (EECP). Acta Neurol Scand 107: 405-411

3. Degenerative Hirnerkrankungen

Sensorik: Prüfung sensorischer Fähigkeiten von Demenz-Patienten mit Hilfe einfacher, klinisch gut anwendbarer Verfahren. Frühere Studien in Zusammenarbeit mit dem Pharmakologischen Institut der Universität hatten ergeben, dass Hyp- oder Anosmien ein häufiges Frühsymptom des Morbus Parkinson und der diffusen Lewykörperchen-Erkrankung sind. Der Geschmackssinn soll bei einer Reihe von Demenzen evaluiert und auf seine klinische und diagnostische Verwertbarkeit zu geprüft werden. Morbus Alzheimer: Störungen des zentralen cholinergen Systems sind ein wesentliches Element des Morbus Alzheimer und vor allem für Störungen des Gedächtnisses verantwortlich. In Zusammenarbeit mit psychiatrischen und neurologischen Einrichtungen bundesweit wird das Ansprechen von klinisch diagnostizierten Alzheimer-Patienten auf zentral-cholinerge Medikamente, insbesondere Galantamin, untersucht, wobei auch Langzeitverläufe über mehrere Jahre erfaßt werden. Neben der unmittelbaren Auswirkung auf Patienten und deren Leistungsfähigkeit wird die Belastung der pflegenden Angehörigen erfaßt. Neuropsychologie: In Zusammenarbeit mit einer ortsansässigen Elektronikfirma wird versucht, das zur Untersuchung von Aufmerksamkeitsstörungen verwen-

dete Instrument des Trail-making-Tests, eines Zahlen- bzw. Zahlenbuchstabenverbindungstests, auf eine möglichst objektive elektronische Basis zu stellen, indem die Stiftspuren des Probanden über Drucksensoren aufgezeichnet und die Ergebnisse noch besser als bisher nicht nur nach ihrer zeitlichen, sondern auch nach ihrer motorischen und Fehlerkomponente bewertet werden können. Angestrebt wird ein auch am Krankenbett einsetzbarer einfacher und doch aussagekräftiger Test, der die bisherige Papier- und Bleistiftversion ergänzen oder ersetzen könnte. Projektleiter: **Prof. Dr. C. Lang.**

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lang CJG, Bergmann M (2002) Demenzen mit Lewykörperchen. Fortschr Neurol Psychiatr 70: 476-494

Lang CJG, Hager K, Rösler M, Schwalen S (2002) Galantamin (Reminyl^{R}) nützt Patienten mit leichtgradiger Alzheimer-Krankheit und deren Angehörigen. Akt Neurol 29: 402-408

Lang CJG, Balan J, Blunk J, Heckmann JG (2002) Neuropsychologisches Defizit-Screening - ein Screening-Test auch für Demenzen? Nervenarzt 73: 434-441

Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ, Hummel T (2003) Neurological aspects of taste disorders. Arch Neurol 60: 667-671

Wallesch CW, Förstl H, Herholz K, Lang C, Schmidtke K (2003) Alzheimer-Demenz (AD) und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB). In: Diener HC (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart pp 96-99

Degenerative brain diseases

As part of a long-term study sensory abilities of demented patients are being assessed using simple and clinically oriented methods for testing the senses of smell and taste. Former studies in collaboration with the university's pharmacological institute resulted in the finding that hyp- and ansomias are a frequent and early symptom of Parkinson's and diffuse Lewy body disease. Further research is aimed at evaluating the sense of taste in a number of dementias and at assessing its clinical and diagnostic usefulness. Disorders of the central cholinergic systems are an essential element of Alzheimer's disease and are particularly responsible for disturbances of memory. In collaboration with psychiatric and neurological institutions nationwide the response of clinically diagnosed Alzheimer patients to central cholinergic agents is assessed, especially to galantamine. It is intended to register long-term courses extending over many years. In addition to its impact on the patient and his performance the burden exerted on caring relatives and other persons is also being assessed. In collaboration with a local electronic plant it is planned to computerize the well known and world-wide used Trail Making Test, a test for the assessment of attentional disoders which requires the proband to connect digits and letters. The manual tracking of the subjects is registered using pressure sensors reflecting its exact speed, direction, and force. Thus it will be possible to evaluate performances not only according to overall time, but also to motor and decisional components, persistence and errors. The intention is to develop a test modification which is applicable for bed-side testing yielding objective results augmenting or replacing paper and pencil testing. Principal investigator: **Prof. Dr. C. Lang.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Lang
Fa. Janssen-Cilag AG
PM/SM: 2002: 20.000 € 2003: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. C. Lang
ELAN-Fond
PM/SM: 2003: 6.000 €

4. Neuromuskuläre Erkrankungen

Das Neuromuskuläre Zentrum besteht aus einer Spezialambulanz und einem neurohistologischen Labor zur Diagnostik, Behandlung und Erforschung neuromuskulärer Erkrankungen. Die folgenden Forschungsprojekte laufen derzeit oder wurden im Berichtzeitraum abgeschlossen: (1) apoptotischer Zelltod und Signaltransduktion bei entzündlichen neuromuskulären Erkrankungen (2) Oxidativer Stress (CML-RAGE-NFkB pathway) bei entzündlichen und nicht-entzündlichen neuromuskulären Erkrankungen (3) Hypoxie-induzierbare Faktoren bei entzündlichen neuromuskulären Erkrankungen (4) Annexine und entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen (5) Ca++-bindende Proteine in der selektiven Vulnerabilität von Motoneuronen bei der amyotrophischen Lateralsklerose (ALS) (6) COX 1 und 2 in spinalen Motoneuronen bei ALS (7) Glioneuronale Einschlußkörper bei SCA 2 (8) Phäno- und Genotypisierung einer autosomal rezessiv vererbten Form der HMSN II in einer Costa Ricanischen Familie (9) Magnetresonanztomographie des Kopfes bei ALS-Patienten unter besonderer Berücksichtigung der FLAIR-Sequenzen (10) Vergleichende magnet-resonanztomographische und neurophysiologische (paarweise trankranielle Magnetstimulation) Untersuchung der Pyramidenbahn bei ALS (11) Krankheitsbewältigung und Quality of Life von ALS-Patienten (12) Psychosoziale Situation und Belastung pflegender Angehöriger von ALS-Patienten (13) „shared decision making" bei Patienten mit ALS - Entwicklung, Erprobung und Evaluation eines audiovisuellen, patientenorientierten Aufklärungsinventars über Beatmung bei ALS-Patienten. Therapeutische Studien (A) Deflazacort bei Dysferlinopathien – eine doppelblinde placebokontrollierte klinische Studie/BMBF-Teilprojekt R19 MD-NET, Förderkennzeichen 01GM0302 (B) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, study to evaluate the efficacy and safety of IGIV-Chromatography (IGIV-C), 10% treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – BAY 41-1000/IMP 100538 (C) multizentrische, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Vitamin E bei Patienten mit ALS unter Standardtherapie mit Riluzol (D) Double blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the efficacy of ONO-2506PO in the presence of riluzole, following oral dosing for 12 months to patients with amyotrophic lateral

sclerosis - 2506PO/EU0106. Projektleiter: **Prof. Dr. D. F. Heuß**. Mitarbeiter: **Dr. S. Probst-Cousin, Dr. M. Haslbeck, Dr. C. Berghoff, Dr. C. Maihöfner, Dr. T. Leuschner, Dr. T. Moriabadi**. Federführung Projekte 9-13; C, D: **Priv.-Doz. Dr. M. Hecht.** Mitarbeiter: **Dr. R. Metzner.**

Neuromuscular Diseases

The Neuromuscular Disease Center provides a specialized outpatient clinic and a neuropathological laboratory for diagnostic biopsies and for the investigation of neuromuscular diseases. The following studies are performed: (1) apoptotic cell ceath and signal transduction in inflammatory neuromuscular diseases (2) oxidative stress (CML-RAGE-NFkB pathway) in inflammatory and non-inflammatory neuromuscular diseases (3) hypoxia-inducible factors in inflammatory neuromuscular diseases (4) annexins in inflammatory myopathies (5) Ca++-binding proteins in human tissue of amyotrophic lateral sclerosis (6) COX 1 and 2 in spinal motor neurons in ALS (7) glio-neuronal inclusion bodies in SCA 2 (8) pheno- and genotyping in autosomal rezessive CMT II in a Costa Rican family (9) MRI-imaging of the head in motor neuron disease focusing on FLAIR-sequences (10) Comparison of MRI-imaging and neurophysiological investigations (paired transcranial magnetic stimulation) of the pyramidal tract in ALS (11) Coping and Quality of Life in ALS patients (12) Psychosocial situation and burden of care in ALS caregivers (13) „shared decision making" in ALS patients - development and evaluation of an interactive videodisc decision aid about artificial ventilation for ALS-patients. Therapeutical Trials (A) Deflazacort in Dysferlinopathies – double-blind, placebo-controlled study/BMBF-Teilprojekt R19 MD-NET (B) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, study to evaluate the efficacy and safety of IGIV-Chromatography (IGIV-C), 10% treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – BAY 41-1000/IMP 100538 (C) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of Vitamin E in ALS patients in the presence of riluzole (D) Double blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the efficacy of ONO-2506PO in the presence of riluzole, following oral dosing for 12 months to patients with amyotrophic lateral sclerosis - 2506PO/EU0106. Principal investigator: **Prof. Dr. D. F. Heuß**. Co-Investigators: **Dr. S. Probst-Cousin, Dr. M. Haslbeck, Dr. C. Berghoff, Dr. C. Maihöfner, Dr. T. Leuschner, Dr. T. Moriabadi**. Principal investigator projects 9-13; C, D: **Priv.-Doz. Dr. M. Hecht.** Co-Investigators: **Frau Dr. R. Metzner.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Institute of Health Research (INISA), School of Biology, University of Costa Rica, Department of Neurology, San Juan de Dios Hospital, San José, Costa Rica

University of Lisboa, Department of Neurology, Center of Neuromuscular Diseases, Prof. de Carvalho, Portugal

London School of Medicin, Queen Mary University, London, Prof. M. Swash, England

Department of Neurology, University of Torino, Prof. A. Chio, Italien

Finanzierung / Funding

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)
PM/SM: 2002: 102.736 € 2003: 105.782 €

BMBF, IZKF
PM: 2002: BAT Vb
SM: 86.000 €

ELAN-Fonds, FKZ: 99.10.13.1
PM/SM: 2002: 13.820 €

ONO Pharmaceutical Co.Ltd., Therapiestudie ONO-2506PO/EU0106
PM/SM: 2002: 35.000 € 2003: 70.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. B. Rautenstrauß, Prof. Dr. D. Heuß
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, „Positionelle Klonierung des ursächlichen Genes einer autosomal-rezessiv vererbten Charcot-Marie-Tooth Erkrankung des Typs 2"
PM/SM: 2003: 10.076 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Haslbeck KM, Schleicher EH, Neundörfer B, Heuß D (2002) Localization of N^{ε}-Carboxymethyllysine in human sural nerves in polyneuropathies of non-diabetic etiology. Acta Neuropathol 104: 45-52

Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Neundörfer B, Heuß D (2002) Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: A follow-up examination including FLAIR images. J Neurol Sci 199: 59-65

Hecht MJ, Hillemacher T, Gräsel E, Tigges S, Winterholler M, Heuß D, Hilz MJ, Neundörfer B (2002) Subjective experience and coping in ALS. Amyotroph Lat Scler Other Motor Neuron Disord 3: 225-31

Heuß D, Neundörfer B (2002) Polyneuropathien und Sport. Akt Neurol 29: 327-32

Heuß D, Müller-Felber W, Schulte-Mattler W, Dengler R, Toyka K, Sommer C (2002) Diagnostik und Therapie der Multifokalen Motorischen Neuropathie (MMN) – Bundeseinheitliche Konsensuspapiere im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM). Nervenheilkunde 21: 100-7

Ludolph A, Borasio GD, Hecht MJ, Meyer T, Winkler G (2002) Amyotrophe Lateralsklerose. In: Diener HC, Hacke W. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002: 125-127

Probst-Cousin S, Kowolik D, Kuchelmeister K, Kayser C, Neundörfer B, Heuß D (2002) Expression of annexin-1 in multiple sclerosis plaque tissue. Neuropath Appl Neuro 28: 292-300

Schleicher E, Nerlich A, Haslbeck M, Heuß D, Kaper M, Bierhaus A, Nawroth P, Haering H, Friess U (2002) Formation of N^{ε}-(carboxymethyl)lysine in inflamm atory and noninflammatory conditions of nerve and muscle and in inflammatory cells in vitro. International Congress Series 1245: 53-9

Winterholler M, Heckmann J, Hecht MJ, Erbguth F (2002) Recurrent trismus and stridor in an ALS patient: Successful treatment with botulinum toxin. Neurology 58: 502-503

Hecht MJ, Gräsel E, Tigges S, Hillemacher T, Hilz MJ, Heuß D, Neundörfer B (2003) Burden of care and burden components in caregivers of ALS patients. Palliative Medicine 17: 327-33

Hecht M, Brown C, Mittelhamm F, Werner D, Heuß D, Neundörfer B, Hilz M (2003) Increased hypoxic blood pressure response in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 213: 47-53

Hecht MJ (2003) Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) – aktueller Stand. Nervenheilkunde 22: 136-141

Hecht MJ, Heuss D, Hilz MJ (2003) Mit Fingerspitzengefühl zur richtigen Diagnose. Polyneuropathie erkennen und behandeln. MMW 81: 505-509

Heuß D, Schlotter-Weigel B, Sommer C (2003) Diagnostik und Therapie der vaskulitischen Neuropathie – Bundeseinheitliche Konsensuspapiere im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM). Fortschritte der Neurologie Psychiatrie 71: 172-86

Heuß D, Sommer C, Haupt WF, Neundörfer B (2003) Diagnostik bei Polyneuropathien. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Hrsg. H.C. Diener, W. Hacke. Thieme, Stuttgart New York, pp. 276-83

Heuß D, Schlotter-Weigel B, Engelhardt A, Reinhold-Keller E, Sommer C (2003) Diagnostik und Therapie der vaskulitischen Neuropathien und Neuropathien bei Kollagenosen. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Hrsg. H.C. Diener, W. Hacke. Thieme, Stuttgart New York. pp. 263-73

Heuß D und Hecht M (2003) Klinik, Diagnostik und Therapie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). extracta psyciatrica neurologica, Ausgabe 5/2003, pp. 14-9

Leal A, Berghoff C, Berghoff M, Del Valle G, Contreras C, Montoya O, Hernández E, Barrantes R, Schlötzer-Schrehardt U, Neundörfer B, Reis A, Rautenstrauss B, Heuß D (2003) Charcot-Marie-Tooth disease: A novel Tyr145Ser mutation in the myelin protein zero (MPZ, P0) gene causes different phenotypes in homozygous and heterozygous carriers within one family. Neurogenetics 4: 191-7

Maihöfner C, Probst-Cousin S, Bergmann M, Neuhuber W, Neundörfer B, Heuß D (2003) Expression and localization of cyclooxygenase-1 and –2 in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurosci 18: 1527-34

5. Schmerz

Chronischer Schmerz

1. Magnetenzephalographische Quellenlokalisation kortikaler Aktivität nach Kälte- und Kälteschmerzreizen bei gesunden Probanden und Patienten mit Thalamusschmerzen; 2. Repetitive transkranielle Magnetstimulation bei zentralen Schmerzen 3. Erregbarkeit des primären somatosensorischen Kortex bei Migräne; 4. Kortikale Reorganisation bei Patienten mit atypischem Gesichtsschmerz; 5. Ergebnisqualität multimodaler Behandlungsprogramme bei Rückenschmerzen; 6. Claudicatio spinalis bei lumbaler spinaler Stenose 7. Komorbidität bei chronischen Schmerzen. Projektleiter: **Prof. Dr. Dr. habil. E. Lang.**

Schmerz und C-Faser-Funktion bei Polyneuropathien

1.Quantifizierung der intradermalen Katecholamine mittels Mikrodialyse bei Gesunden, Patienten mit Komplexem Regionalen Schmerzsyndrom und Patienten mit chronischen Neuropathien. 2. Messung der Gefäßreaktion nach intradermaler Katecholaminapplikation bei Gesunden und Patienten mit CRPS sowie chronischen Neuropathien. 3. Vasokonstriktion und Schweißsekretion bei Patienten nach Sympathektomie. 4. Molekulargenetische und mikrodialytische Untersuchungen bei Patienten mit komplexem regionalem Schmnerzsyndrom. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. med. A. Bickel**, (Vorgänger: **Prof. Dr. F. Birklein** (bis 2002). Mitarbeiter: **Dr. S. Leis, Dr. B. Namer.**

Mechanismen von Schmerz und Hyperalgesie bei Neuropathischen Schmerzsyndromen / CRPS

1. Epidemiologie und Prognose von Komplex-regionalen Schmerzsyndromen (CRPS) 2. Kortikale Plastizität bei CRPS und ihre pharmakologische Beeinflussung (Untersuchungen mit Magnetencephalographie; MEG) 3. Zentrale Verarbeitung von Schmerz und Hyperalgesie beim Nervenschmerz (Untersuchungen mit MEG und funktioneller Kernspintomographie; fMRI) 4. kortikale Verarbeitung von zielgerichteten Bewegungen 5. Korrelate schmerztherapeutischer Interventionen (z.B. Na-Kanal Blockade) in der funktionellen Bildgebung. Projektleiter: **Dr. C. Maihöfner, Prof. Dr. H. O. Handwerker.**

Pain

Chronic pain

1. Magnetoencephalographic source localisation of pain and cold evoked cortical activity in healthy volunteers and patients with central post stroke pain; 2. Repetitive transcraniell magnetic stimulation; 3. Excitability of the primary somatosensory cortex in migraine; 4. Cortical reorganisation in patients with atypical facial pain; 5. Outcome of multimodal rehabilitation programs in patients with low back pain; 6. Internittent claudication in lumbar spinal stenosis 7. Comorbidity in chronic pain conditions. Principal Investigator: **Prof. Dr. Dr. habil. E. Lang.**

Chronic neuropathies

1. Quantification of intradermal catecholamines by means of microdialysis in healthy subjects, patients with complex regional pain syndrome and patients with chronic neuropathies. 2. Evaluation of vascular responses after intradermal application of catecholamines in healthy subjects, patients with complex regional pain syndrome and patients with chronic neuropathies. 3. Vasoconstriction and sweat secretion in patients after sympathectomie. 4. Molecular genetics and microdialysis in patients with complex regional pain syndrome. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. A. Bickel**, (**Prof. Dr. F. Birklein** (until 2002). Co-investigators: **Dr. S. Leis, Dr. B. Namer.**

Mechanisms of pain and hyperalgesia in neuropathic pain syndromes / CRPS

1. Epidemiology and prognosis of Complex-Regional Pain-Syndromes (CRPS) 2. Cortical plasticity in CRPS and pharmacological modulation (magnetoencephalographic MEG studies; MEG) 3. Central processing of pain and hyperalgesia in neuropathic pain syndromes (MEG and functional magnetic resonance imaging; fMRI) 4. Cortical processing of goal directed movements 5. Central correlates of pain interventions (sodium channel blockades) using functional imaging. Principal investigator: **Dr. C. Maihöfner, Prof. Dr. H. O. Handwerker.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lang
Industrie
PM/SM: 2002: 10.500 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. E. Lang
Elan-Fonds
PM/SM: 2003: 15.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Bickel
DFG, SFB353, Teilprojekt C3
PM/SM: 2002: 86.000 € 2003: 86.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Bickel
Elan-Fonds
PM/SM: 2002: 35.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. A. Bickel
Marohn-Stiftung
PM/SM: 2003: 32.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. C. Maihöfner, Prof. Dr. H. O. Handwerker
BMBF, Deutscher Forschungverbund, „Neuropathischer Schmerz"
PM/SM: 2002: 57.000 € 2003: 57.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bickel A, Krämer HH, Hilz MJ, Birklein F, Neundörfer B, Schmelz M (2002) Assessment of the neurogenic flare reaction in small fiber neuropathies. Neurology 59: 917-919

Bickel A, Axelrod FB, Schmelz M, Marthol H, Hilz MJ (2002) Dermal microdialysis provides evidence for hypersensitivity to noradrenaline in patients with familial dysautonomia. J Neurol Neurosurg Psychiatr 73: 299-302

Birklein F, Walther D, Bigalke H, Winterholler M, Erbguth F (2002) Sudomotor testing predicts the presence of neutralizing Botulinum A toxin antibodies. Ann Neurol 52: 68-73

Birklein F (2002) Die Mechanismen – basierte Therapie neuropathischer Schmerzen. Fortschr Neurol Psychiatr 70(2): 88-94

Birklein F (2002) Mechanisms of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. Acta Paediatr Suppl 91 (439): 34-37

Kirchner A, Stefan H, Schmelz M, Haslbeck KM, Birklein F (2002) Influence of vagus nerve stimulation on histamine-induced itching. Neurology 59:108-112

Kraus J, Oschmann P, Leis S, Neundörfer B, Heckmann JG (2002) High concentrations of sVCAM-1 and sICAM-1 in the CSF of patients with intracerebral haemorrhage are associated with poor outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 346-7

Lang E, Hilz MJ, Erxleben H, Ernst M, Liebig K, Neundörfer B (2002) Reversible prolongation of motor conduction time after transcranial magnetstimulation following neurogenic claudication in spinal stenosis. The Spine Journal 27(20): 2284-90

Lang E, Kastner S, Liebig K, Neundörfer B (2002) Verbesserung der ambulanten Versorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen: wie effektiv sind Therapieempfehlungen an Vertragsärzte oder die Realisierung eines multimodalen Therapieprogramms durch Kooperation ambulanter Behandlungsstrukturen? Schmerz 16: 22-33

Maihöfner Ch, Kaltenhäuser M, Neundörfer B, Lang E (2002) Temporo-spatial analysis of cortical activation by phasic innocuous and noxious cold stimuli – a magnetoencephalographic study. Pain 100: 281-90

Maihöfner C, Neundörfer B, Tomandl B, Heckmann JG (2002) Herpes simplex virus encephalitis. Med Klin 97: 493-4

Weber M, Neundörfer B, Birklein F (2002) Morbus Sudeck - Pathophysiologie und Therapie eines komplexen Schmerzsyndroms. DMW 127: 384-389

Charalambous MP, Maihöfner C, Bhambra U, Lightfoot T, Gooderham NJ (2003) Colorectal Cancer Study Group. Upregulation of cyclooxygenase-2 is accompanied by increased expression of nuclear factor-kappa B and I kappa B kinase-alpha in human colorectal cancer epithelial cells. Br J Cancer 88: 1598-604

Koban M, Leis S, Schultze-Mosgau S, Birklein F (2003) Tissue hypoxia in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS). Pain 104: 149-157

Krämer HH, Angerer C, Erbguth F, Schmelz M,Birklein F (2003) Botulinum Toxin A reduces neurogenic flare but has almost no effect on pain and hyperalgesia in human skin. J Neurol 250: 188-193

Lang E, Liebig K, Kastner S, Neundörfer B, Heuschmann P (2003) Multidisciplinary rehabilitation versus usual care for chronic low back pain in the community: effects on quality of life. The Spine Journal 3: 270-276

Leis S, Weber M, Isselmann A, Schmelz M, Birklein F (2003) Substance P induced protein extravasation is bilaterally increased in complex regional pain syndrome (CRPS). Experimental Neurology 183: 197-202

Lell M, Schmid A, Stemper B, Maihöfner C, Heckmann JG, Tomandl BF (2003) Simultaneous involvement of third and sixth cranial nerve in a patient with Lyme disease. Neuroradiology 45: 85-7

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2003) Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. Neurology 23 61: 1707-15

Maihöfner C, Neundörfer B, Stefan H, Handwerker HO (2003) Cortical processing of brush-evoked allodynia. Neuroreport 14(6): 785-9

Maihöfner C, Charalambous MP, Bhambra U, Lightfoot T, Geisslinger G, Gooderham NJ (2003) Colorectal Cancer Group. Expression of cyclooxygenase-2 parallels expression of interleukin-1beta, interleukin-6 and NF-kappaB in human colorectal cancer. Carcinogenesis 24: 665-71

Schick CH, Fronek H, Held H, Birklein F, Hohenberger W, Schmelz M (2003) Differential effects of surgical sympathetic block on sudomotor and vasoconstrictor function. Neurology 60: 1770-1776

Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, Birklein F, Neukam FW (2003) Micro-lightguide spectrophotometry as an intraoral monitoring method in free vascular soft tissue grafts. J Oral Maxillofac Surg 61: 292-297

6. Intensivmedizin / Schlaganfall

Allgemeine Neurologische Intensivmedizin

Schwerpunkte bestehen in der klinischen Forschung zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie neurologisch schwerst erkrankter Patienten. Teilnahme am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (http://www.nrz-hygiene.de). Sekundäre Entzündungen bei externen Liquordrainagen, klinische Aspekte der Hirntoddiagnostik mittels Apnoetest und die Rolle der Entlastungsdekompression bei raumfordernden Hirninfarkten (DESTINY) werden untersucht. Projektleiter: **Prof. Dr. M. J. Hilz, Priv.-Doz. Dr. F. M. Reinhardt, Priv.-Doz. Dr. J. G. Heckmann, Prof. Dr. C. Lang.**

Schlaganfallsdiagnostik und -versorgung

Der Schwerpunkt der klinischen Forschung besteht in Verbesserung der Akutdiagnostik und -therapie von Schlaganfallpatienten auf einer Stroke Unit: 1.) Einführung telemedizinischer Verfahren zur Optimierung und Beschleunigung von Entscheidungsprozessen im Rahmen der Zusammenarbeit mit umliegenden Krankenhäusern (Dr. R. Handschu, Dipl. Inf.-M. Scibor), 2.) Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen Reisemedizin und Stroke, 3.) Diagnostik und Therapie seltener Schlaganfallsyndrome, 4.) Störungen der chemosensorischen Wahrnehmungen bei akut betroffenen Schlaganfallpatienten, 5.) Integration moderner bildgebender Verfahren in die klinische Routine, 6.) Analyse von Störungen der cerebrovaskulären Autoregulation, die zu Schlaganfällen unterschiedlicher Art und Schwere disponieren, 7.) Teilnahme an Multicenter-Therapiestudie (m-RECT).
Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. J. G. Heckmann, Dr. R. Handschu, Dipl.-Inf. M. Scibor.**

Critical Care, Stroke

Neurologic critical care

Focus on clinical research in critically ill neurological patients to improve diagnostic and therapeutic procedures. Participian in the national hygiene surveillance program for nosocomial infections (KISS http://www.nrz-hygiene.de). Secondary inflammation in patients with external CSF drainage, clinical aspects of apnea testing in brain death diagnosis and effects of decompressive surgery in maligant cerebral infarctions are key research issues. Principal investigators: **Prof. Dr. M. J. Hilz, Priv.-Doz. Dr. F. M. Reinhardt, Priv.-Doz. Dr. J. G. Heckmann, Prof. Dr. C. Lang.**

Stroke

The focus of clinically orientated research is the improvement of diagnosis and therapy of patients with acute stroke at a national stroke unit: 1.) studies on telemedicine to improve the cooperation with surrounded local hospitals (Dr. R. Handschu) and to accelerate decision making process in these patients, 2.) studies on the role of travel medicine in acute stroke, 3.) diagnosis and therapy of rare cerebrovascular diseases, 4.) disturbances of chemosensory perceptance in acute stroke, 5.) assessment of chemosensory disorders in acute stroke, 5.) analysis of disorders of cerebrovascular autoregulation, 7.) participation in multicenter trial (mRECT). Principal investigators: **Priv.-Doz. Dr. J. G. Heckmann, Dr. R. Handschu, Dipl.-Inf. M. Scibor.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

K. Becker, Dept. of Neurology, Harbour View Hospital, University of Washington, Seattle, USA

Finanzierung / Funding
Industriemittel, Multicenter-Studie mRECT
PM/SM: 2003: 14.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. R. Handschu, Dipl-Inf. M. Scibor
Bayerisches Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung Familie und Frauen, FKZ: II 1/9002/54/02, STENO-Projekt, „Schlaganfallversorgung mit Telemedizin in Nordbayern" PM/SM:2003: 43.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Heckmann JG, Lang CJG, Dietrich W, Neidhardt B, Neundörfer B (2002) Symptomatic migraine linked to stroke due to paradoxical embolism and elevated thrombosis risk. Cephalalgia 22: 154-156

Heckmann JG, Neundörfer B, Lang CJ, Werner D (2002) Hyperdensity of cortex with a swollen hemisphere: what happened? Arch Neurol 59: 149-150

Heckmann JG, Lang CJG, Neundörfer B (2002) Stroke and active migraine. Neurology 59: 149-150

Kraus J, Erbguth F, Jauß M, Neundörfer B, Heckmann JG (2002) Risikofaktoren für die Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie bei Patienten einer neurologischen Intensivstation bezogen auf neurologische und internistische Grunderkrankungen. Intensivmed 39: 537-543

Kraus J, Leis S, Oschmann P, Neundörfer B, Heckmann JG (2002) High concentration of sVCAM-1 and sICAM-1 in the cerebrospinal fluid of patients with intracerebral haemorrhage are associated with poor outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 346-347

Lang CJG, Heckmann JG, Erbguth F, Druschky A, Haslbeck M, Reinhardt F, Winterholler M (2002) Transcutaneous and intraarterial blood gas monitoring - a comparison during apnea testing for the determination of brain death. Eur J Emerg Med 9: 51-56

Sommer JB, Gaul C, Heckmann J, Neundörfer B, Erbguth FJ (2002) Does lumbar cerebrospinal fluid reflect ventricular cerebrospinal fluid? A prospective study in patients with external ventricular drainage. Eur Neurol 47: 224-232

Handschu R, Poppe R, Rauss J, Neundörfer B, Erbguth F (2003) Emergency calls in acute stroke. Stroke 34: 1005-1009

Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann JG, Neundörfer B, Scibor M (2003) Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. Stroke 34: 2842-2846

Heckmann JG, Lang C, Pfau M, Neundörfer B (2003) Electrocerebral silence with preserved but reduced cortical brain perfusion. Eur J Emerg Med 10: 241-243

Heckmann JG, Lang CJG, Hartl H, Tomandl B (2003) Multiple brain abscesses caused by Fusobacterium nucleatum treated conservatively. Can J Neurol Sci 30: 266-268

Heckmann JG, Stemper B, Dütsch M, Handschu R, Rauch C, Tomandl B (2003) Thrombolyse-Therapie beim akuten Schlaganfall. Nervenheilkunde 22: 488-493

Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJG, Hummel T (2003) Neurological aspects of taste disorders. Arch Neurol 60: 667-671

Heckmann JG, Lang CJG, Weber M, Tomandl B, Neundörfer B (2003) Migraine-like headache as the presenting symptom of basilar artery occlusion. J Headache & Pain 4: 37-40

Heckmann JG, Brown C, Cheregi M, Hilz MJ, Neundörfer B (2003) Delayed cerebrovascular autoregulatory response to ergometer exercise in normotensive elderly humans. Cerebrovasc Dis 16: 423-429

7. Public Health

Seit ihrer Gründung im Jahre 1994 liegt der Schwerpunkt der Forschungsunit Public Health im Bereich der Epidemiologie und Versorgungsforschung. Angesichts der demographischen Entwicklung werden Fragestellungen zur Epidemiologie, Versorgungssituation und Gesundheitsökonomie cerebrovaskulärer Erkrankungen wissenschaftlich untersucht. Die Ergebnisse werden regelmässig dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS), der Bayerischen Staatsregierung, Planungsbehörden in Bund und Ländern sowie den Kostenträgern zur Verfügung gestellt. Seit dem Jahr 2000 ist die Forschungsunit das Referenzzentrum des Bundes für die Gesundheitsberichterstattung zum Schlaganfall. Als Grundlage der Gesundheitsberichterstattung des Bundes fungiert das Erlanger Schlaganfall Register. Das Register ist das einzige epidemiologische Bevölkerungsregister in Deutschland. Als Teilnehmer am BMBF-Kompetentnetz Schlaganfall wurden in Zusammenarbeit mit international führenden Gesundheitsökonomen erstmals für Deutschland repräsentative Daten zu Kosten nach Schlaganfall im Langzeitverlauf bereitgestellt. Weiterhin führt die Forschungsunit Public Health regelmäßig laufende Datenerhebungen zum Krankheitsbild Schlaganfall in Deutschland zusammen, wertet diese Daten für externe Qualitätsvergleiche aus und publiziert deren Ergebnisse.

Public Health

Founded in 1994, the Public Health Research Unit focuses on the demographic impact of cerebro-vascular disorders in the aging German population. Its primary objectives encompass research on the descriptive and analytical epidemiology of cerebro-vascular disorders, outcomes research for national and international public authorities with regard to the evaluation of institutions and systems of health care, advisory service to parliamentary institutions and preparation of expert options in the field of epidemiology/ health services research. Since 2000 the Public Health Research Unit is the Reporting Center for Stroke for the Federal Health Monitoring System of the German Federal Goverment. The data source for this reporting system is the Erlangen Stroke Registry. The register is the only epidemiological population-based register in Germany. The aim of register is to provide representative epidemiological data on stroke for the health planning authorities in Germany. As a participant of the BMBF Competence Network Stroke the Public Health Research Unit provided in cooperation with European and US health economists the first long-term costs of stroke analysis for Germany.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Athony Rudd, Clinical Effectiveness & Evaluation Unit, Royal College of Physicians, London, England

Prof. Jaime Caro, Dept. of Health Economics and Outcomes Research, McGill University, Montreal, Kanada

Prof. Charles Wolfe, Division of Primary Care and Public Health Sciences, Guys and St Thomas' Hospital, University of London, England

Prof. Cinzia Sarti, Dept. of Epidemiology, National Public Health Institute, Helsinki, Finnland

Prof. Roger Beech, Centre for Health Planning & Management, Keele University, England

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas
BMBF-Kompetenznetz Schlaganfall, FKZ: 0IG0209 „Behandlungskosten des Schlaganfalls in Deutschland"
Laufzeit: 2002-2005
PM: 2002: 62.000 € 2003: 62.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas
BMGS, FKZ: 317-123002/17 „Gesundheitsberichterstattung des Bundes Schlaganfall"
Laufzeit: 2000 – 2005
PM: 2002: 97.000 € 2003: 69.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, FKZ: 3.5/8060 „Erlanger Schlaganfall Projekt"
PM: 2002: 153.000 € 2003: 184.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas
Privat-Public Partnership, Industriemittel
PM/SM: 2003: 58.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Heuschmann
BMBF, FKZ: 19W1117B, „Gesundheitsförderung durch Gesundheitspartner"
PM: 2002: 90.000 € 2003: 52.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Neundoerfer B (2002) Epidemiologie des Schlaganfalls. Zeitschr Allgemeinmedizin 78: 494-500

Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002) Incidence, Etiology and Long-Term Outcome of Stroke. Neurologie Psych 70: 657-662

Bhalla A, Tilling K, Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann P, Megherbi SE, Czlonkowska A, Kobayashi A, Mendel T, Giroud M, Rudd A, Wolfe C (2003) Variation in the management of acute physiological parameters after ischaemic stroke: a European perspective. Eur J Neurology 10: 25-33

Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelmann M, Buecker-Nott HJ, Rother J, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL; for the German Stroke Registers Group and for the Competence Net Stroke. (2003) Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. Stroke 34: 1106-1113

Kolominsky-Rabas PL, Hilz MJ, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2003) Impact of urinary incontinence after stroke: Results from a prospective population-based stroke register. Neurourol Urodynamics 22: 322-327

Schmidt WP, Berger K, Taeger D, Lay M, Bucker-Nott HJ, Kolominsky-Rabas PL. (2003). Influence of institutional factors in neurological, medical and geriatric departments on length of stay in patients with stroke. DMW 128: 979-983

Ward AJ, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL (2003) An investigation of the care needs after acute ischemic stroke: An analysis of the data collected in Erlangen Stroke Project. Value Health 6: 315-325

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 673.188 €2003: 379.319 €

Andere Drittmittel

2002: 185.315 €2003: 310.433 €

Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas. Epidemiologie und Versorgungsforschung des Schlaganfalls, 04.06.2003

Priv.-Doz. Dr. M. Hecht. Diagnostische und psychosoziale Untersuchungen zur amyotrophen Lateralsklerose, 09.07.2003

Priv.-Doz. Dr. A. Druschky. Kardiale sympathische Funktionsstörungen bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems, 17.12.2003

Facharztausbildungen

Dr. S. Probst-Cousin (2002)

Dr. M. Pfau (2002)

Dr. A. Druschky (2002)

Dr. A. Bickel (2003)

Dr. K. Druschky (2003)

Dr. M. Haslbeck (2003)

Dr. F. Kerling (2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Blobner Michael. "Untersuchung der Dipolorientierung epilepsietypischer Signale bei Patienten mit Temporallappenepilepsie mit dem MEG, 2002

Fellgiebel Andreas. Motorisch evozierte Potentiale und S-100 Protein zur Prädiktion der funktionellen Restitution nach akutem Hirninfarkt: Eine prospektive Untersuchung zum Vergleich der konventionellen transkraniellen (Einzel-)stimulation mit der transkraniellen Doppelstimulation und der S-100 Protein Konzentration, 2002

Hillemacher Thomas. Alltagssituation und Krankheitsbewältigung von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), 2002

Krämer Heidrun. Assessment of neurogenic flare reaction in small fiber neuropathies, 2002

Rauhut Ute. Nachweis hernisphärenspezifischem Einflusses auf die autonome Modulation und die Empfindlichkeit des Baroreflexes bei Epilepsiepatienten, 2002

Schwarz Michael: Kategorienspezifische Sprachstörungen bei Temporallappenepilepsien: Können neuropsychologische präoperative Untersuchungen zur Prädiktion postoperativer Beeinträchtigungen beitragen? 2002

Zhou Dong. Influence of ictal seizure semiology of rapid withdrawal of carbamzepin and valproate in monotherapy, 2002

Bergmann Iris. Bedeutung des iktualen und interiktualen SPECT in der präoperativen Diagnostik bei extratemporalen Epilepsien, 2003

Brunklaus S. Expression von Myosin-Isoformen am gesunden und erkrankten menschlichen Skelettmuskel, 2003

Fischer Marius. Semiologische Analyse epileptischer Anfall bei Frontalhirnepilepsie. Vergleich Schlaf-Wach, Informationsgewinn durch Video-EEG-Nachtableitung, 2003
Heidenreich SP. Subarachnoidalblutung und Gedächtnis. Quantifizierung der retro- und anterograden Amnesie, 2003

Ilkin Vanessa. Untersuchungen zur Reflexkontrolle kardiovaskulärer Funktionen durch Barorezeptoren und kardiopulmonale Rezeptoren während orthostatischer Belastung mittels Lower Body Negative Pressure Suction, 2003

Isselmann Andreas. Die Bedeutung der Substanz P bei der Entstehung des Complex Regional Pain Syndrom, 2003

Marbach Helene. Seitenverhältnis epilepsietypischer Aktivität im interiktualen Elektroenzephalogramm bei Temporallappenepilepsie, 2003

Mauerer Andreas. Untersuchung der autonomen kardiovaskulären Modulation vor und nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie, 2003

Mittelhamm Felix. Untersuchungen zur autonomen kardiovaskulären Funktion bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS), 2003

Tautermann Iris, geb. Zöbelein. Verlaufsuntersuchung zum zervikalen Bandscheibenvorfall: Langzeitergebnisse unter konservativer und operativer Therapie, 2003

Tigges S. Belastung durch Häusliche Pflege bei pflegenden Angehörigen von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose, 2003

Walter Joachim. Symptomatische Epilepsien bei supratentoriellen Kavernomen: Evaluation einer Therapiestrategie, 2003

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

Prof. Dr. B. Neundörfer
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke
Vorstandmitglied (1. Beisitzer) der Viktor von Weizsäcker-Gesellschaft
Board of European Federation of Autonomic Societies (EFAS)
Vorstandsmitglied des Bayerischen Forschungsverbundes "Public Health"
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)
Kuratorium der Internationalen Pula-Symposien
Fortschritte Neurologie/Psychiatrie (Mitheraugeber)
Neurology, Psychiatry and Brain Research (Editorial Board)
Clinical Autonomic 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 Cheng Du für westliche und taditionelle Medizin
Honorary Director Epilepsy Center West China University
Gastprofessur an der Neurologischen Universität Graz
Chairman Scientific Panel Epilepsy: European Federation Neurological Society (EFNS)
Mitglied des Epilepsiekuratoriums Deutschland
Vorsitzender des Vereins zur Erforschung der Epidemiologie
Kommission Bildgebung der Internationalen Liga gegen Epilepsie
Mitglied Finance Committee European Federation of Neurological Societies
Mitglied Education Committee World Federation of Neurology
Vorsitz Gutachterausschuss GlaxoWelcome-Stipendium für Epilepsieforschung
Journal of Clinical Neuroscience (Editorial Board)
Epilepsia (Editorial Board)
European Journal of Neurology (Editorial Board)
Immunologie und Impfung (Wissenschaftlicher Beirat)
Neurologe & Psychiater(Mitherausgeber)
Nervenheilkunde (Wissenschaftlicher Beirat)

Prof. Dr. C. 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. M. J. Hilz
Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem in der DGN e.V.
Beirat, Arbeitsgemeinschaft "Diabetes und Nervensystem" e.V. in der Deutschen Diabetes Gesellschaft
Beirat, Informationszentrum für Sexualität und Gesundheit e.V. Universität Freiburg i.B.
Beirat, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
Deputy-Treasurer, European Federation of Autonomic Societies (EFAS)
Secretary-Treasurer, Autonomic Nervous System Section, American Academy of Neurology
Board of Directors, American Autonomic Society
Editorial Board "Clinical Autonomic Research"

Prof. Dr. D. Heuß
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)
European Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium

Priv.-Doz. Dr. J. G. Heckmann
Regionalbeauftragter der Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe

Priv.-Doz. Dr. M. Hecht
European Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium

Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas
Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register (ADSR)
Vorstandsmitglied des Bayerischen Aktions- und Forschungsverbundes Public Health
Vorstandsmitglied von Health Care Bayern der Bayerischen Staatsregierung
Mitglied der Kommission 'Leitlinien-Clearingverfahren' der Bundesärztekammer
Member of Board of the Stroke Economic Research Group
Geschäftsführer des Interdisziplinären Zentrums für Public Health (IZPH) der Universität Erlangen-Nürnberg

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. B. Stemper, Dr. M. Dütsch, Dr. G. Welsch, Dr. A. Mauerer, Prof. M. J. Hilz, Posterpreis 4th European Federation of Autonomic Societies Meeting, Athens, Greece, 2002

Dr. C. Maihöfner
Preis der Novartisstiftung für therapeutische Forschung, 2002
Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2002

Dr. B. Kasper, Promotionspreis der Medinischen Fakultät, 2002

Dr. M. Schwarz, Promotionsstipendium zur Förderung des wissenschaftlichen und künstlerischen Nachwuchses der FAU Erlangen-Nürnberg 2002

Dr. C. Berghoff, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2003

Prof. Dr. E. Lang, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, Deutscher Schmerzkongress 2003, Münster

Dr. B. Namer, Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2003

Dr. Y. Wang, GlaxoSmithKline Forschungstipendium klinische Epilepsieforschung, 2003

Dr. A. Genow, Posterpreis 25. Internationaler Epilepsie Kongress, Lissabon 2003

Dr. M. Schwarz, Posterpreis Internationale Liga gegen Epilepsie, 2003

Hilz MJ, Marthol H, Brys M, Tutaj M, Welsch G, Haendl T, Franta R, Stemper B. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2003

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

Epilepsietagung, Sils Maria, 13.-20.01.2002
Third Conference on Neurology, Santiago de Cuba, Kuba, 13.-16.03.2002
10. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Heimbeatmung und Respiratorentwöhnung, Erlangen, 11.-13.04.2002
42. International Neuropsychiatric Pula-Symposium, Pula, Kroatien, 29.05.-01.06.2002
Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Epilepsie-Arbeitskreis, Tittisee, 06.-09.06.2002
Epilepsie-Forum, Köln, 04.-06.10.2002
18. Neurophysiologische Fortbildungsveranstaltung für niedergelassene Nervenärzte, Erlangen, 29.06.2002
Congress European Federation of Neurology, Wien, 26.-29.10.2002
University, Cheng Du, 10.-20.10.2002
Neurology Academy, Wien, 15.-16.11.2002
Epilepsietagung, Sils Maria, 16.-23.03.2003
Internationales MEG-Symposium, Erlangen, 02.-04.05.2003
43. International Neuropsychiatric Pula-Symposium 18.-21.06.2003
Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis, Tittisee, 19.-22.06.2003
Epilepsieforum, Mainz, 09.-11.05.2003
19. Neuropyhsiologische Fortbildungsveranstaltung für niedergelassene Nervenärzte mit Hands-on Workshop zur neurophysiologischen Diagnostik 05.07.2003
Congress European Federation of Neurology Society, Helsinki, 29.09.-02.10.2003
Erlanger Expertengespräche, Erlangen, 22.11.2003
Neurology Academy, Wien, 13.-16.11.2003

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training course

Erlanger MS-Kolloquium, 02.02.2002
Update Neurologie, 16.02.2002
30. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete: Endokrine Störungen in der Nervenheilkunde, 09.03.2002
IZPH-Workshop "Entwicklung und Qualifizierungsmaßnahmen", Pommersfelden, 21.05.2002
Gründungsveranstaltung des Interdisziplinären Zentrums für Public Health der Universität Erlangen-Nürnberg (IZPH). Neue Perspektiven im Gesundheitswesen. 04.07.2002
Update Neurologie, 16.02.2003
Erlanger MS-Kolloquium, 24.02.2003
31. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete: Neue Therapien, 29.03.2003
Stroke Update, Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete, 15.11.2003
Symposium: Therapie der Spastik mit Botulinum, 06.12.2003

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Digitales Video-EEG-System

Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik
Lehrstuhl für Neurochirurgie

Department of Neurosurgery
Chair of Neurosurgery

Schwabachanlage 6, 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

Ansprechpartner / Contact:
Priv.-Doz. Dr. med. Christopher Nimsky
Tel.: ++49(0)9131 / 85-34570
Fax: ++49(0)9131 / 85-34551
E-mail: nimsky@nch.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Fahlbusch, Rudolf *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	fahlbusch@nch.imed.uni-erlangen.de	-34565
Strauß, Christian	Prof. Dr. med.	strauss@nch.imed.uni-erlangen.de	-34384
Klinger, Margareta	Prof. Dr. med.	klinger@nch.imed.uni-erlangen.de	-34344
Nimsky Christopher	Priv.-Doz. Dr. med.	nimsky@nch.imed.uni-erlangen.de	-34570
Ganslandt, Oliver	Priv.-Doz. Dr. med.	ganslandt@nch.imed.uni-erlangen.de	-36140

Forschungsschwerpunkte

- Neuroendokrinologie- und onkologie
- Neuronavigation und intraoperative Bildgebung
- Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring
- Neurovaskuläre Kompressionssyndrome
- Epilepsiechirurgie
- Internet-basierte Studentische Ausbildung in der Neurochirurgie
- Radiochirurgie / stereotaktische Radiotherapie

Research Focus

- Neuroendocrinology and -onclogy
- Neuronavigation and Intraoperative Imaging
- Perioperative Neurophysiological Monitoring
- Neurovascular Compression
- Epilepsy Surgery
- Teaching and Training Network in Neurosurgery
- Stereotactic Radiotherapy

Folgende interdisziplinäre Strukturen sind in die Forschungsaktivitäten eingebunden: Neuroendokrinologischer Arbeitskreis (Sprecher: **Prof. Dr. R. Fahlbusch**), Neurozentrum im Kopfklinikum (Sprecher: **Prof. Dr. R. Fahlbusch**), Epilepsiezentrum (Sprecher: Prof. Dr. H. Stefan), Erlanger Zentrum für Schädelbasischirurgie ERZIS (Neurochirurgie, HNO und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie).

1. Neuroendokrinologie- und onkologie

Hypothalamo-Hypophysäre Tumoren / Hypothalamic-Pituitary Tumors
Die Neurochirurgische Klinik stellt ein großes, international anerkanntes Zentrum für hypothalamo-hypophysäre Tumoren dar. Folgende Projekte werden derzeit bearbeitet:

Akromegalie
Der aktuelle Konsens in der Therapie der Akromegalie sieht die transsphenoidale Operation als primären Therapieschritt vor (**Prof. Dr. R. Fahlbusch** nimmt seit mehreren Jahren an den Internationalen Consensus Konferenzen teil). In über der Hälfte der Fälle und insbesondere bei kleineren Tumoren wird eine „endgültige" Heilung bei sehr geringer Morbidität erreicht. Bisherige Studien haben für das bisher wirksamste Medikament in der Therapie der Akromegalie (Oktreotid LAR, Markenname Sandostatin LAR) weder gleiche noch bessere Remissionsraten dokumentiert. Die teure und lebenslange Therapie mit Sandostatin soll deshalb vornehmlich bei Patienten verwendet werden, für die entweder keine Operation in Frage kommt (multimorbide Patienten) oder bei denen postoperativ weiterhin eine floride Akromegalie besteht. Die Erfolgsaussichten einer operativ erreichbaren Remission hängen am stärksten von der Tumorgröße, Invasivität und der Höhe des initialen Wachstumshormonspiegels ab. Im Jahr 2003 wurde deshalb in Kooperation mit mehreren großen Zentren für Hypophysenchirurgie in den USA eine multizentrische Studie begonnen, an der die Neurochirurgische Klinik als einziges Zentrum außerhalb der USA teilnimmt (**Prof. Dr. R. Fahlbusch** ist Co-Studienleiter). Die Studie soll klären, ob sich die Wirksamkeit einer medikamentösen Oktreotide Therapie bei Patienten mit Akromegalie durch die vorherige operative Tumorverkleinerung verbessern lässt. Darüber hinaus wird sich jedoch auch zeigen lassen, ob eine primäre operative Therapie GH-produzierender Makroadenome einer alleinigen, primären medikamentösen Therapie überlegen ist. Die Studie wird finanziell durch NOVARTIS USA unterstützt.

Wachstumshormonsubstitution
Im Jahre 2003 wurde die Wachstumshormonsubstitution von 12 Patienten mit HVL-Insuffizienz im Rahmen der Anwendungsbeobachtung KIMS (Kabi International Metabolic Study) durchgeführt. Die aufwendigen klinischen und endokrinologischen Kontrolluntersuchungen werden seit September 2003 durch PFIZER/PHARMACIA in Form einer halbtags tätigen Endokrinologieschwester unterstützt.

PRL-Thrombozytenaggregation
In Kooperation mit der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Klinik (Dr. H. Wallaschofski) wurden im Jahr 2003 eine retrospektive klinische Studie (Fragebogen an alle ab 1985 in der Neurochirurgischen Klinik an einem HA operierten Patienten) zur Beurteilung der in-vitro festgestellten erhöhten Thrombozytenaggregation bei erhöhten Prolaktinspiegeln begonnen. Die in-vitro Daten werden dazu an archivierten Patientenseren validiert und mit klinischen Daten der Patienten korreliert.

Molekularbiologie
Im Laufe des letzten Jahrzehnts wurde mit dem Aufbau einer Tumor-DNA und RNA-Bank begonnen. Zur Intensivierung der molekulargenetischen Untersuchungen an HA wurde 2003 ein Extraktionsroboter der Firma Qiagen erworben, mit dem die rasche Gewinnung von DNA aus den Blut-/ und Gewebeproben der Patienten möglich ist. Seit Jahren ist die Technik der „explant-cultures" im endokrinologischen Labor der Neurochirurgischen Klinik etabliert. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, an Zellkulturmaterial des Operationsgewebes eine Hormonbestimmung im Kulturüberstand, Proliferations- und Zellzählungsexperimente durchzuführen. Die molekulargenetische Pathogenese von Hypophysenadenomen ist nach wie vor weitestgehend ungeklärt. Bisher konnten nur wenige Kandidatengene und Signaltransduktionswege ermittelt werden (gsp-Mutationen, PTTG – pituitary tumor transforming gene), die an der Entstehung von HA beteiligt sind. Bekannte Tumor-Suppressorgene sind MEN I, das Gen für die multiplen endokrinen Neoplasien Typ I (11q13), oder das Retinoblastomgen (13q). Allerdings waren bislang in Mutationsanalysen sporadischer HA keine detektierbaren Veränderungen zu beschreiben. Auch andere bekannte Tumor-assoziierte Gene wie p53 wurden mehrfach untersucht und scheinen bei der Entstehung von Hypophysenadenomen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. In Tiermodellen ist es gelungen, durch eine Inhibierung von Zellzyklusregulationsgenen endokrine Neoplasien zu erzeugen, darunter auch HA. So entwickeln p18 und p27 knock-out Mäuse in 100% der Fälle bereits sehr früh große HA im Bereich des Mittellappens. In mehreren Studien wurde daraufhin eine verminderte Expression von p27 in humanen Adenomen dargestellt. Es liegen jedoch weder Untersuchungen zum Expressionsstatus noch zur Mutationsanalysen von p18 in humanen HA vor. Im Jahr 2003 wurden deshalb in enger Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie (Prof. Dr. I. Blümcke) DNA-Proben aus der Hypophysentumorbank der Neurochirurgischen Klinik mittels SSCP-Analyse (Polymorphismen) und Mutationsanalyse des p18-Gens in humanen HA untersucht. Die Expression von p18 an cDNA-Sonden wurde mit Hilfe einer real-time RT-PCR validiert. Dabei zeigte sich ein bisher nicht beschriebener Polymorphismus im Codon 114 des p18 bei 21% der untersuchten Hyophysenadenome. Mit der RT-PCR konnte eine verminderte Expression der mRNA von p18 in 21% der Tumore nachgewiesen werden, wobei der detektierte Polymorphismus nicht für die verminderte Expression

verantwortlich war. Genetische Veränderungen (Deletionen, Mutation, Translokation) konnten als Ursache der verminderten p18 Expression nahezu ausgeschlossen werden. Wahrscheinlich spielen epigentische Veränderungen in der molekulargenetischen Pathogenese von Hypophysenadenomen eine große Rolle. Aktuell werden weitere interessante Kandidatengene wie das TOK-1 und p14-ARF, die ebenfalls bei der Zellzyklusregulation eine wichtige Rolle einnehmen, einer Mutationsanalyse zugeführt. Ein alternativer Mechanismus in der molekulargenetischen Pathogenese niedriggradigen Tumore, wie den HA, sind epigenetische Veränderung wie beispielsweise die Methylierung. Es ist bekannt, dass in zahlreichen Tumoren eine generelle Hypomethylierung und eine gezielte Hypermethylierung in sensiblen Bereichen von Genen wie der Promoterregion vorliegt. Hierbei bleibt die Gensequenz zwar intakt aber es kommt zu einer Anheftung von Methylgruppen an Cytosine und damit zu einer Instabilität des Genoms auf dessen Boden sich im Laufe der Zeit Mutationen entwickeln können. Liegen diese im Bereich des Promoters und anderen sensiblen Regionen eines Gens (sogenannte CpG reiche Inseln), kann dieser Vorgang die Ursache einer verminderten Expression darstellen. Systematische Studien, die epigenetische Veränderungen in der Entstehung von Hypophysenadenomen (HA) untersuchen, fehlen bislang. In ersten Projektabschnitten wurde daher begonnen an einem großen Kollektiv von HA den Methylierungsstatus von solchen Genen überprüfen, bei denen bereits eine verminderte Expression im Tumorgewebe nachgewiesen werden konnte, aber keine Korrelation zu einer genetischen Ursache für diese verminderte Expression detektierbar war. In einem zweiten Schritt werden in einem in Erlangen etablierten primären Zellkultur-Modell für HA („explant-cultures") verschiedene Substanzen getestet die den Methylierungsstatus von Kandidatengene modifizieren können.

Gliome

Die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen der Tumorprogression bei höhergradigen Gliomen ist weitgehend unerforscht. Ein möglicher Schlüssel sind so genannte epigenetische Modifikationen des Erbguts, wie die Methylierung eines Gens oder die Deazetylierung von Histonen. Die experimentellen Projekte unserer Arbeitsgruppe (**Dr. I. Eyüpoglu**, Neurochirurgie & Prof. Blümcke, Neuropathologie) richten sich auf die Identifikation molekularer Mechanismen der Gliommigration und –proliferation. Diesbezüglich konnte als Target von malignen Gliomen die GluR1 Untereinheit identifiziert werden. Diese Untereinheit gehört zur Gruppe der Glutamat-Rezeptoren. Man unterscheidet zwischen NMDA-, Kainat-, AMPA- und metabotropen Glutamat-Rezeptoren. Die Gruppe der AMPA-Rezeptoren setzt sich aus einer Kombination von 4 bekannten Untereinheiten zusammen, GluR1 – GluR4. Die Komposition dieser 4 Untereinheiten scheint offensichtlich eine Rolle bei der Proliferation von malignen Gliomen zu spielen. Glioblastom-Zellen unterdrücken aktiv die Expression der GluR1 Untereinheit mittels Deazetylierung der entsprechenden Histone. Eine Behandlung von Glioblastom-Zelllinien mit Inhibitoren der Histonendeazetylase führt zur Re-Expression dieser Untereinheit und ist assoziiert mit einem verlangsamten Wachstum. Diesbezüglich wurden 10 verschiedene Glioblastom-Zelllinien untersucht. Die Expression der GluR Untereinheiten wurden mittels RT-PCR und Western-Blotting analysiert. Die Proliferation wurde unter Verwendung der MTT- und BrdU-Methode gemessen. In diesem Zusammenhang haben wir 8 verschiedene Inhibitoren der Histonendeazetylse untersucht. Von diesen Substanzen kommen 3 als potentielle Kandidaten für die experimentelle Gliom-Chemotherapie in Frage. Diese Substanzen führen zu einem Eingriff in den Zellzyklus sowie zu einer erhöhten Apoptose. Der Beweis erfolgte durch Einsatz der FACS-Analyse. Um die Potenz der identifizierten Substanzen in einem organotypischen Umfeld zu verifizieren wurde ein weltweit einzigartiges Modell etabliert. So konnten einige Substanzen als neurotoxisch für vitales Hirngewebe andere Substanzen als unwirksam bezogen auf das Gliomwachstum identifiziert werden, da sie offensichtlich unfähig sind die Zell-Zell-Kommunikation der Glioblastome zu unterdrücken. Auch war es möglich in diesem System den Beweis für eine tumorinduzierte Neurotoxizität zu erbringen. Die 3 identifizierten Substanzen waren auch fähig diese Form der Neurotoxizität zu hemmen.

Neuroendocrinology and –oncology

The neurosurgical department is an internationally known centre for hypothalamic pituitary tumors, in which more than 180 pituitary adenomas are operated on per year. The following projects are in work:

Acromegaly

A study on medical treatment of growth hormone secreting adenomas has been initiated in US pituitary centers with the only non-US participant in Erlangen (**Prof. Dr. R. Fallbusch** is co-chairman). The question shall be clarified if pre-treatment with Octreotid-LAR improves the outcome of patients in contrast to primarily medically treated patients. The study is supported by Novartis USA.

GH substitution

Pfizer, Pharmacia supportes a study on GH-replacement in patients with operated pituitary tumors and GH-insufficiency.

Thrombocyte aggregation

The relation of thrombocyte aggregation in patients with elevated prolactin levels is analyzed in a retrospective study with the department of Medicine I (Dr. H. Wallaschofski).

Molecular biology

The molecular pathogenesis of pituitary adenomas is still poorly understood so far. The only activating mutation identified up to now are gsp-mutations causing the consecutive

activation of cAMP pathway. However the role of the INK4 family of cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors is emerging. Deletion of p18 (INK4c) causes spontaneous pituitary tumors in mice. There is no data on mutational analysis of p18 in human pituitary adenomas in a larger series so far. We have started a collaborative research initiative together with the Institute of Neuropathology to establishment a DNA/RNA-tumor bank for molecular-genetical studies on pituitary adenomas, also including p18 and other potential tumor-suppressor genes or oncogenes. In the near future further analysis of a broader spectrum of tumor variants based on our emerging RNA-/DNA-tumor bank is mandatory to elucidate molecular pathomechanisms in pituitary adenomas with respect to their different growth patterns and endocrinological phenotypes. This will also include analysis of epigenetic alterations, for example of abnormal methylation of promoter regions predisposing toward genetic instability.

Gliomas

Malignant gliomas are the most common primary tumors of the central nervous system and do not respond satisfactorily to chemo- and radiotherapeutic treatment modalities. Acetylation and deacetylation of core histones represent a key mechanism in the dynamic regulation of gene expression. In general, increased levels of histone acetylation are associated with increased transcriptional activity, whereas decreased levels of acetylation are associated with repression of gene expression. In addition, normal cell differentiation and adjustment of metabolic action require coordinated gene transcription and appropriate balance of histone acetyltransferases (HAT) versus HDAC. Deletions or inactivating mutations of HATs are associated with tumor progression in humans. The correction of this dysbalance by blocking the activity of HDACs is a key mechanism of HDAC inhibitors. We identified the AMPA subunit GluR1 as potential target in glioma proliferation. This subunit is inactivated by histone deacetylation. We have shown that modulation of AMPA receptor subunit expression results in significant reduction of glioma cell growth. AMPA receptor modulation was achieved either by transfection of cloned GluR1 or GluR4 subunits or by pharmacological treatment with the HDAC inhibitors TSA and VPA. Thereafter, various compounds were studied either in single cell culture assays as well as in a novel organotypic glioma invasion model (OGIM) using entorhino-hippocampal slice cultures of rat brain. Based on neurotoxicity and dose-response analyses, our model is suitable to specifically identify HDAC inhibitors as potent chemotherapeutics for the treatment of high grade gliomas.

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds, FKZ: 55310003 „Mutationsanalyse Zellzyklus-regulierender Gene bei Hypophysenadenomen“
PM/SM: 2003: 18.000 €

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, FKZ: FWN-Z0, „Epigenetische Veränderungen bei Hypophysenadenomen“
PM/SM: 2003: 30.000 €

Industriemittel, KIMS-Studie
PM/SM: 2003: 25.100 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Adams EF, Oikonomou E, Bhamrah M, Buchfelder M, Mitchell R, Poyner DR (2002) A polymorphism in the growth hormone-releasing hormone receptor gene: clinical significance? Regul Pept 108: 125-128

Baur A, Buchfelder M, Kohrle J (2002) Expression of 5'-deiodinase enzymes in normal pituitaries and in various human pituitary adenomas Eur J Endocrinol 147: 263-268

Fahlbusch R, Schott W (2002) Pterional surgery of meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological outcomes. J Neurosurg 96: 235-243

Mahnel R, Tan KH, Fahlbusch R, Volk B, Ludecke D, Nagel HG, Jaursch-Hancke C (2002) Problems in differential diagnosis of non Langerhans cell histiocytosis with pituitary involvement: case report and review of literature. Endocr Pathol 13: 361-368

Rohrer T, Gassmann K, Buchfelder M, Wenzel D, Fahlbusch R, Dorr HG (2002) Clinical symptoms in 35 children and adolescents with craniopharyngeoma at the time of diagnosis. Klin Padiatr 214: 285-290

Wrocklage C, Gold H, Hackl W, Buchfelder M, Fahlbusch R, Paulus W (2002) Increased menin expression in sporadic pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 56: 589-594

Brichta L, Hofmann Y, Hahnen E, Siebzehnrubl FA, Raschke H, Blümcke I, Eyüpoglu IY, Wirth B (2003). Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. Human Molecular Genetics 12: 2481-2489

Eyüpoglu IY, Savaskan NE, Bräuer AU, Nitsch R, Heimrich B (2003) Identification of neuronal cell death in a model of degeneration in the hippocampus. Brain Research Protocols 11(1): 1-8

Eyüpoglu IY, Bechmann I, Nitsch R (2003) Modification of microglia function protects from lesion-induced neuronal alterations and promotes sprouting in the hippocampus. FASEB Journal 17(9): 1110-1111

Martinez R, Honegger J, Fahlbusch R, Buchfelder M (2003) Endocrine findings in patients with optico-hypothalamic gliomas. Exp Clin Endocrinol Diabetes 111: 162-167

Nimsky C, Ganslandt O, Hofmann B, Fahlbusch R (2003) Limited benefit of intraoperative low-field magnetic resonance imaging in craniopharyngioma surgery. Neurosurgery 53: 72-81

Saeger W, Wilczak W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R (2003) Hormone markers in pituitary adenomas: changes within last decade resulting from improved method. Endocr Pathol 14: 49-54

2. Neuronavigation und intraoperative Bildgebung

Die Arbeitsgruppe Neuronavigation und intraoperative Bildgebung, vor 8 Jahren als eine der ersten - auch international gesehen - gegründet, besteht zum einen aus ärztlichen Mitgliedern der Neurochirurgischen Universitätsklinik (**Prof. Dr. R. Fahlbusch, Priv.-Doz. Dr. C. Nimsky, Priv.-Doz. Dr. O. Ganslandt, Dr. B. v. Keller, Dr. J. Rachinger**), zum anderen aus in die Klinik integrierten Physikern und Informatikern. Die Gruppe ist in den Bereich Bildverarbeitung (Dr. P. Hastreiter) des vor 4 Jahren innovativ gegründeten interdisziplinären Neurozentrums eingebunden. Neben der Zusammenarbeit mit der Abt. für Neuroradiologie bestehen innerhalb der Universität 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, dem MGH in Boston (Prof. Dr. A. G. Sorensen), 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, und BrainLab.

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. 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. Es stehen derzeit 2 moderne Navigationssysteme zur Verfügung, sowie die in der Neurochirurgischen Klinik maßgeblich entwickelte intraoperative MR-Bildgebung. Von 1996 bis 2001 wurde zur MR-Bildgebung ein Niederfeld-Gerät eingesetzt, seit April 2002 steht der Klinik ein 1,5 Tesla Hochfeld-MR-Scanner in einem völlig neu konzipierten OP zur intraoperativen Bildgebung zur Verfügung. Damit sind neben der rein anatomischen Bildgebung, die jetzt ohne qualitative Abstriche im Vergleich zur präoperativen Bildgebung angefertigt werden kann, auch intraoperativ Untersuchungen zur Funktion, Metabolismus (Spektroskopie) und zur Darstellung von Bahnsystemen möglich. Die intraoperative Anwendung dieser Modalitäten eröffnet völlig neue Perspektiven in der intraoperativen Identifikation von anatomischen Strukturen und Funktionen.

Funktionelle Daten können bislang nur präoperativ mit Hilfe der Magnetoenzephalographie 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 dieses sogenannte Update der Navigation bislang verloren. Mit dem Hochfeld-MR-Scanner wird versucht, auch intraoperativ funktionelle Daten zu messen, die dann in die mikroskop-gestützte Navigation im Sinne eines intraoperativen Updates eingebunden werden können. Es gelang erstmals ein intraoperatives fMRI am narkotisierten Patient zu messen. Geplant ist es, die bisher erarbeiteten Methoden mit dem fMRI zur introperativen Nutzung der funktionellen Daten weiter zu verbessern, unter anderem im Hinblick auf höhere kognitive Funktionen als sinnvolle Ergänzung zu Sprachlokalisationen, mit dem Ziel eine Alternative zur Operation am wachen Patienten zu bieten, die in allen Neurochirurgischen Kliniken durchgeführt werden kann. 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 ist durch die Integration dieser prä- und auch intraoperativ mit dem Hochfeld-MR zu erhebenden Daten möglich.

Ein weiteres Projekt besteht in der Integration der Informationen aus MR-Spektroskopie-Untersuchungen, die insbesondere Aussagen über die Tumorrandzone liefern sollen. Die Einbindung von ^{1}H-MRSI-Daten in einen 3D-MR Datensatz erlaubt die Übertragung in ein Neuronavigationssystem zur intraoperativen Visualisierung des Tumormetabolismus im Randbereich von Gliomen und somit eine histopathologische Korrelation mit Randbiopsien. Ein generelles Problem der ^{1}H-MRSI mit 1,5 Tesla MR-Scannern ist die sehr lange Messzeit und die Einschränkung der räumlichen Auflösung. In Kooperation mit der Firma Siemens Medical Solutions sollen auch Messungen bei 3 Tesla, die eine verbesserte Signalausbeute und bessere räumliche Auflösung erlauben, durchgeführt werden. Auf neuropathologischer Ebene soll erstmals die Absolutkonzentration der Tumormetabolite mit dem Grad der Tumorinfiltration korreliert werden. Dieser Schritt ermöglicht eine vergleichbare Beurteilung der Daten mit denen anderer Gruppen, unabhängig vom Typ des MR-Scanners. Weitere Untersuchungen in enger Kooperation mit der Technischen Fakultät haben die Simulation des Brain Shift sowie eine verbesserte 3-D Visualisierung (virtual reality) zum Thema.

Neuronavigation and Intraoperative Imaging

The group dedicated to Neuronavigation and Intraoperative Imaging, founded more than 8 years ago, consists of members of the departments of Neurosurgery (**Prof. Dr. R. Fahlbusch, Priv.-Doz. Dr. C. Nimsky, Priv.-Doz. Dr. O. Ganslandt, Dr. B. v. Keller, Dr. J. Rachinger**) and Neuroradiology (Prof. Dr. W. Huk) and is linked to the division of image processing in the neurocenter (Dr. P. Hastreiter). 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 MGH in Boston (Prof. Dr. A. G. Sorensen), 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, and BrainLab. 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. The group uses different microscope- and pointer-based neuronavigation systems (NC4 Zeiss, BrainLab). Functional data from MEG and fMRI are integrated into these systems. For this method the term "functional neuronavigation" was coined. The group has now an over seven-years-experience in the field of intraoperative imaging. 330 patients were examined with a 0.2 Tesla low-field MRI (Siemens AG, Erlangen). Since April 2002 this low-field scanner was replaced with a high-field MR-scanner (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions). This new scanner provides not only improved image quality but also augments 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. Recent investigation showed that intraoperative fMRI seems to be possible. Furthermore, the localisation of language related brain areas as Broca's or Wernicke's area is highly interesting as so far this information can only be revealed by invasive methods alone. We are trying to substitute the WADA test and invasive recording or awake craniotomies by preoprative functional imaging using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetoencephalography (MEG). 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. We improved the delineation of the infiltration zone in gliomas using proton magnetic resonance imaging (^{1}H MRSI). ^{1}H MRSI is a non invasive tool that can be used to investigate the spatial distribution of metabolic changes in brain lesions. The purpose was to correlate tumor cell density from histopathologic specimens with the co-registered metabolic maps. Stereotactic biopsy specimens can be correlated to the exact voxel in the stereotactic image space and then evaluated histopathologically.

Finanzierung / Funding

DFG, FKZ: GA 638/2-1, „Multimodale funktionelle Bildgebung"
PM/SM: 2002: 62.333 € 2003: 72.000 €

Wilhelm Sander Stiftung, FKZ: 2001.047.1, „Intraoperative Lokalisation funktioneller Hirnareale mit dem fMRI"
PM/SM: 2002: 39.097 € 2003: 64.965 €

GRK 244, Dreidimensionale Bildanalyse und –synthese
PM/SM: 2002: 16.148 € 2003: 17.616 €

DFG, FKZ: GR 796/2-1 und 2-2, „Modellbasierte Registrierung zur Simulation und Visualisierung von Brain Shift Phänomen bei neurochirurgischen Eingriffen"
PM/SM: 2002: 26.688 € 2003: 110.589 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O, Stefan H, Nimsky C (2002) Use of intraoperative magnetic resonance imaging in tailored temporal lobe surgeries for epilepsy. Epilepsia 43: 864-873

Ganslandt O, Behari S, Gralla J, Fahlbusch R, Nimsky C (2002) Neuronavigation: concept, techniques and applications. Neurol India 50: 244-255

Ganslandt O, Fahlbusch R, Kober H, Gralla J, Nimsky C (2002) Use of magnetoencephalography and functional neuronavigation in planning and surgery of brain tumors. Nervenarzt 73: 155-161

Gralla J, Ganslandt O, Kober H, Buchfelder M, Fahlbusch R, Nimsky C (2003) Image-guided removal of supratentorial cavernomas in critical brain areas: application of neuronavigation and intraoperative magnetic resonance imaging. Minim Invasive Neurosurg 46: 72-77

Gralla J, Nimsky C, Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O (2003) Frameless stereotactic brain biopsy procedures using the Stealth Station: indications, accuracy and results. Zentralbl Neurochir 64: 166-170

Kober H, Nimsky C, Vieth J, Fahlbusch R, Ganslandt O (2002) Co-registration of function and anatomy in frameless stereotaxy by contour fitting. Stereotact Funct Neurosurg 79: 272-283

Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R (2002) From intraoperative patient transport to surgery in the fringe field - intraoperative application of magnetic resonance imaging using a 0.2-Tesla scanner: the Erlangen experience. Tech Neurosurg 7: 265-273

Nimsky C, Ganslandt O, Tomandl B, Buchfelder M, Fahlbusch R (2002) Low-field magnetic resonance imaging for intraoperative use in neurosurgery: a 5-year experience. Eur Radiol 12: 2690-2703

Nimsky C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R (2003) Glioma surgery evaluated by intraoperative low-field magnetic resonance imaging. Acta Neurochir 85: 55-63

Nimsky C, Ganslandt O, Gralla J, Buchfelder M, Fahlbusch R (2003) Intraoperative low-field magnetic resonance imaging in pediatric neurosurgery. Pediatr Neurosurg 38: 83-89

Nimsky C, Ganslandt O, Hofmann B, Fahlbusch R (2003) Limited benefit of intraoperative low-field magnetic resonance imaging in craniopharyngioma surgery. Neurosurgery 53: 72-81

Nimsky C, Ganslandt O, von Keller B, Fahlbusch R (2003) Preliminary experience in glioma surgery with intraoperative high-field MRI. Acta Neurochir 88: 21-29

Schmitz B, Nimsky C, Wendel G, Wienerl J, Ganslandt O, Jacobi K, Fahlbusch R, Schuttler J (2003) Anesthesia during high-field intraoperative magnetic resonance imaging experience with 80 consecutive cases. J Neurosurg Anesthesiol 15: 255-262

Wiltfang J, Rupprecht S, Ganslandt O, Nimsky C, Keßler P, Schultze-Mosgau S, Fahlbusch R, Neukam F (2003) Intraoperative image-guided surgery of the lateral and anterior skull base in patients with tumors or trauma. Skull Base 13: 21-30

3. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring

Die neurophysiologische Arbeitsgruppe (**Prof. Dr. C. Strauss, Dr. J. Romstöck, Dr. F. Hedayat, Dr. B. Bischoff**), beschäftigt sich mit dem intraoperativen Monitoring während zerebraler und spinaler operativer Eingriffe zur Funktionsüberwachung relevanter neuronaler Zentren. 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 in der Zentralregion funktionserhaltend und radikal operiert werden. In diesem Projekt besteht eine enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe "Neuronavigation" und dem Arbeitskreis "Biomagnetismus". In der bisher mit 230 Patienten umfangreichsten publizierten Untersuchung konnten wir bei Tumoren in der Zentralregion die Wertigkeit der SEP-Phasenumkehr im Vergleich zur elektrischen Motorkortexstimulation und dem funktionellen Magnetenzephalogramm belegen. Gerade bei zentralen Tumoren stellt der kombinierte Einsatz elektrophysiologischer Methoden mit der funktionellen Neuronavigation und dem intraoperativen Kernspintomogramm eine wesentliche Verbesserung der operativen Radikalität bei gleichzeitig deutlich höherer Sicherheit für den Patienten dar. 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 mit Standardverfahren ist zeitaufwändig und wenig präzise, gerade bei komplexen Schädelbasisprozesen ist jedoch ein multimodales Monitoring mit einer detaillierten Analyse der EMG-Signalmuster unabdingbar. Bei der Musteranalyse des EMG konnten eindeutige und charakteristische Potenitalformen identifiziert werden, die statistisch hochsignifikant mit postoperativen motorischen Hirnnervenparesen einhergehen. Von diesen „A-trains" genannten Mustern unterscheiden sich vielfältige klinisch nicht relevante Muster. Die Entwicklung einer Computer-gestützten EMG-Mustererkennung im Rahmen zweier Teilprojekte im Neurozentrum ermöglicht nun mit hoher Sicherheit die intraoperative Überwachung motorischer Hirnnerven und deren Hirnstammkerngebiete. Dies ermöglicht eine radikale und funktionserhaltende operative Vorgehensweise auch in operativ sonst kaum zugänglichen Arealen des Hirnstamms. Diese Überwachung geht einher mit der intraoperativen elektrophysiologischen Identifikation von Hirnnervenkerngebieten durch die direkte elektrische Stimulation. Für bis vor kurzem als inoperabel geltende Hirnstammtumoren konnten mit Hilfe der Direktstimulation oberflächennaher Kerngebiete und Hirnnerven drei operative Zugänge in den Hirnstamm herausgearbeitet werden. 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, neuroprotektiven medikamentösen Therapie aus Hydroxyethylstärke und dem Calciumantagonisten Nimodipine. In einer prospektiven Studie konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der postoperativen Hörergebnisse erreicht werden. Ähnliche Ergebnisse haben sich mittlerweile im Rahmen einer prospektiven Studie auch für den Nervus Fazialis ergeben. Bei den behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Funktion.

Perioperative Neurophysiological Monitoring

Intraoperative functional monitoring is a concept based on neurophysiological techniques including evoked potentials and electromyograghy during surgery in eloquent brain areas and the spinal cord. Establihed in Erlangen in 1983, the research group (**Prof. Dr. C. Strauss, Dr. J. Romstöck, Dr. F. Hedayat, Dr. B. Bischoff**) 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 us to differentiate between physiological and pathological EMG activity, which guides the surgeon towards radical removal of lesions and at the same time ensures 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 4th 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 regimen.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. C. Strauss, Dr. F. Hedayat
ELAN-Fonds, FKZ: AN 03.12.15.1, „Erweiterung funktionserhaltender operativer Zugänge am Boden des IV. Ventrikels unter Berücksichtigung drei-dimensionaler Darstellung motorischer Hirnnerven-Kerngebiete"
PM/SM: 2003: 20.000 €

Industriemittel
PM/SM: 2003: 13.500 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Romstöck J, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Strauss C (2002) Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72: 221-229

Strauss C (2002) The facial nerve in medial acoustic neuromas. J Neurosurg 97: 1083-1090

4. Neurovaskuläre Kompressionssyndrome

Die Beziehungen zwischen den Hirnnerven und den Gefäßen an der Oberfläche des Hirnstammes stellen eine komplexe dreidimensionale Formation dar. Das räumliche Verständnis dieser Beziehungen ist für eine Reihe von Erkrankungen (sog. Neurovaskulären Kompressionssyndromen) und für Eingriffe in diesem Bereich erforderlich. Die bildliche Darstellung hat sich bisher im wesentlichem auf die zwei dimensionale Darstellung dieser Strukturen beschränkt. Eine nachvollziehbare und reproduzierbare Beurteilung ist somit bisher kaum möglich gewesen. In diesem Projekt werden mit Hilfe von Methoden der modernen graphischen Datenverarbeitung aus Bildinformationen 3D Darstellungen der neurovaskulären Beziehungen erzeugt.
Dieses Projekt zielt auf die Entwicklung neuer Ansätze zur genauen Analyse und Visualisierung von Hirnnerven, Gefäßen und Hirnstamm bei neurovaskulärer Kompression. Die Ziele dieses Projekts sind die automatisierte Segmentierung von Gefäßen, Hirnnerven und Hirnstamm, die Fusion mit anderen Bilddaten, die quantitative Analyse und umfassende 3D-Darstellung der Strukturen und die Integration in die klinische Umgebung unter besonderer Berücksichtigung einer intraoperativen Anwendbarkeit. Die entwickelte robuste und reproduzierbare Methodik bildet eine wichtige Grundlage zur systematischen Untersuchung der Bedeutung neurovaskulärer Kompression bei Systemerkrankungen, wie der arteriellen Hypertonie. Die neurovaskulären Beziehungen an der ventralen Oberfläche des Hirnstammes wurden eingehend anatomisch und kernspintomographisch untersucht. Bei der Bildgebung wurden die Einstellungen der CISS Sequenz überarbeitet und Messungen mit isotropen Voxelgrösse durchgeführt und für die Segmentierung vorbereitet. Der Vorteil der isotropen CISS liegt in einer weiteren Unterdrückung der Liquorflußartefakte, bessere Darstellung der Hirnnerven, gleich hohe Qualität im 3D Viewer für die axiale, sagitale und coronare Projektion der Bilddaten. Die standardisierte Datenbank ist mit 150 MRI-Datensätze von Patienten mit NVC-Syndromen und Hypertonus erweitert worden. Es wurden 140 CISS und 40 TOF Datensätze segmentiert und visualisiert. Die Entsprechenden Programme zur Segmentierung und Visualisierung fanden eine routinemäßige Anwendung und wurden weiter optimiert. Um die Ergebnisse der Visualisierung system- und ortsunabhängig betrachten zu können wurde ein Video-Tool programmiert, wonach die Positionen und Betrachtungswinkel nach einer frei definierbaren Flugbahn aufgenommen werden können. Die Visualisierung kann auf Datenträger auch versandt werden. Die Arbeiten erfolgen im Neurozentrum.

Neurovascular compression

Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Glossopharyngeal Neuralgia, Spasmodic Torticollus and arterial hypertension can be caused by neurovascular compression of the respective cranial nerve at the brainstem. For operative treatment preoperative planning imaging and visualization 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 3dvisualisation. Image fusion of date from different MR sequences for differentiation of neural and vascular structures are being developed.

Finanzierung / Funding

Johannes- und Frieda Marohn-Stiftung
PM/SM: 2003: 21.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schobel HP, Frank H, Naraghi R, Geiger H, Titz E, Heusser K (2002) Hypertension in patients with neurovascular compression is associated with increased central sympathetic outflow. J Am Soc Nephrol 13: 35-41

Hastreiter P, Naraghi R, Tomandl B, Bonk A, Fahlbusch R (2003) Analysis and 3-dimensional visualization of neurovascular compression syndromes. Acad Radiol 10: 1369-1379

5. Epilepsiechirurgie

Das Erlanger Zentrum für Epilepsie (ZEE) ist ein behördlich anerkanntes Zentrum für die Behandlung schwer behandelbarer Epilepsien. Es wird als Grad IV-Zentrum beurteilt und besitzt somit anhand der technischen und personellen Ausstattung, aber auch bezüglich der Gesamtzahl der behandelten Anfallspatienten die höchstrangige Einstufung. In enger interdisziplinärer Kooperation mit der Neurologischen Klinik (Prof. Dr. H. Stefan), sowie auch mit den diagnostischen Fachgebieten der Abteilung für Neuroradiologie, der Nuklearmedizinischen Klinik, sowie des Lehrstuhls für Neuropathologie erfolgt die epileptologische Betreuung der Epilepsiepatienten. Das ZEE bietet sowohl die präoperative Epilepsiediagnostik, als auch die neurochirurgisch-operative Behandlung.
Die Strategie für die Behandlung pharmakoresistenter Temporallappenepilepsien ist nach dem Erlanger Modell eine maßgeschneiderte Gewebeabtragung ("tailored resection"). Dieses Konzept beabsichtigt über das klassische Operations-

verfahren einer "Standardresektion" des Temporallappens hinaus, für jeden einzelnen Patienten einen optimalen Kompromiss zwischen der möglichst wenig invasiven Resektion epileptogener Hirnzentren einerseits und der bestmöglichen Chance für postoperative Anfallsfreiheit zu erarbeiten. Das letztlich erforderliche Resektionsvolumen wird bei dem differenzierten Erlanger Vorgehen den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten angepaßt, wobei insbesondere elektrophysiologische, radiologische, nuklearmedizinische und neuropsychologische Untersuchungsbefunde Berücksichtigung finden. Um eine maximale Effektivität des operativen Eingriffs zu erreichen, wird die definitive Entscheidung über den Zugangsweg und das Resektionsausmaß anhand der intraoperativen Untersuchungsergebnisse aus der Elektrokortikographie und der Hochfeld-Kernspintomographie getroffen. Diese Verfahren stehen in kombiniertem Einsatz international nur wenigen Zentren zur Verfügung, sie ergänzen sich jedoch wesentlich. Einerseits kann durch die Verbindung des intraoperativen Kernspintomogramms mit der funktionellen Neuronavigation eine tief im Temporallappen sitzende Läsion (Tumor, corticale Malformation, Cavernom usw.) gezielt erreicht und exstirpiert werden. Andererseits stellt die intraoperative Elektrocorticographie-Ableitung vom Cortex, aber auch direkt vom mutmaßlich epileptogenen Gewebe wertvolle Informationen zur Verfügung, um das Zentrum der Anfallsgeneratoren exakt einzukreisen und danach die chirurgische Resektion zu steuern. Der besondere Wert beider Methoden liegt in ihrem kombinierten Einsatz, nachdem es in Erlangen erstmals möglich ist, einerseits die räumliche Position der Ableitepunkte in der Tiefe des Temporallappens im Kernspinbild darzustellen und somit andererseits die epileptogene Aktivität der Spike-Generatoren strukturellen Veränderungen oder Hirnarealen im Kernspinbild zuzuordnen. Als Bindeglied dient dabei für die neurochirurgische Technik die intraoperative Neuronavigation, die es erlaubt, morphologische und neurophysiologische Informationen zusammenzuführen und bei der operativen Resektion nutzbar zu machen. Durch den Einsatz dieser Technik zeigte sich, dass bei mehr als 75 % der Epilepsiepatienten ein Abweichen von standardisierten Resektionsprotokollen sowohl eine verbesserte Anfallskontrolle, als auch günstigere neuropsychologische Ergebnisse bewirken kann.
Ein weiterer epilepsiechirurgischer Schwerpunkt in Erlangen liegt bei der Behandlung extratemporaler oder multifokaler Epilepsien, die durch besondere diagnostische und operative Anforderungen gekennzeichnet sind. Bei dieser Erkrankungsgruppe werden differenzierte operative Behandlungsstrategien individuell erarbeitet und z. B. als subpiale Transsektion, Callosotomie oder funktionelle Hemisphärektomie durchgeführt.
In enger Kooperation mit der Neuropathologie wird das bei den Operationen entnommene Gewebe einer umfassenden wissenschaftlichen Analyse unterzogen. Anhand der Erlanger Gewebebank für epileptogene Resektate werden vorwiegend die Merkmale von Missbildungstumoren und deren Rezeptorstrukturen, sowie die elektrophysiologisch identifizierbaren epileptogenen Areale des temporalen Neocortex untersucht.

Epilepsy Surgery

As a Grade IV centre, the Center for Epilepsy Erlangen (Zentrum für Epilepsie Erlangen – ZEE) is officially accredited to the highest possible level in preoperative epilepsy diagnostics and epilepsy surgery. The epileptologic treatment of epilepsy patients includes diagnostic examinations, medical and neurosurgical operative therapy. The Erlangen strategy for the treatment of drug resistant temporal lobe epilepsy follows the concept of a „tailored resection". Beyond classical operative procedures as the „temporal standard 2/3 resection" this concept takes care of each patient´s individual needs and aims to find the best compromise between minimally-invasive resections on the one hand and optimized postoperative seizure control on the other. The volume of epileptogenic tissue resection is determined following thorough diagnostic examinations including electrophysiology, neuroradiology, nuclear medicine and neuropsychology. To maximize effectiveness of epilepsy surgery the ultimate decision on the resection volume and the appropriate surgical approach is taken during surgery after additional intraoperative examinations: Electrocoticography (ECoG) and functional magnetic resonance-imaging (MRI) are performed intraoperatively-they are available in a few neurosurgical centers only and complement one another. On the one hand the combined use of intraoperative MRI and functional neuronavigation allows to approach and remove mesially located and deep-seated brain areas of the temporal lobe (tumor, cortical malformation, cavernomas etc.) with minimal invasiveness and safety. On the other hand intraoperative ECoG with epileptogenic spike recordings from the cortical surface, but also directly from tissue housing the suspected epileptogenic focus, provides valuable information to encircle the spike focus. The particular advantage of both techniques is their combined use: The spatial localisation of the recording electrodes can be visualized in MRI-pictures precisely and electrophysiological data are assigned to deep-seated structures of the limbic system. Intraoperative neuronavigation serves as a link between functional and morphological information during surgery. The use of these techniques shows that more than 75% of epilepsy patients benefit from „tailoring" the resection in contrast to standard methods especially concerning postoperative seizure control and neuropsychological outcome. For the successful surgical treatment of extratemporal or multifocal epilepsies surgical therapeutical options like disconnection of fiber tracts, multiple subpial transsections, callosotomy and functional hemispherectomy are performed.
In cooperation with the Department of Neuropathology cerebral tissue exstirpated during epilespy surgery is examined. A tissue bank including samples from lesional and non-lesional epilepsies has been installed. Special scientific interest is focused on morphological findings and receptor characteristics of dysembryoplastic tumors and the correlation between electrophysiological spike activity and epileptogenic areas of the temporal neocortex.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Dr. I. Eyüpoglu, Dr. J. Romstöck gemeinsam mit Prof. Dr. I. Blümcke
ELAN-Fonds, „Gewinnung adulter Stammzellen aus hippocampalen Schnittkulturen des Menschen"
PM/SM: 2003: 25.000 €

ELAN-Fonds, „Neuronale Reifungsstörungen bei fokalen cortikalen Dysplasien des Menschen"
PM/SM: 2003: 15.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Buchfelder M, Fahlbusch R, Ganslandt O, Stefan H, Nimsky C (2002) Use of intraoperative magnetic resonance imaging in tailored temporal lobe surgeries for epilepsy. Epilepsia 43(8): 864-73

Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, Tilz C, Kaltenhauser M, Hopfengartner R, Buchfelder M, Romstock J (2003) Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. Brain 126: 2396-405

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 Medizinerausbildung 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 diagnoseorientiert 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. Hannover. Es handelt sich um ein Verbundprojekt mit dem Institut für Medizinische Informatik, den Abteilungen Neuropathologie, Neuroradiologie, Neurologie, Diagnostische Radiologie und Kinderchirurgie der MHH Hannover, dem International Neurosurgical Institute Hannover, der Neurochirurgischen Klinik der Humboldt-Universität zu Berlin und der Abteilung Neuropathologie der Universität des Saarlandes.

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 FKZ: 08NM150D, Entwicklung Internet-basierter Lehr-/Lernmodule für diagnostisch-chirurgische HighTech-Fächer mit Schwerpunkt der Realisierung eines "Teaching and Training Network in Neurosurgery"
PM/SM: 2002: 45.306 € 2003: 45.306 €

7. Radiochirurgie / stereotaktische Radiotherapie

Mit der Inbetriebnahme eines dedizierten Linearbeschleunigers (Novalis, Fa. BrainLAB) für Radiochirurgie und stereotaktische Radiotherapie im Dezember 2002 ergänzt das Klinikum Erlangen die therapeutische Bandbreite bei der Behandlung intrakranieller Läsionen mit einer der weltweit modernsten Anlagen. Die Prinzipien der Radiochirurgie wurden von dem schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell 1951 erarbeitet und beruhen auf der hochpräzisen Applikation einer hohen Energiedosis auf einen umschriebenen Herd im Inneren des Kopfes mit stereotaktischen Verfahren. Dieses Verfahren („Gamma Knife") soll durch eine Einzeitbestrahlung einen umschriebenen Herd im Kopf zerstören –gleichwertig einer Operation, aber ohne Eröffnung des Schädels (Radiochirurgie). War in den letzten Jahrzehnten die einfache Technologie des Gamma Knife einem LINAC hinsichtlich der Präzision noch überlegen, sind heute modernere Linearbeschleuniger, wie unsere Novalis-Anlage, durch zahlreiche technische Verbesserungen nicht nur ähnlich präzise wie ein Gamma Knife, sondern haben darüber hinaus ein weitaus größeres Anwendungsspektrum. Neben radiochirurgischen Behandlungen können mit der Novalis-Anlage auch fraktionierte, d.h. mehrfache, Bestrahlungen an aufeinander folgenden Tagen mit der gleichen Präzision wie ein klassischer radiochirurgischer Eingriff durchgeführt werden. Durch ein spezielles Positionierungssystem ist es auch möglich, extrakranielle Tumoren mit hoher Genauigkeit im Sinne eines radiochirurgischen Eingriffs zu behandeln.
In einer bisher einzigartigen Kooperation haben die Klinik für Strahlentherapie und die Klinik für Neurochirurgie zusammen mit der Firma BrainLAB ein gemeinsames Nutzungskonzept zur erstmaligen Einrichtung eines Zentrums für Radiochirurgie und stereotaktischer Radiotherapie an einer deutschen Universitätsklinik entwickelt. Im „Novalis-Shaped Beam Surgery Center", in unmittelbarer Nähe zum Kopfklini-

kum untergebracht, behandeln in enger Zusammenarbeit Strahlentherapeuten und Neurochirurgen gemeinsam Patienten. Diese außergewöhnlich enge interdisziplinäre Zusammenarbeit bietet für viele Patienten neue Therapiemöglichkeiten, erhöht die Attraktivität des Klinikums Erlangen und eröffnet neue Möglichkeiten in Therapie und Forschung im Neurozentrum an der Friedrich-Alexander Universität. Spezielle Forschungsprojekte beziehen sich auf die Veränderungen funktioneller Hirnareale und Faserverbindungen vor und nach Radiotherapie, die mit Hilfe von Brain Mapping Techniken (fMRI, MEG) untersucht werden. Zusätzlich wird Diffusions Tensor Imaging (DTI) zur Untersuchung der Integrität von Faserverbindungen eingesetzt. Weitere Projekte beziehen sich auf die Effektivität und Toxizität von hypofraktionierten Therapieprotokollen bei stereotaktische Radiotherapie intrakranieller maligner Tumore sowie bei der Körperstereotaxie von pulmonalen Malignomen. Eine weitere Arbeit wird gegenwärtig durchgeführt zur Evaluation dosimetrischer Vergleiche unterschiedlicher Bestrahlungstechniken ausgewählter komplexe Zielvolumina (Vergleich konformaler Felder, dynamischer Arcs mit Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT). Zusätzlich soll Aminosäure PET (in Kooperation mit der Nuklearmedizinischen Klinik, Prof. Dr. T. Kuwert) zur Planung und Verlaufkontrolle eingesetzt werden.

With the installation of a dedicated linear accelerator (LINAC) in January 2003 for radiosurgery and stereotactic radiotherapy the university hospital augments its therapeutic armamentarium for the treatment of intracranial diseases with one of the world's most modern systems. Radiosurgery represents a major progress in the minimal-invasive treatment of high-risk tumors or AVMs. Radiosurgery is the non-invasive and precise treatment of a tumor or an arteriovenous malformation (AVM) using high-energy radiation. Although the method is called surgery strictly speaking there is no surgical treatment. Hence postoperative morbidity and several surgery-related complications do not occur with this method. In some instances radiosurgery can be performed on an outpatient basis. Radiosurgery will shrink the tumor or prevents tumor progression. In cases of AVM radiosurgery leads to a thickening of the abnormal vessels and obliterates the malformation. Radiosurgery can deliver the dose to the target with a maximum accuracy which is achieved by fixation of the head and a localisator box. Hence normal tissue and radiation sensitive structures will be spared. In cases where tumor configuration and vicinity to high risk structures (as the optic nerve) prevents radiosurgery the dose will be delivered in multiple fractions over several days (stereotactic radiotherapy). In cooperation between the departments of Neurosurgery and Radiation Oncology and the manufacturer BrainLAB as an industrial partner we developed an innovative concept of a interdisciplinary treatment and research facility which is unique among the German universities. Scientific research projects we investigate the integrity of fiber tracts by diffusion tensor imaging (DTI) as well as brain plasticity after radiosurgical procedures by functional brain mapping techniques. Other projects investigate the efficacy of hypofractionated protocols in malignant brain tumors and body stereotaxy in lung cancer.

Finanzierung / Funding

Industriemittel
PM: 2003: 150.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Grabenbauer GG, Reinhold C, Kerling F, Mueller RG, Lambrecht U, Pauli E, Ganslandt O, Sauer R, Stefan H (2002): Fractionated Stereotactically Guided Radiotherapy of Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy. Acta Neurochirurgica (Wien) Suppl: 65-70

Grabenbauer GG, Reinhold C, Kerling F, Mueller RG, Lambrecht U, Pauli E, Ganslandt O, Stefan H, Sauer R (2003) Fractionated stereotactically guided radiotherapy for pharmacoresistant epilepsy. Strahlenther Onkol 179: 1-7

Ganslandt O, Mueller R, Mueller W, Borchert H, Grabenbauer GG (2003) Simple invasive fixation device for fractionated stereotactic LINAC based radiotherapy. Acta Neurochir (Wien) 145: 289-294

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 189.572 €2003: 439.476 €

Andere Drittmittel

2003: 188.600 €

Berufungen / Appointments

29.12.2003: Prof. Dr. C. Strauss, Berufung auf ein Extraordinariat für Neurochirurgie an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Habilitationen

Dr. Oliver Ganslandt: Funktionelle Neuronavigation, Antrittsvorlesung: 15.11.2002

Facharztausbildungen

Dr. B. Hofmann 30.10.2003

Dissertationen / Doctorate theses

Fischer Yvonne: Prognostische Faktoren bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen (2002)

Henig Anja: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei Operationen von Hypophysenadenomen - Eine retrospektive Studie (2002)

Ladar Christine: Prä- und postoperative Störungen der Hypophysenfunktion bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen (2002)

Schebesch Karl-Michael: Expression der Apoptose - Gene p53, WAF-1, Bcl-2 und Fas unter Hydroxyurea in cerebralen und spinalen Meningeomen (2002)

Ulrich Christian: Erstellung und Vergleich von Genexpressionsprofilen unterschiedlicher Meningeome mit der Gen Array Technik (2002)

Bischoff Barbara: Vasoaktive Therapie zur Verbesserung der Funktion des Nervus cochlearis nach Exstirpation von Akustikusneurinomen (summa cum laude) (2003)

Lüst Elke: Einfluss einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon auf die Rezidivrate von hormoninaktiven Hypophysenadenomen (2003)

Rachinger Jens: Einflußfaktoren der Lokalisierungsgenauigkeit rahmenlos-stereotaktischer Systeme (2003)

Walcher Matthias: Schädel-Hirn-Verletzungen in Erlangen von 1995-1996 mit besonderer Beachtung der Fahrradunfälle (2003)

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

Prof. Dr. med. R. Fahlbusch
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (Mitglied des erweiterten Vorstands, Vorsitzender der Kommission für internationale Beziehungen, Vorsitzender des Stiftungsrats „Neurochirurgische Forschung" -2002)
Deutsche Akademie für Neurochirurgie (President elect)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (hon m)
European Neuro-Endocrine Society
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)
Japan Neurosurgical Society (hon m)/ Congress of Neurological Surgeons (corr m)
Sociedade Brasileira de Neurochirugia (corr m)
Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie (corr m)
Slovacian Neurosurgical Society (hon m)
Academia Eurasiana Neurochirurgica (President elect 2001-2003)
European Skull Base Scociety (Präsident 1997-2003)
Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie (Präsident 2001-2002)
Gesamtverband der Nervenärzte (Präsident1999-2003)
Deutsche Gesellschaft für Computer-und Roboter-Assistierte Chirurgie (CURAC) (Präsident 2003)
regelmäßiger Gutachter für DFG (Beiratsmitglied Medizintechnik seit 2003) und Helmholtz Gesellschaft
Editorial board: Acta Neurochirurgica
Editorial board: The Pituitary / Operative Techniques in Neurosurgery
Editorial board: Advances in Neurosurgery
Editorial board: Der Nervenarzt
Editorial board: Der Chirurg
Editorial board: J Neurosurgical Sciences (Italy)
Editorial board: Turkish Neurosurgery
Editorial board: Skull Base Surgery
Int. Advisory board: British Journal of Neurosurgery
Int. Advisory board: Neurosurgery
Int. Advisory board: Neurosurgical Review
Int. Advisory board: Neurologia medico-chirurgica, Japan

Prof. Dr. med. C. Strauss
American Association of Neurophysiologic Monitoring
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche EEG Gesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie
European Skull Base Society
Advisory board: Zentralblatt für Neurochirurgie

Prof. Dr. med. M. Klinger
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

Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Nimsky
American Association of Neurological Surgeons (AANS)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Computer und Roboter Assistierte Chirurgie (CURAC)
European Association of Neurosurgical Societies (EANS)
International Society for Computer Aided Surgery (ISCAS)

Priv.-Doz. Dr. med. O. Ganslandt
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Computer und Roboter assistierte Chirurgie (CURAC)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Siegfried Weiser Preis Neurochirurgische Forschung 2003: Dr. R. Naraghi und Dr. J. Romstöck

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

9. Interdisziplinäres Symposium - Interdisziplinäre Onkologie. Einzeitbestrahlung oder fraktionierte Radiotherapie, Rothenburg, 2003

Gesamtverband Deutscher Nervenärzte 26.06.03 (Präsident: Prof. Dr. R. Fahlbusch, Sekretär: Prof. Dr. C. Strauss)

2. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboter-Assistierte Chirurgie (CURAC), Nürnberg, 4.-7.11.2003 (Präsident: Prof. Dr. R. Fahlbusch, Sekretär: Priv.-Doz. Dr. C. Nimsky)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

19. Erlanger Neuroendokrinologie-Tag 2002 (26.1.2002)

29. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete, 2002 (zusammen mit der Neurologie und Psychiatrie) (9.3.2002)

20. Erlanger Neuroendokrinologie-Tag 2003 (1.2.2003)

30. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete, 2003 (zusammen mit der Neurologie und Psychiatrie) (29.3.2003)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Magnetresonanztomographie-Gerät (1,5 Tesla Sonata Maestro Class, Siemens Medical Solutions, Erlangen)

2 Neuronavigations-Operationsmikroskope (Zeiss NC4)

Neuronavigation VectorVision Sky (BrainLab, Heimstetten)

Neuronavigation VectorVision2 (BrainLab, Heimstetten)

Magnes II Biomagnetometer (Bti) gemeinsam mit Arbeitskreis Biomagnetismus

Novalis (BrainLab, Heimstetten) gemeinsam mit der Strahlentherapeutischen Klinik

Monitoringsystem Intensivstation

Abteilung für Neuroradiologie

Division of Neuroradiology

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34326
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36179
http://www.uni-erlangen.de/neuroradiologie
E-Mail: post@neuroradiologie-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Frau Heidi Baumgarten / Frau Ilse Bauer
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34326
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36179
E-Mail: post@neuroradiologie-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Huk, Walter J. *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. med.	huk@neuroradiologie-erlangen.de	-34326
Tomandl, Bernd F.	Priv.-Doz. Dr. med.	tomandl@neuroradiologie-erlangen.de	-34756

Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung von standardisierten Verfahren zur 3D-Visualisierung
- Umfassende CT-Diagnostik beim akuten Schlaganfall
- Bildgebende, präoperative Epilepsie-Diagnostik (MR-Spektroskopie, Volumetrie)

Research Focus

- Development of standardized methods for 3D-visualization
- Comprehensive imaging of acute ischemic stroke with multislice CT
- Praeoperative MR-Imaging of epilepsy (MR-spectroscopy, volumetry, relaxometry)

1. 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. Dr. T. Ertl) wurde ein Prototyp zur standardisierten Visualisierung intrakranieller 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. Eine weitere Kooperation besteht mit dem Institut für Geologie und Mineralogie wobei hier 3D-Analysen von CT-Datensätzen zur Simulation geologischer Verformungen genutzt werden.

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. Dr. T. 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. A further cooperation exists to the institute of geology and mineralogy where the 3D analysis of CT data is used for the simulation of geological deformations.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hastreiter P, Naraghi R, Tomandl B, Bonk A, Fahlbusch R (2003) Analysis and 3-dimensional visualization of neurovascular compression syndromes. Acad Radiol 10: 1369-79

Zulauf G, Zulauf J, Hastreiter P, Tomandl B (2003) A deformation apparatus for three-dimensional coaxial deformation and its application to rheologically stratified analogue material. Journal of Structural Geology 25: 469-80

2. Umfassende CT-Diagnostik beim akuten Schlaganfall

Innerhalb der ersten 6 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall ist die intraarterielle oder sytemische Thrombolyse eine mögliche Form der Therapie, die lebenslange Behinderungen vermeiden kann. Dazu muss die Bildgebung Informationen über bereits definitiv geschädigtes Hirngewebes in Abgrenzung von nur gefährdetem, rettbarem 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 Auszeichung „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 patients for thrombolysis, information on 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".

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Heckmann JG, Tomandl B (2003) Cavernous sinus thrombosis. Lancet 362: 1958

Tomandl BF, Klotz E, Handschu R, et al. (2003) Comprehensive Imaging of Ischemic Stroke with Multisection CT. Radiographics 23: 565-92

3. 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_2w 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

Hammen T, Stefan H, Pauli E, Schafer I, Huk W, Tomandl B (2003) 1H-MR spectroscopy: a promising method in distinguishing subgroups in temporal lobe epilepsy? J Neurol Sci 215: 21-5

Hammen T, Stefan H, Eberhardt KE, Huk WJ, Tomandl BF (2003) Clinical applications of 1H-MR spectroscopy in the evaluation of epilepsies—what do pathological spectra stand for with regard to current results and what answers do they give to common clinical questions concerning the treatment of epilepsies? Acta Neurol Scand 108: 223-38

Anhang / Appendix

Habilitationen

Dr. med. Bernd F. Tomandl: Standardisierte CT-Angiographie zur Detektion intracranieller Aneurysmen. 09.07.2003

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

Prof. Dr. med. W. J. Huk
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNCH), Kommission Ethik und Recht der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), Leiter der Kommission „Qualitätssicherung" der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie
European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB)
European Society of Neuroradiology (ESNR)
European Society of Radiology (ECR)
Mitglied der Arbeitsgruppe Magnetresonanzverfahren in der Medizinischen Diagnostik des Ausschusses „nicht-ionisierender Strahlen" der Strahlenschutzkommission (SSK)
Mitglied des wissenschaftlichen Beirates „Klinische Neuroradiologie"

Priv.-Doz. Dr. B. Tomandl
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Mitglied der Arbeitsgruppe „Head and Neck"
Radiological Society of North America (RSNA)
European Society of Neuroradiology (ESNR)
European Society of Radiology (ECR)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. B. F. Tomandl
„Certificate of merrit" für die Scientific Exhibit „ Multimodal multisection-CT (MSCT) of ischemic stroke: Experience with 100 patients. ECR, Wien, März 2003.
1. Preis der deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie für das Poster „CT-Angiographie (CTA) intrakranieller Aneurysmen: Einfluß der Methode zur 3D-Visualisierung". Lübeck, August 2003.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Department of Psychiatry and Psychotherapy
Chair of Psychiatry and Psychotherapy

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34166
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34862
E-Mail: direktionps@psych.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. rer. nat. Ariane Peine
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34143
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34862
E-Mail: ariane.peine@psych.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kornhuber, Johannes *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	Johannes.kornhuber@psych.imed.uni-erlangen.de	-34166
Baer, Rolf	Prof. Dr. med.		
Bleich, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med	stefan.bleich@psych.imed.uni-erlangen.de	-36005
Demling, Joachim Heinrich	Prof. Dr. med.	joachim.demling@psych.imed.uni-erlangen.de	-34593
Erzigkeit, Hellmut	Prof. Dr. phil.	Hellmut.erzigkeit@psych.imed.uni-erlangen.de	-34164
Gräßel, Elmar	Priv.-Doz. Dr. med.	elmar.graessel@psych.imed.uni-erlangen.de	-34810
Henkel, Andreas	Priv.-Doz. Dr. phil. nat.	andreas.henkel@psych.imed.uni-erlangen.de	-36362
Kalb, Roland	Prof. Dr. med.	roland.kalb@psych.imed.uni-erlangen.de	-34893
Sperling, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med.	wolfgang.sperling@psych.imed.uni-erlangen.de	-36194
Stosberg, Krista	Prof. Dr. rer. pol.	Krista.stosberg@psych.imed.uni-erlangen.de	-34391
Thürauf, Norbert	Priv.-Doz. Dr. med.	norbert.thuerauf@psych.imed.uni-erlangen.de	-34807
Wiltfang, Jens	Prof. Dr. med.	jens.wiltfang@psych.imed.uni-erlangen.de	-36896

Forschungsschwerpunkte

- Homocystein und Transmethylierung
- Neurochemische Demenzdiagnostik und degenerative-regenerative Mechanismen demenzieller Erkrankungen
- Vigilanz und Insomnie
- Elektrophysiologische Stimulationsverfahren
- Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie
- Methoden der Neurosensorik
- Pathophysiologie der Appetit- und Gewichtsregulation
- Kortikale Zeitstrukturen
- Religionspsychopathologie

Research Focus

- Homocysteine
- Neurochemical dementia diagnostics
- Insomnia
- Electrophysiological stimulation
- Medical Psychology and Medical Sociology
- Neurosensory Methods
- Weight regulation
- Cortical time structures
- Religios Psychopathology

1. Homocystein und Transmethylierung

Die exakten Ursachen zahlreicher Folgeerkrankungen des chronischen Alkoholkonsums sind nicht bekannt. Im zentralen Nervensystem führt die chronische Exposition gegenüber hohen Dosen an Ethanol zu einer Hochregulierung von glutamatergen Rezeptoren, den N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren. Durch diese Ethanol-induzierten Veränderungen kommt es beim Alkoholismus zu einer komplexen Störung der glutamatergen Neurotransmission. Unsere Arbeitsgruppe versucht die Hintergründe dieser für das zentrale Nervensystem wichtigsten Neurotransmission aufzudecken, da hiermit teilweise Alkoholismus-Folgeerkrankungen wie Hirnatrophie oder Komplikationen des Alkoholentzuges wie epileptische Alkoholentzugsanfälle erklärt werden können. In diesem Zusammenhang konnten wir in den vergangenen Jahren einen neurotoxischen Risikofaktor identifizieren: Homocystein. Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit kommt es regelmäßig zur Hyperhomocysteinämie, die positiv mit der Blutalkoholkonzentration korreliert ist. Semiquantitative hirnvolumetrische MRT-Studien bei alkoholabängigen Patienten zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Plasma-Homocysteinspiegel einerseits und der globalen Alkoholismus-assoziierten Hirnatrophie andererseits. Durch Anwesenheit des Genotyps Apoε4 ist die Hirnatrophie bei weiblichem Geschlecht ausgeprägter, so dass wir eine genetische Risikokonstellation bei Alkoholabhängigkeit nachweisen konnten. Die Toxizität von Homocystein auf neuronale und astrozytäre Zellverbände konnten wir *in-vitro* nachweisen. Diese Untersuchungen unterstreichen nicht nur das bekannte neurotoxische Potential von Homocystein, sie könnten auch die Pathogenese verschiedener hirnatrophischer Prozesse und die Störung der Blut-Hirn-Schranke bei Alkoholismus und Alzheimer-Demenz erklären. Als weiteren Schwerpunkt befassten wir uns weiterhin mit der Neurodegeneration von retinalen Ganglienzellen, die ein typisches Merkmal bei Glaukomen darstellt. In Pilotstudien konnten wir zeigen, dass Plasma-Homocysteinspiegel bei Patienten mit primären (POWG) und sekundären Offenwinkelglaukomen im Vergleich zu Patienten mit Katarakten signifikant erhöht waren. Ursächlich für die moderate Hyperhomocysteinämie zeigte sich bei den POWGs eine signifikant erhöhte Prävalenz der thermolabilen MTHFR-Variante. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. S. Bleich.**

Homocysteine

There is growing evidence that chronic alcoholism is associated with a derangement in the sulfur amino acid metabolism. Excitatory amino acids such as glutamate, aspartate, and homocysteine have been shown to be increased in patients with chronic alcoholism who underwent alcohol withdrawal. Furthermore, sustained hyperhomocysteinemia occurred in chronic alcoholics with an active drinking pattern. Excitotoxicity can be induced by increased homocysteine levels via rebound activation of NMDA receptor-mediated glutamatergic neurotransmission upon the removal of ethanol-evoked inhibition. Therefore, hyperhomocysteinemia may be responsible for the higher incidence of complications during alcohol withdrawal (e.g. stroke, convulsions). In addition, an association between brain atrophy and increased levels of homocysteine in chronic alcoholism was shown. This may have important implications for the pathogenesis of brain atrophy in alcoholics. In the state of alcoholism, the alcohol-related brain atrophy seems to be more pronounced in female carriers of the apoε4 allele. A genetic disposition therefore appears to exist, which may also explain why female alcoholics are more susceptible to alcohol-induced brain damage than male alcoholics. Further prior in-vitro investigations have shown that homocysteine is toxic to both, neurons and astrocytes. Homocysteine levels and the frequency of heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation are increased in open-angle glaucoma. Since homocysteine can induce vascular injury, alterations in extracellular matrix remodelling, and neuronal cell death, these findings may further have important implications for understanding glaucomatous optic neuropathy. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. S. Bleich.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Ueland, Clinical Pharmacology Unit, Central Laboratory, 5021 Haukeland Hospital, Bergen, Norwegen

Prof. Dr. Turski, Department of Pharmacology, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Polen

Prof. Dr. Zagórski, Dr. Rejdak; Department of Ophthalmology Lublin, Polen

Dr. Shinoda, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. S. Bleich
ELAN-Fonds, „Tierexperimentelle Studien zum Zusammenhang zwischen Alkoholzufuhr, exzitatorischen Aminosäuren und Hirnatrophie"
Laufzeit: 2003-2005
PM/SM: 2003: 20.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. S. Bleich
Axis-Shield, Norwegen, „Homocystein und Alkoholismus", Follow-up-Studie
Laufzeit: 2002-2003
PM/SM: 2002/2003: 90.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf
Philip-Morris-Stiftung, first and second Award; Postdoctoral Fellowship Grant, "Functional characterization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in isolated trigeminal primary afferents – an in vitro model for the trigeminal chemoreception of nicotine"
Laufzeit: 2001-2004
PM/SM: 2002: 16.844 € 2003: 16.844 €

Eli Lilly, Astra Zeneca, Janssen-Cilag, „Risk assessment of tardive dyskinesia: Evaluation of oxidative stress under treatment with atypical and typical antipsychotic drugs"
Laufzeit: 2000-2003
PM/SM: 2003: 9.166 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bergmann F, Krone B, Bleich S, Prange H, Paulus W (2002) Encephalitis due to a Hantavirus Infection. J Infect 45: 58-59

Bergmann F, Bleich S, Wischer S, Paulus W (2002) Seizure and cardiac arrest during Bupropion SR treatment. J Clin Psychopharmacol 22: 630-631

Bleich S, Jünemann A, von Ahsen N, Lausen B, Ritter K, Naumann GOH, Kornhuber J (2002) Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. J Neural Transm 109: 1499-1504

Sauter S, Miterski B, Klimpe S, Bönsch D, Schols L, Visbeck A, Papke T, Hopf HC, Engel W, Deufel T, Epplen JT, Neesen J (2002) Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients in Germany with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. Hum Mutat 20(2): 127-32

Scheschonka A, Bleich S, Buchwald AB, Rüther E, Wiltfang J (2002) Development of obsessive-compulsive behaviour following cortisone treatment. Pharmacopsych 35: 72-74

Bleich S, Bandelow B, Javaheripour K, Müller A, Degner D, Wilhelm J, Havemann-Reinecke U, Sperling W, Rüther E, Kornhuber J (2003) Hyperhomocysteinemia as a new risk factor for brain shrinkage in patients with alcoholism. Neurosci Lett 335: 179-182

Bleich S, Sperling W, Degner D, Graesel E, Bleich K, Wilhelm J, Havemann-Reinecke U, Javaheripour K, Kornhuber J (2003) Lack of association between hippocampal volume reduction and first-onset alcohol withdrawal seizure – A volumetric MRI study. Alcohol 38: 40-44

Bleich S, Wilhelm J, Graesel E, Degner D, Sperling W, Rössner V, Javaheripour K, Kornhuber J (2003) Apolipoprotein E e4 is associated with hippocampal volume reduction in females with alcoholism. J Neural Transm 110: 401-411

Bleich S, Wiltfang J, Kornhuber J (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer`s disease. N Engl J Med 349: 609-610

Bleich S, Kornhuber J, Junemann AG (2003) Homocysteine in primary and secondary open-angle glaucoma. J Glaucoma 12: 498-499

Bleich S, Römer K, Wiltfang J, Kornhuber J (2003) The glutamate receptor system as a target for drug action. Int J Ger Psychiatry 18: 33-40

Bleich S, Bönsch D, Sperling W, Kornhuber J (2003) Excitotoxicity in chronic alcoholism and the role of homocysteine. Neurol Psychiat Brain Res 10: 173-182

Bönsch D, Neumann C, Lang-Roth R, Witte O, Lamprecht-Dinnesen A, Deufel T (2003) PROMM and deafness: exclusion of ZNF9 as the disease gene in DFNA18 suggests a polygenic origin of the PROMM/DM2 phenotype. Clin Genet 63(1): 73-5

Kessler H, Bleich S, Falkai P, Supprian T (2003) Homozystein und Demenzerkrankungen. Fortschr Neurol Psychiatr 71: 150-156

2. Neurochemische Demenzdiagnostik und degenerative-regenerative Mechanismen demenzieller Erkrankungen

Der Forschungsschwerpunkt liegt hier auf der Identifizierung neuer Peptid- und Proteinmarker für die neurochemische Früh- und Differenzialdiagnostik demenzieller Erkrankungen. Die neurochemische Demenzdiagnostik hat sich zwischenzeitlich rasch von einer konventionellen Ausschlussdiagnostik zu einer Positivdiagnostik demenzieller Erkrankungen entwickelt. Multizentrisch validierte Verfahren stehen bisher nur für den lumbalen Liquor zur Verfügung, an der Entwicklung von Blutassays wird aber intensiv gearbeitet. Neuere Befunde legen nahe, dass die neurochemische Demenzdiagnostik auch für die präklinische Diagnostik der Alzheimer-Demenz im Vorstadium der leichten kognitiven Störung eingesetzt werden kann. Innerhalb des vom BMBF-geförderten nationalen Kompetenznetz Demenzen (KND), an dem 14 universitäre geronto-neuropsychiatrische Zentren beteiligt sind, stellt Erlangen das leitende Referenzlaborlabor für Neurochemische Demenzdiagnostik (**Prof. Dr. J. Wiltfang, Prof. Dr. J. Kornhuber**). Hier wurden von uns zwischenzeitlich „standard operating procedures (SOP)" für die prä-analytische Probenvorbehandlung entwickelt, diagnostische Verfahren verschiedener Anbieter vergleichend untersucht und mittels massenspektrometrischer Verfahren (SELDI-TOF-MS), neuartige neurochemische Demenzmarker (Abeta-Peptide) identifiziert (**Dr. P. Lewczuk**). Ein Schritt in Richtung der Etablierung von Blutassays für neurodegenerative Erkrankungen ist die Etablierung einer ersten Nachweismethode für das komplexe Abeta-Peptidmuster im Plasma, die uns mittels attomolar-sensitivem Abeta-SDS-PAGE/Immunoblot gelungen ist. Nach Beginn der Rekrutierung der Patienten innerhalb des KND im Mai 2003 konnte von uns bereits eine der international umfangreichsten prospesktiven Probendatenbanken für Patienten mit leichter kognitiver Störung, dem Vorstadium der meisten Demenzerkrankungen, etabliert werden. Die methodische Plattform wurde um neuartige Verfahren der hochauflösenden zweidimensionalen Elektrophorese (DIGE™) und der Multiplex-Analytik (Luminmex™) zur gleichzeitigen Bestimmung mehrerer Biomarker in kleinem Volumen (75 µl) ergänzt.

Der direkte Nachweis von Abeta-Peptidaggregaten im lumbalen Liquor wurde innerhalb eines Kooperationsprojektes mit dem MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen, durchgeführt (**Priv.-Doz. Dr. A. Henkel**). Dabei wurden mit Hilfe eines konfokalen Spektroskopiesystems (FCS) die experimentell-induzierte Aggregation von Abeta-Peptiden vergleichend im Liquor von Demenzpatienten und Kontrollpersonen bestimmt. Mittels FCS können die Interaktionen weniger Einzelmoleküle abgebildet werden, womit sich grundlagen-orientierte Fragestellungen zur Abeta-Peptidaggregation untersuchen lassen. Im Gegensatz zu einer früheren Mitteilung einer anderen Arbeitsgruppe (Pitschke et al., Nature Medicine, 1998) konnten wir keinen Unterschied zwischen AD und Kontrollen bezüglich der induzierten Aggregation von Abeta1-42 im Liquor feststellen.

Durch Kombination von „Laser Microdissection Capture (LCM)" mit SELDI-TOF-MS und Abeta-SDS-PAGE/Immunoblot konnten erstmals im transgenen Mausmodell der Alzheimer-Demenz und vergleichend im humanen *post mortem* Hirnschnitt unterschiedliche Reifungsstadien einzelner beta-Amyloidplaqes molekular charakterisiert werden. Durch diesen Ansatz sollen neue diagnostische aber auch therapeutische „targets", beispielsweise für Therapieansätze wie die passive Immunisierung, identifiziert werden.

Zellkultursysteme werden eingesetzt, um neue synthetische Inhibitoren der beta-/gamma-Sekretase zu identifizieren. Entsprechende Inhibitoren könnten therapeutisch bei Alzheimer-Demenz eingesetzt werden, um die Entstehung neurotoxischer Abeta-Peptidspezies zu reduzieren. Gleichzeitig untersuchen wir den Katabolismus von Abeta-Peptiden in transgenen Zellkulturmodellen der Alzheimer-Demenz (H4 Neuroglioma), um auch hier neue therapeutische Zielproteine zu identifizieren. In diesem Zusammenhang wurden transgene Zellkulturmodelle der Alzheimer-Demenz mit siRNA transfiziert, um durch „ gene silencing" der an der enzymatischen Prozessierung des beta-Amyloidvorläuferproteins (APP) beteiligten Sekretasen genauere Informationen zur enzymatischen APP-Prozessierung zu gewinnen. Assoziiert zu diesen Studien untersuchen wir das fehlerhafte alternative prä-mRNA-Spleißen als weiteren möglichen pathologischen Faktor der Alzheimer-Demenz (**Dr. K. Henkel**).

Licht-induzierte Exozytose in PC12 Zellen und embryonalen Gehirnzellen
Kalzium-abhängige Exozytose von fluoreszenz-markierten Vesikeln in PC12 Zellen kann durch Belichtung ausgelöst werden. Es gibt Hinweise, dass diese Form der Exozytose mit dem Auswachsen von Wachstumskegeln und Neuriten assoziiert ist und nicht mit der Sekretion von Neurohormonen. Turbulente Sekretionsaktivität beginnt nach wenigen Sekunden von Beleuchtung und dauert bis zu 2 Minuten an. Wir analysierten die Häufigkeit, den Zeitverlauf und die räumliche Verteilung der Exozytoseaktivität. Dabei zeigte sich dass Exozytose überwiegend an spezialisierten Regionen, den so genannten ‚hot spots' und aktiven Zonen in der Zellperipherie und zwischen zweisich teilenden Zellen erfolgt (**Priv.-Doz. Dr. A. Henkel**).
Bedeutung der HFE Proteinmutation für die Transferrin-Endozytose bei Hämochromatose.
In Zusammenarbeit mit dem MPI für Med. Forschung und der Universitätsklinik Heidelberg untersuchten wir den Einfluß einer Mutation im HFE protein, (hereditary hemochromatosis protein) auf die Transferrin Endozytose Diese Mutation ist die Ursache der weitverbreiteten Erberkrankung Hämochromatose. Dabei konnten wir zeigen, dass die mutierte Form von HFE eine deutliche Erhöhung der Fe-Transferrin-Endozytose induziert und damit die pathogene Anreicherung von Eisen in Leberzellen erklärt (**Priv.-Doz. Dr. A. Henkel**).

Neurochemical dementia diagnostics

Neurochemical dementia diagnostics (NDD) is currently rapdily developing from exclusion to positive diagnosis of dementias. Here our focuss is to identify novel protein and peptide biomarkers for the improved early and differential diagnosis of dementias using state-of-the-art tools of clinical neuroproteomics. Several dementias are characterised by a year-long preclinical stage, where the pathobiochemistry is already at work. Accordingly, it is not surprising that incipient Alzheimer´s dementia (AD) may be diagnosed neurochemically already at the preclinical stage of mild cognitive impairment (MCI), as indicated by our most recent results.This research is supported by the federal ministry of education and research (BMBF), a consortium of 14 German university centers engaged in dementia research (Competence Net Dementia, CND), where our center is the coordinating NDD laboratory (**Prof. Dr. J. Wiltfang, Prof. Dr. J. Kornhuber**). Following the recruitment of patients in May 2003, we already established one of the world-wide largest sample banks of MCI CSF and devised strictly monitored standard operating procedures (SOPs) for multicenter pre-analytic sample handling.
Currently NDD is still limited to assays based on the analysis of cerebrospinal fluid (CSF), however, we are in the progress to realize first NDD blood assays. Thus we established a first blood assay for the analysis of the complex beta-Amyloid peptide (Abeta peptide) pattern in plasma, using attomolar-sensitive Abeta-SDS-PAGE/immunoblot (Lewczuk et al., submitted). Moreover, using surface enhanced laser desorption ionization - time of flight - mass spectrometry (SELDI-TOF-MS) we identified additional Abeta peptide species in CSF from AD patients, which are novel promising dementia biomarkes (**Dr. P. Lewczuk**). Meanwhile, our methodological platform has been complemented by two-dimensional difference gel electrophoresis (DIGE™) and multiplexing assays (LuminexTM) for the simultaneous determination of several biomarkers in minute volumes of CSF (75 µl). The direct proof of aggregated Abeta peptide species by confocal fluorescent correlation spectroscopy (FCS) was realized within a cooperation with the Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Götttingen. FCS allows to analyze the Abeta peptide aggregation, which was experimentally induced in the CSF of patients with AD and controls, on the level of single molecules. High-sensitivity detection was supported by a novel flow design, where the sample continuously passes the confocal volume. A former report promised a highly specific neurochemical CSF diagnosis of AD by FCS (Pitschke et al., Nature Medicine, 1998). However, the latter results have never been replicated and we found no significant difference between AD and controls regarding the occurrence of supramolecular Abeta peptide binding CSF aggregates.
Research activities within NDD were also undertaken to compare beta-amyloid plaques derived from brain slices of AD and a transgenic mouse model of AD. Combinig laser microdissection capture (LCM) with SELDI-TOF-MS and Abeta-SDS-PAGE/immunoblot we realized for the first time the analysis of the Abeta peptide composition of single beta-Amyloid plaques. This approach will be applied to characterise beta-Amyloid plaques of different maturation stages as to identify novel diagnostic as well as therapeutic targets (passive Abeta immunisation).
Cell culture systems are applied to identify synthetic inhibitors of beta- and gamma-secretases, which are promising compounds for the therapy of AD. This is complemented by the analysis of Abeta peptide catabolism, which may be impaired in sporadic AD. For both studies we transfect transgenic cell culture systems with siRNA, since single or multiple gene silencing of key enzymes will provide further information on the catabolism of both beta-amyloid precursor protein (APP) and Abeta peptides. Associated to these studies we investigate aberrant alternative pre-mRNA-splicing, as a promising pathogenetic mechanism underlying sporadic AD (**Dr. K. Henkel**).
A further project is focussed on the analysis of our recent discovery, namely light-induced exocytosis in neuroendocrine and embryonic brain cells during growth and cellular differentiation. Calcium-dependent exocytosis of fluorescently labeled single secretory vesicles in excitable cells can be triggered by illumination with light. There is evidence that this type of exocytosis is associated with cell growth and neurite outgrowth rather than with neurohormone secretion. Turbulent exocytotic activity starts after a delay of

a few tens of seconds and lasts for up to two minutes. We analyzed the frequency, time course and spatial distribution of single exocytotic events. Exocytosis in PC12 cells occurs at specific sites, so called 'hot spots' and active zones at the periphery of the cell and in between dividing cells (**Priv.-Doz. Dr. A. Henkel**).
In collaboration with the MPI for Med. Research and the University hospital in Heidelberg we performed patch clamp investigation on HFE-protein transfected cells. A mutation within this protein has been identified as the cause for the widespread hereditary disease hemochromatosis. Cell-attached recordings on cells, transfected with the mutated form of HFE revealed a significant increase of Fe-transferrin induced endocytosis, as measured on the level of single vesicles. We could demonstrate that indeed increased endocytosis, triggered by the mutated HFE protein leads to the pathologic deposit of iron in liver cells (**Priv.-Doz. Dr. A. Henkel**).

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. Kaj Blennow, Institute of Clinical Neuroscience, Göteborg University, Schweden

Prof. Dr. Bart DeStrooper, Dept. of Human Genetics, CME, University of Leuven, Leuven, Belgien

Priv.-Doz. Dr. M. Bohrmann, Dr. C. Czech, Roche Pharma, Basel, Schweiz

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. J. Wiltfang, Dr. P. Lewczuk
ELAN-Fonds, FKZ: 02.10.18.1, "Neurochemical early and differential diagnosis of demential disorders: identification of novel dementia markers by SELDI-TOF-MS"
PM/SM: 2002/2003: 30.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. J. Kornhuber, Prof. Dr. J. Wiltfang
BMBF, Kompetenznetz Demenzen, Früh- und Differenzialdiagnostik FKZ: 01 GI 0102
PM/SM: gesamt: 510.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. J. M. Maler
BMBF, IZKF, „Zell-basierte *in-vitro*-Diagnostik der Alzheimer-Demenz an Primärzellkulturen humaner Lymphozyten"
PM/SM: 2002/2003: 30.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lamertz CM, Jacobi C, Yassouridis A, Arnold K, Henkel AW (2002) Are obese adolescents and young adults at greater risk for mental disorders? A population based survey. Obesity Research 10: 1152-1158

Schwake L, Henkel AW, Riedel HD, Schlenker T, Both M, Migala A, Hadaschik B, Henfling N, Stremmel W (2002) Differential regulation of transferrin-induced endocytosis by wild-type and C282Y-mutant HFE in transfected HeLa cells. American Journal of Physiology (Cell Biology) 282: 973-979

Schwake L, Henkel AW, Riedel HD, Stremmel W (2002) Patch-clamp capacitance measurements: New insights into the endocytotic uptake of transferrin. Blood Cells, Molecules and Diseases 29(3): 459-464

Lewczuk P, Esselmann H, Meyer M, Wollscheid V, Neumann M, Otto M, Maler JM, Ruether E, Kornhuber J, Wiltfang J (2003) The amyloid-β (Aβ) peptide pattern in cerebrospinal fluid (CSF) in Alzheimer's disease: evidence of a novel carboxyterminally elongated Aβ peptide. Rapid Commun. Mass Spectr 17: 1291-1296

Maler JM, Seifert W, Hüther G, Wiltfang J, Rüther E,Kornhuber J, Bleich S (2003) Homocysteine induces cell death of rat astrocytes in vitro Neurosci Letters 347: 85-88

Otto M, Wiltfang J (2003) Differential diagnosis of neurodegenerative diseases with special emphasis on Creutzfeldt-Jakob disease. Restor Neurol Neurosci 21: 191-209

Ratzka P, Dohlinger S, Cepek L, Steinacker P, Arlt S, Jacobi C, Schroter A, Wiltfang J, Prange H, Kretzschmar HA, Poser S, Otto M (2003) Different binding pattern of antibodies to prion protein on lymphocytes from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurosci Lett 343: 29-32

Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretzschmar H, Vanmechelen E, Forstl H, Kurz A (2003) Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. Mol Psychiatry 8: 343-7

Wiltfang J, Esselmann H, Smirnov A, Bibl M, Cepek L, Steinacker P, Mollenhauer B, Buerger K, Hampel H, Paul S, Neumann M, Maler M, Zerr I, Kornhuber J, Kretzschmar HA, Poser S, Otto M (2003) Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 54: 263-7

3. Vigilanz und Insomnie

Erfassung von Schlafstörungen bei psychiatrischen und neurologischen Patienten.
(Bsp.: Schlafstörungen bei Patienten mit Gedächtnisstörungen; Schlafstörungen bei Patienten mit epileptischen Anfallsleiden; Schlafstörungen bei Patienten nach Schlaganfall)
Vigilanz- und Aufmerksamkeitsmessungen. Durch unterschiedliche Vigilanz- und Aufmerksamkeitsmessungen bei Patienten mit Schlafstörungen eine Differenzierung einzelner Aufmerksamkeitskomponenten erreichen und deren klinische Relevanz für verschiedene Krankheitsbilder nachweisen. Projektleiter: **Dr. R. Meyrer.**

Insomnia

In recent years, sedating antidepressants have been increasingly used to treat primary insomnia. In order to test the hypothesis that sedating antidepressants are useful in the treatment of primary insomnia, the effect of trimipramine on objectively and subjectively measured parameters of sleep was investigated in a double-blind placebo- and lormetazepam-controlled study in a sample of 55 patients with primary insomnia attending outpatient sleep-disorder clinics. Trimipramine did not suppress REM sleep. Lormetazepam decreased wake time and sleep stage 3 and increased REM sleep compared to placebo. After switching trimipramine to placebo, sleep parameters returned to baseline. There was no evidence of any rebound effect from trimipramine. Principal investigator: **Dr. R. Meyrer.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Riemann et al (2002) Trimipramine in Primary Insomnia: Results of a Polysomnographic Double-Blind Controlled Study. Pharmacopsychiatry 35: 165-174

4. Elektrophysiologische Stimulationsverfahren

Magnetenzephalographische Messungen bei akustischen Halluzinationen schizophrener Patienten und bei Zwangsstörungen untersuchten die frontale Dyskonnektivitätstheorie. In weiteren Untersuchungen wurden Bildgebungsbefunde erhoben bei Patienten mit therapieresistenter Depression unter TMS und EKT-Behandlung.
Ein weiteres Projekt beschäftigte sich mit psychiatrischen Spätfolgen des Holocaust: Holocaust geschädigte Kinder stellen eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung chronischer Anpassungsstörungen, affektiver und neurotischer Erkrankungsbilder dar. Im Hinblick auf die Entwicklung von Schizophrenien ist die Datenlage bislang noch unzureichend. In einer Untersuchung an 100 ehemals Holocaust geschädigten Kinder über 4 Kontinente (Nord/Südamerika) ergaben sich signifikant erhöhte Prävalenzraten für die Spätschizophrenie bei weiblichen ehemaligen Holocaustgeschädigten. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. W. Sperling.**

Electrophysiological stimulation

The „frontal dysconnectivity theory" was examined in MEG studies in schizophrenic patients and patients with obsessive compulsive disorders. Electroconvulsion therapy (ECT), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and Vagus Nerv stimulation (NVS) are successfull strategies in therapy resistant depression and were analyzed in patients with chonical and severe depression by ^{99Tc}HMPAO SPECT.
Another study focussed on psychiatric diseases in survivors of the Holocaust: Child survivors of the Holocaust have been categorized as high risk group for posttraumatic stress disorders. In life long analyses the prevalence rates of affective, neurotiform disorders are significantly increased compared to healthies. Up to now no data are available about the prevalence rates of schizophrenia in child survivors of the Holocaust. 100 child survivors have been interviewed in four different geographical parts of the world (North/South America, Asia, Europe, Israel) with special regard to schizophrenic symptoms. The results revealed a significant increase of late onset schizophrenia mainly in female child survivors of the Holocaust. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. W. Sperling.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Bergua A, Sperling W, Küchle M (2002) Self enucleation in drug related psychosis. Ophthalmologica 216(4): 269-71

Sperling W, Kornhuber J (2002) Die Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit. Internistische Praxis 42: 317-332

Sperling W, Lesch OM (2002) The primare vulnerability concept in addiction research. Wiener Zeitschrift für Suchtforschung 25: 49-55

Sperling W, Martus P, Kober H, Bleich S, Kornhuber J (2002) Spontaneous, slow and fast magnetoencephalographic activity in patients with schizophrenia. Schiz Res 58: 189-199

Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2003) Dipole elevations over the temporoparietal area are associated with negative symptoms in schizophrenia. Schizophrenia Research 64: 187-188

5. Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Unter psychosozialer Versorgungsforschung wird im Bereich Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie die „Versorgung" chronisch kranker Menschen – insbesondere Demenzkranker und ihrer Angehörigen – mit ambulanten, teilstationären und stationären Versorgungsangeboten untersucht (Grundlagenforschung) und Auswirkungen dieser Angebote evaluiert (angewandte Forschung). Teilprojekte im Bereich Grundlagenforschung befassen sich mit Qualitätsvorstellungen der Nutzer, Anbieter und Experten über ambulante und teilstationäre Maßnahmen bei Demenz und mit dem Unterstützungsbedarf freiwilliger Helferinnen und Helfer, die stundenweise Demenzkranke zu Hause betreuen. Drittmittelgeförderte Evaluationsstudien untersuchen zum Beispiel die Auswirkungen der Milieutherapie bei Demenzkranken in Pflegeheimen, die Optimierung der Überleitung von Schlaganfallpatienten von der Rehabilitations- in die häusliche Versorgungsphase sowie die Wirkung eines „in-home service" für pflegende Angehörige. Dabei bestehen Kooperationen mit Fachkliniken, Pflegeeinrichtungen und einem ambulanten Rehabilitationsservice aus Toronto (Kanada). Projektleiter: **Prof. Dr. K. Stosberg, Priv.-Doz. Dr. E. Gräßel, Dr. S. Lehrl.**

Medical Psychology and Medical Sociology

In the Department of Medical Psychology and Medical Sociology psycho-social care research examines the disease management of chronically ill people – especially dementia patients and their caregivers – with outpatient, semi-outpatient and inpatient care offers (basic research) and evaluates the effects of all these offers (applied research). Projects in the area of basic research are dealing with ideas of quality of users, those who offer these services and experts. Another activity is focussing on the support programmes for volunteer helpers who take care of dementia patients at home for several hours per week. Evaluation studies analyse for example the effects of milieu therapy for dementia patients in nursing homes. Another project deals with the optimisation of the transmission of stroke patients from rehabilitation centres to home care. Furthermore the effects of an in-home service for caregivers are examined. Our cooperation partners are specialized hospitals, nursing homes and an outpatient rehabilitation service in Toronto (Canada). Principal investigators: **Prof. Dr. K. Stosberg, Priv.-Doz. Dr. E. Gräßel, Dr. S. Lehrl.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Comprehensive rehabilitation and mental health services (Toronto, Kanada)

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. E. Gräßel
Deutsche Alzheimer-Gesellschaft e.V; „Anforderungen an die Qualität ambulanter und teilstationärer Hilfeangebote für Demenzkranke und ihre Angehörigen aus der Sicht der „Nutzer", der Anbieter und unabhängiger Experten"
Laufzeit: 1.10.2002 - 31. 12. 2004
PM/SM: 2002/2003: 8.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gräßel E (2002) When home care ends - changes in the physical health of informal caregivers caring for a dementia patient: a longitudinal study. J Am Geriatr Soc 50: 843-849

Hecht MJ, Hillemacher T, Gräsel E, Tigges S, Winterholler M, Heuss D, Hilz MJ, Neundörfer B (2002) Subjective experience and coping in ALS. ALS and Other Motor Neuron Disorders 3: 225-232

Lehrl S, Woelk H (2002) Kava-Spezialextrakt WS 1490 bei Patienten mit Angstsymptomatik. Fortschritte der Medizin 120, Nr. II-III: 61-65

Gräßel E, Wiltfang J, Kornhuber J (2003) Non-drug therapies for dementia: an overview of the current situation with regard to proof of evectiveness. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 15: 115-125

Hecht MJ, Gräsel E, Tigges S, Hillemacher T, Winterholler M, Hilz M.J, Heuss D, Neundörfer B (2003) Burden of care in amyotrophic lateral sclerosis. Palliative Medicine 17: 327-333

Lehrl S, Seifert K (2003) Führen erworbene Hörverluste bei Erwachsenen zu Intelligenzminderungen? HNO 51: 296-304

6. Methoden der Neurosensorik

Im Bereich Chemorezeption bestehen internationale und nationale Kooperationen im Bereich der chemischen Stimulation mit zahlreichen Mitgliedern der Fachgesellschaft 'Association for Chemorezeption Sciences' (Auswahl: Prof. Th. Hummel, Universität Dresden, Martin Kendal-Reed, Florida State University, Thomas E. Finger, University Colorado Medical School, Jorge Enrique Cometto-Muniz, UC San Diego, Bruce Bryant, Monell Chemical Senses Center, Philadelphia). Im Bereich Schmerzforschung bestehen Kooperationen im SFB 353 mit Prof. Dr. H. O. Handwerker (Institut für Physiologie I, Universität Erlangen-Nürnberg) auf dem Gebiet der Schmerzstimulation, der psychophysischen Schmerzmessung und der fMRI-Messungen.
Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf.**

Neurosensory Methods

National and international cooperation exists in the scientific field of chemoreception and chemical stimulation especially with members of the association of chemoreception sciences (for example: Prof. Th. Hummel, Universität Dresden, Martin Kendal-Reed, Florida State University, Thomas E. Finger, University Colorado Medical School, Jorge Enrique Cometto-Muniz, UC San Diego, Bruce Bryant, Monell Chemical Senses Center, Philadelphia). Within pain research we cooperate in a current SFB-project with Prof. Dr. H. O. Handwerker (Institut für Physiologie I, Universität Erlangen-Nürnberg) regarding pain stimulation, psychophysical pain assessment and fMRI- measurements. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf.**

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf, Prof. Dr. J. Kornhuber
DFG, SFB 353, Teilprojekt C9, „Untersuchung von Polymorphismen schmerzrelevanter Gene an Probanden und an Patienten mit Komplex Regionalem Schmerzsyndrom."
PM/SM: gesamt: 197.359 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf
Philip-Morris-Stiftung, first and second Award; Postdoctoral Fellowship Grant, "Functional characterization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in isolated trigeminal primary afferents – an in vitro model for the trigeminal chemoreception of nicotine"
Laufzeit: 2001-2004
PM/SM: 2002: 16.844 € 2003: 16.844 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf, Prof. Dr. J. Kornhuber
Philip-Morris-Stiftung, "The Effects of the NMDA-Antagonist Memantine on Smoking Behavior and Olfaction and on Discrimination, Identification and Hedonic Evaluation of R(+)- and S(?)-Nicotine."
PM/SM: gesamt: 80.662 €

Projektleiter / Principal Investigators: Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf, Prof. Dr. J. Kornhuber
Philip-Morris-Stiftung, "The Effect of Mecamylamine on Olfactory and Trigeminal Nasal Chemoreception of Nicotine"
PM/SM: gesamt: 73.301 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Thürauf N, Günther M, Pauli E, Kobal G (2002) Sensitivity and specificity of the negative mucosal potential to the trigeminal target stimulus CO_2. Brain Research 942: 79-86

Thürauf N, Löffler B, Kornhuber J (2002) Riechstörungen in der nervenärztlichen Praxis. DNP Der Neurologe & Psychiater 4: 32–36

Zolk O, Thürauf N, (2003) Risperidon. DMW 24: 1353-1356

7. Pathophysiologie der Appetit- und Gewichtsregulation

Die AG „Pathophysiologie der Appetit- und Gewichtsregulation" hat sich zum Ziel gesetzt, die Bedeutung von Neuropetiden in der Psychiatrie zu untersuchen. Stichpunkt- und Verlaufsuntersuchungen, Korrelationen mit (bioimpedanzanalytischen) Messdaten (BIA) zur Körperzusammensetzung (Fettmasse, Wassergehalt, u. a.) und mit psychometrischen Daten sollen Zusammenhänge mit Appetit- und Gewichtsveränderungen erhellen. Durch die Erforschung von Psychopharmaka-(Neben)wirkungen lassen sich indirekt pathophysiologische Erkenntnisse über psychiatrische Erkrankungen gewinnen. Ziel ist es, dadurch langfristig die Therapie-Möglichkeiten zu verbessern. Projektleiter: **Dr. T. Kraus.**

Weight regulation

Weight gain is a frequent and important side effect of psychopharmacotherapy. Recent studies suggest that the fat-cell derived hormone leptin and the tumor necrosis factor-a (TNF-a) cytokine system are pathophysiologically involved. The present results further support the notion that the activation of the TNF-a cytokine system is an early, sensitive and specific marker of weight gain induced by psychotropic agents. In contrast, the effects of such drugs on leptin production seem to be less sensitive with respect to weight gain and more variable. Principal Investigator: **Dr. T. Kraus.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmächer T (2002) Body weight, the TNF-? cytokine system and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. Pharmacopsychiatry 35: 220-225

8. Kortikale Zeitstrukturen

Es wurden bisher mehr als 150 Probanden mit Hilfe akustischer und visueller Reaktionszeitmessungen untersucht. Insgesamt wurden vier Gruppen miteinander verglichen: gesunde Probanden, Patienten mit Depressionen, Patienten mit Schizophrenie und Patienten, die Neuroleptika einnahmen ohne an einer Schizophrenie erkrankt zu sein. Die Zeitdaten dieser vier Gruppen wurden statistisch ausgewertet und miteinander verglichen. Dabei fanden sich wichtige Ergebnisse (wie die Erkrankungen bzw. die Psychopharmakatherapie sich auf die Zeitstruktur des Gehirns auswirken). Die Ergebnisse führten bis jetzt zu zwei Buchveröffentlichungen, 3 Vorträgen und 3 Zeitschriftenartikeln. Projektleiter: **Prof. Dr. R. Kalb.**

Cortical time structures

More than 150 subjects have been investigated by auditory and visual reaction times. Four groups have been compared to each other: healthy subjects, patients with depression, patients treated with neuroleptics without suffering from schizophrenia, and patients with schizophrenia. The objective was to investigate the temporal structure of human stimulus-response behavior and its neural interpretation. The studies use the correlations between the measured times and macrostructural phenomena like medicaments, age, median reaction times or error rate. The results have been published in two books, three presentations, and three articles. Principal Investigator: **Prof. Dr. R. Kalb.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kalb R, Ellinger K, Reulbach U (2003) Improvement in response times for simple and complex tasks after electroconvulsive therapy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 27(3): 459-65

Kalb R, Raydt G, Reulbach U, Kornhuber J (2003) Symmetry reversal in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 57(4): 353-60

9. Religionspsychopathologie

In mehreren Studien wurde der Einfluß der psychischen Krankheit auf die religiöse Einstellung depressiver Patienten überprüft. In einem zweiten Projekt wurde Religion als Bewältigungsstrategie von Patienten mit depressiven Erkrankungen untersucht. Projektleiter: **Prof. Dr. J. H. Demling.**

Religios Psychopathology

How psychiatric disease influences the religious attitudes of depressive patients and religion as a coping strategy in patients with depressive illness were analyzed in several studies. Principal Investigator: **Prof. Dr. J. H. Demling.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Portwich P, Demling JH (2002) Das Konzept der anniversary reaction. Eine Erklärung für den Zeitpunkt des Auftretens einer Depression. Fortschr Neurol Psychiat 70: 495-500

Demling JH, Neubauer S, Luderer HJ, Wörthmüller M (2002) A survey on psychiatric patients´ use of non-medical alternative practitioners: incidence, methods, estimation, and satisfaction. Compl Ther Med 10: 193-201

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 191.534 €2003: 430.595 €

Andere Drittmittel

2002: 126.781 €2003: 103.077 €

Berufungen / Appointments

2002: Berufung Prof. Dr. J. Wiltfang auf C3-Professur der Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

2002: Berufung Prof. Dr. Moll auf C3-Professur für Kinder- und Jugendpsychiatrie

2003: Berufung Frau Prof. Dr. M. de Zwaan auf C3-Professur für Psychosomatik

Habilitationen

2003: Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf (Psychiatrie und Psychotherapie)

2003: Priv.-Doz. Dr. S. Bleich (Psychiatrie und Psychotherapie)

2003: Priv.-Doz. Dr. E. Gräßel (Medizinische Soziologie)

Facharztausbildungen

2002 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie Dr. N. Thürauf

2002 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie Dr. S. Bleich

2003 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie Dr. S. Elstner

Dissertationen / Doctorate theses

Künzler Nicole, Subtypen der Schizophrenie: Eigenschaften, Stabilität und Bedeutung. (2002)

Günther Michael, Die Sensitivität des Negativen Mukosapotentials für die Erfassung nasaler, trigeminaler Aktivierung nach chemischer Reizung mit Kohlendioxid. (2003)

Hrdlicka Kristin, Konsum und Konsumenten von Partydrogen – eine medizinsoziologische Untersuchung am Beispiel von Ecstasy. (2003)

Niklas Ramona, Die Geschlechtsspezifität des Wahns bei schizophrenen Psychosen. (2003)

Raydt Gesine, Symmetrieumkehr bei Schizophrenie. (2003)

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

Prof. Dr. J. Kornhuber
Mitglied des Preiskomitees der „Anna-Monika-Stiftung"
European Alzheimer Disease Consortium
Kompetenznetzwerk Demenzen
Editorial Board: Journal of Neural Transmission

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. Gräßel
1. Vorsitzender der Alzheimer-Gesellschaft Mittelfranken e.V.
Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie (DGMPP)

Dr. R. Witkowski
Vorstand des Donauländischen Vereins für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete (Sekretär)
Planungs- und Koordinationsausschuß für die psychiatrische Versorgung Mittelfrankens

Prof. Dr. J. Wiltfang
International Management Board of the Human Brain Proteomics Project / Human Protein Organization
European Alzheimer Disease Consortium
Europäisches Alzheimer Forschungskonsortium DIADEM (Early Diagnosis of Alzheimer's Disease and Related Dementia
Kompetenznetzwerk Demenzen

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

2003 Forschungspreis der Deutschen Alzheimer Gesellschaft an Priv.-Doz. Dr. Gräßel

2003 Preis für Hirnforschung in der Geriatrie für Herrn Prof. Dr. J. Wiltfang

2002 Philip-Morris Postdoctoral Fellowship Award an Priv.-Doz. Dr. S. Bleich und Priv.-Doz. Dr. N. Thürauf

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

30. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete: „Endokrine Störungen in der Nervenheilkunde" am 9. März 2002

„Leistungen des Gehirns verbessern und messen – die psychologische Seite", Veranstaltung im Rahmen der brainWEEK am 13. März 2002

Universitätskolloquium zur Schizophrenie am 22. Juni 2002 Kongress „Perspektiven der Psychiatrie" am 27./28. Juni 2002

Alzheimer Workshop am 13. November 2002

31. Nervenärztliche Fortbildung für Ärzte aller Fachgebiete am 29. März 2003

Informationsveranstaltung „Kompetenznetz Demenzen" am 24. September 2003

Festakt zum 100jährigen Geburtstag der Psychiatrischen Klinik am 1. Oktober 2003

Schizophrenie Workshop November 2003

Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie

Division of Child and Adolescent Psychiatry and -Psychotherapy

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131/85-39122
Fax: ++49 (0)9131/85-39126
E-Mail: Oliver.Flach@psych.imed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Oliver Flach
Tel.: ++49 (0)9131/85-39122
Fax: ++49 (0)9131/85-39126
E-Mail: Oliver.Flach@psych.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Moll, Gunther	Prof. Dr. med.	gunther.moll@psych.imed.uni-erlangen.de	-39122
Leiter der Abteilung / Head of the Division			
Dawirs, Ralph	Prof. Dr. rer. nat.		

Forschungsschwerpunkte

- Neurophysiologie
- Neurobiologie

Research Focus

- Neurophysiology
- Neurobiology

1. Neurophysiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Einen Schwerpunkt der im Januar 2003 in Erlangen neu gegründeten Arbeitsgruppe "Neurophysiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie" (Leiter: **Dr. H. Heinrich)** bilden Untersuchungen zur Exzitabilität (Erregbarkeit) des motorischen Systems mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) und Tic-Störungen. Mit diesen TMS-Untersuchungen, mittels derer Aussagen zum Ausmaß exzitatorischer und inhibitorischer Prozesse im motorischen System direkt in vivo getroffen werden können, konnten bei diesen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbildern neue Befunde zur Darstellung neurobiologischer Grundlagen ("Inhibitionsdefizite im motorischen System"), zur Frage der Komorbidität ("additiver Effekt im motorischen System") sowie zum Wirkmechanismus entsprechender Psychopharmaka ("Verbesserung des Inhibitonsvermögens im motorischen System bei ADHS unter Methylphenidat") erarbeitet werden. Als zweiter Schwerpunkt führt die Arbeitsgruppe Studien zur klinischen Wirksamkeit und zum neurophysiologischen Wirkmechanismus von Neurofeedback, einem computergestütztem neuro-behavioralen Training, bei Kindern mit ADHS durch. Für ein sog. Training langsamer kortikaler Potentiale konnten erste Hinweise auf eine deutliche Verbesserung der ADHS-Symptomatik und auf einen möglichen neurophysiologischen Wirkmechanismus – verstärkte Aktivierung neuronaler Ressourcen - gefunden werden.

Neurophysiology in Child and Adolescent Psychiatry

One research focus of the working group "Neurophysiology in child and adolescent psychiatry" (**Head: Dr. H. Heinrich**), which has been established in Erlangen in January 2003, is to investigate motor system excitability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and tic disorders using the technique of transcranial magnetic stimulation. Thus, excitatory as well as inhibitory processes can be measured in vivo. These TMS studies revealed new findings concerning 1. the pathophysiological background of ADHD and tic disorders ("inhibitory deficits in the motor system"), 2. aspects of comorbidity ("additive effects in the motor system"), and 3. the mode of action of first-choice treatments ("increase in intracortical inhibition after methylphenidate treatment in children with ADHD").
The other research focus is on studies dealing with the clinical efficacy and neurophysiological mechanisms of neurofeedback, a computer-based neuro-behavioral training, in children with ADHD. In a first study, evidence for both positive behavioral effects ("improvement of ADHD symptomatology") and specific neurophysiological effects ("better allocation of neuronal resources") of a so-called training of slow cortical potentials was found.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. J. Yordanova, Prof. V. Kolev, Institut für Physiologie, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia, Bulgarien

Dr. R. Drechsler, Priv.-Doz. Dr. D. Brandeis, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universität Zürich, Schweiz

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Moll
Tourette Syndrome Association, USA, "Motor system excitability in Tourette syndrome: developmental aspects and comorbid obsessive-compulsive disorder"
PM: 2002: 35.532 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. G. Moll
Sternstunden e.V., München, „Neurofeedback-Sommerkurse für Kinder mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)"
PM: 2003: 23.200 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Moll GH, Heinrich H, Rothenberger A (2002) Transcranial magnetic stimulation in child psychiatry: disturbed motor system excitability in hypermotoric syndromes. Dev Science 5: 381-391

Moll GH, Heinrich H, Rothenberger A (2003) Methylphenidate and intracortical excitability: opposite effects in healthy subjects and attention-deficit hyperactivity disorder. Acta Psychiatr Scand 107: 69-72

2. Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Den ersten Schwerpunkt der ebenfalls im Januar 2003 gegründeten Arbeitsgruppe „Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpschiatrie" (Leiter: **Prof. Dr. R. Dawirs)** stellen Untersuchungen zur strukturellen Neuroplastizität in unterschiedlichen Regionen des Säugergehirns dar. Dabei steht die Rolle der monoaminergen Neurotransmittersysteme für die Entwicklung und Funktionalität der unterschiedlichen Regionen im Mittelpunkt des Interesses. Das Auftreten monoaminerger Systeme in der frühen Entwicklung lässt vermuten, dass sie eine Schlüsselrolle in der Morphogenese des ZNS der Säuger spielen. Dabei sollte es während der postnatalen Entwicklung namentlich der Serotonin (5-HT) Innervation kritische Perioden geben, in denen entscheidende Vorkommnisse den Ablauf der nachfolgenden Entwicklung des Gehirns bestimmen können. Die grundlegenden Mechanismen der nachgeburtlichen aktivitätsabhängigen strukturellen und funktionalen Entwicklung des Gehirns und ihr lebenslang anhaltender Einfluss auf ZNS-Funktionen bedürfen daher einer ausführlichen Klärung.
In einer ersten Arbeit konnte bei Gerbils ein deutlicher Effekt der Aufzuchtsbedingungen („semi-natürliche" vs. „restriktive" Umgebung) auf die nachgeburtliche Entwicklung der Dopamin-Innervation des Nucleus accumbens, in einer zweiten Arbeit auf die nachgeburtliche Entwicklung der Serotonin-Innervation des zerebralen Kortex aufgezeigt werden.

Neurobiology in Child and Adolescent Psychiatry

A first main focus of the working group "Neurobiology in Child and Adolescent Psychiatry" (Head: **Prof. Dr. R. Dawirs**) also established in January 2003 comprises investigations of structural neuroplasticity in various regions of the mammalian brain focusing on the role of monoamine neurotransmitter systems in development and function of said various brain regions. The appearance of monoamine systems in early development suggests that they may play a key role in morphogenesis of the mammalian CNS, wherein during postnatal development namely of the serotonin (5-HT) innervation critical periods exist in which crucial events may determine the way of subsequent development of the brain. Therefore, the fundamental mechanisms of postnatal activity dependent structural and functional development of the brain and their lifelong impact on CNS functions need to be clarified in more detail.
A distinct effect of differential rearing conditions (semi-natural vs. restricted housing) on postnatal development of dopamine innervation in the nucleus accumbens and on postnatal development of serotonin innervation in the cerebral cortex could be detected in a first and second study, respectively.

Finanzierung / Funding

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. R. Dawirs
Industriemittel zum Aufbau einer neurophysiologischen und einer neurobiologischen Arbeitsgruppe in der Kinder- und Jugendpychiatrie
PM: 2003: 36.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Busche A, Neddens J, Dinter C, Dawirs RR, Teuchert-Noodt G (2003) Differential influence of rearing conditions and methamphetamine on serotonin fibre maturation in the dentate gyrus of gerbils (Meriones unguiculatus). Dev Neurosci 24: 512-521

Neddens J, Bagorda F, Busche A, Moll GH, Dawirs RR, Teuchert-Noodt G (2003) Epigenetic factors differentially influence postnatal maturation of serotonin (5-HT) innervation in cerebral cortex of gerbils: Interaction of rearing conditions and early methamphetamine challenge. Dev Brain Res 146: 119-130

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 35.532 € 2003: 23.200 €

Andere Drittmittel

2003: 36.000 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Gunther Moll, Leiter der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie (01.10.2002)

Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie

Division of Psychosomatics and Psychotherapy

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34899
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34145
E-Mail: psychosomatik@psych.imed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Heike Dahlem
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34596
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34153
E-Mail: psychosomatik@psych.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kornhuber, Johannes	Prof. Dr.med.	johannes.kornhuber@psych.imed.uni-erlangen.de	-34166
Komm. Leiter der Abteilung bis 31.12.2002 / Head of the Division until 31.12.2002			
de Zwaan, Martina	Prof. Dr. med.	martina.dezwaan@psych.imed.uni-erlangen.de	-35928
Leiterin der Abteilung seit 1.1.2003 / Head of the Division since 1.1.2003			

Forschungsschwerpunkte

- Essstörungen, Adipositas
- Psychoonkologie
- Pathologisches Kaufen
- Unmittelbare Selbstbeobachtung mittels elektronischer Tagebücher

Research Focus

- Eating Disorders, Obesity
- Psychooncology
- Compulsive Buying
- Ecological Momentary Assessment (EMA) Using Hand Held Computers

1. Essstörungen, Adipositas

Das Zusammenleben mit psychisch chronisch kranken Angehörigen kann eine große Belastung darstellen. Auf der anderen Seite stellen Angehörige die wichtigste Versorgungsinstanz für psychisch kranke Menschen dar. Bislang wurden von der Wissenschaft der objektive Bedarf als auch das subjektive Bedürfnis von Angehörigen an Unterstützung bei der Versorgung ihrer kranken Angehörigen unzureichend untersucht, obwohl es Hinweise darauf gibt, dass bei Angehörigen ein hoher ungedeckter Unterstützungsbedarf besteht. In einer Studie untersuchen wir den objektiven Bedarf und die subjektiven Bedürfnisse an Unterstützung von Angehörigen essgestörter und schizophrener Patientinnen und Patienten. Hierzu wurde ein Experteninterview entwickelt, welches eine dreistufige Erfassung erlaubt: 1) Welche Probleme gibt es im Zusammenleben mit den kranken Angehörigen? 2) Welche Interventionen bzw. Hilfsangebote erscheinen für den jeweiligen Problembereich notwendig? 3) Erhalten die betreuenden Angehörigen bereits Hilfe oder ist der Bedarf an Unterstützung ungedeckt?
Bei morbider Adipositas (Adipositas Grad III, BMI > 40kg/m^2) wurde in zahlreichen Studien eine ausgeprägte Minderung der Lebensqualität sowie eine deutliche Erhöhung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate festgestellt. Da bei morbider Adipositas die konservativen Therapiemöglichkeiten in den meisten Fällen keine ausreichende Gewichtssenkung bewirken, wurden alternativ chirurgische Therapiemethoden entwickelt. Alle Patientinnen und Patienten, die in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen einer Magenbandoperation unterzogen werden, werden in einer prospektiven Untersuchung mittels standardisierter Interviews und mittels Fragebögen vor und bis zu 2 Jahren nach dem Eingriff untersucht. Viele psychosoziale Aspekte der chirurgischen Adipositastherapie sind bisher nur unzureichend untersucht. Dazu gehören Prädiktoren für das Ansprechen (Gewicht), die Entwicklung des Essverhaltens postoperativ, die psychosoziale Anpassung und die Lebensqualität im Langzeitverlauf sowie die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems.

Eating Disorders, Obesity

Living together with patients who suffer from a chronic or longstanding psychiatric illness can constitute a large burden for relatives. On the other hand relatives are the most important caretakers for psychiatric and psychosomatic patients. There are only few studies investigating the subjective and objective needs for support of relatives, even though there is evidence that many of the needs are unmet. In our study we examine the subjective and objective needs for support in relatives of schizophrenic and eating disordered patients. An expert interview was developed that allows 3 steps of assessment: 1) evaluating which problems are present, 2) for each problem assessing which of several interventions are appropriate for the individual relative and 3) for each problem assessing which interventions were already given to the relative.
Morbid obesity significantly reduces quality of life and increases mortality and morbidity. Since standard weight loss strategies are inefficient in morbidly obese subjects, surgical procedures have been developed. All patients undergoing bariatric surgery at the Department of Surgery are included in our prospective study. All patients are interviewed and are asked to fill out several self-rating questionnaires presurgery and up to 2 years postsurgery. A particular focus are predictors of weight loss, the longterm course of the patients' eating behavior, psychosocial adaptation, quality of life, and health care utilization.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. James E. Mitchell, Neuropsychiatric Research Institute, Fargo, ND, USA

Dr. Nancy Raymond, Department of Psychiatry, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

Dr. Ursula Bailer, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien, Österreich

Prof. Dr. Johannes Wancata, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie und Evaluationsforschung, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien, Österreich

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

de Zwaan M, Aslam Z, Mitchell JE (2002) Research on energy expenditure in individuals with eating disorders: a review. Int J Eat Disord 31: 361-369

de Zwaan M, Mitchell JE, Howell LM, Monson N, Swan-Kremeier L, Kolotkin RL, Roerig J, Crosby RD, Seim H (2002) Two measures of health related quality of life in morbid obesity: the role of binge eating, eating-specific and general psychopathology. Obes Res 10: 1143-1151

de Zwaan M (2002) Binge eating disorder und Adipositas. Verhaltenstherapie 12: 288-295

Kasper S, Tauscher J, Willeit M, Stamenkovic M, Neumeister A, Küfferle B, Barnas C, Stastny J, Praschak-Rieder N, Pezawas Z, de Zwaan M, Quiner S, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I, Brücke T (2002) Receptor and transporter imaging-studies in schizophrenia, depression, bulimia, and Tourette's disorder Implications for psychopharmacology. World J Biol Psychiatry 3: 133-146

Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, Schwarz M, Vitouch O, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zach J, de Zwaan M, Bondy B, Ackenheil M, Kasper S (2002) An association between serotonin transporter gene promotor polymorphism (5-HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy female subjects with and without family history of depression. Arch Gen Psychiatry 59: 613-620

Raymond N, de Zwaan M, Mitchell JE, Ackard D, Thuras P (2002) Effect of a very low calorie diet on diagnostic category of individuals with binge eating disorder. Int J Eat Disord 31: 49-56

Burgard M, Mitchell JE, Canavello A, de Zwaan M, Crosby R, Wonderlich S, Roerig J (2003) Dental Practitioners and Eating Disorders. Eating Disorders 11: 9-13

de Zwaan M, Lancaster KL, Mitchell JE, Howell LM, Monson N, Roerig JL, Crosby RD (2003) Health related quality of life in morbidly obese patients: Effect of gastric bypass surgery. Obes Surg 12: 773-780

de Zwaan M, Mitchell JE, Howell LM, Monson N, Swan-Kremeier L, Crosby RD (2003) Characteristics of morbidly obese patients before gastric bypass surgery. Compr Psychiatry 44: 428-434

de Zwaan M, Müller A (2003) Diagnostik und Therapie der Anorexia und Bulimia nervosa. J. Gastrointestinale Hepatologische Erkrankungen 2: 15-18

El-Giamal N, de Zwaan M, Bailer U, Strnad A, Schüssler P, Kasper S (2003) Milnacipran in the treatment of bulimia nervosa: A report of 16 cases. Eur Neuropsychopharmacol 13: 73-79

Jacobi C, Paul T, de Zwaan M, Nutzinger DO, Rutenbach SJ, Dahme B (2003) Wie spezifisch sind Beeinträchtigungen des Selbstkonzepts bei Essstörungen. Z Klinische Psychologie Psychotherapie 32: 31-40

Mitchell JE, de Zwaan M, Roerig J (2003) Pharmacotherapy of eating disorders. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2: 17-29

Mitchell JE, Gosnell BA, Roerig JL, de Zwaan M, Wonderlich SA, Crosby RD, Burgard MA, Wambach BN (2003) The effect of sibutramine on binge eating, hunger, and satiety in a laboratory human feeding paradigm. Obes Res 11: 599-602

Roerig JL, Mitchell JE, de Zwaan M, Wonderlich S, Kamaran S, Engbloom S, Burgard M, Lancaster K (2003) The eating disorders medicine cabinet revisited: A clinician's guide to appetite supressants and diuretics. Int J Eat Disord 33: 443-457

Wonderlich SA, de Zwaan M, Mitchell JE, Peterson C, Crow S (2003) Psychological and dietary treatments of binge eating disorder: Conceptual implications. Int J Eat Disord 34: 58-73

2. Psychoonkologie

Es gibt Hinweise darauf, dass 15 bis 25% der Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung psychoonkologischer Betreuung bedürfen. Der subjektive Bedarf an psychosozialer Hilfestellung wurde mittels eines Fragebogens bei 508 Patientinnen, die wegen einer gynäkologischen Krebserkrankung an der Frauenklinik des Unversitätsklinikums Erlangen behandelt wurden, erfasst. Fast 44 % der Patientinnen versprechen sich durch ein psychoonkologischen Angebot Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung. Der Wunsch nach psychoonkologischer Betreuung korreliert positiv mit dem Bildungsabschluss und dem Angstniveau sowie negativ mit Lebensqualität und Alter.

2. Psychooncology

There is evidence that 15 to 25% of patients with cancer need professional psychosocial interventions. The subjective need for support – including psychooncological interventions – was assessed in 508 patients with gynecological cancer treated at the Department of Gynecology using a self-rating questionnaire. Almost 44% of the patients who filled out the questionnaire expressed a desire to receive psychooncological support to improve their ability to cope with the disease. The desire for support was positively associated with level of education and anxiety levels and negatively correlated with quality of life and age.

Finanzierung / Funding

Verein zur Förderung des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg e.V.
Laufzeit: 2003-2004
PM: 2003: 32.500 €

3. Pathologisches Kaufen

Unter pathologischem Kaufen wird die fehlangepasste starke Beschäftigung mit Kaufen bzw. ein als unwiderstehlich und/oder sinnlos wahrgenommener Kaufdrang oder Kaufexzess verstanden. Es handelt sich um ein Phänomen, welches erhebliche psychische Belastungen und deutliche soziale und finanzielle Probleme verursacht und welches nicht ausschließlich in Phasen einer Manie oder Hypomanie auftritt. Obwohl ca. 6 bis 8 Prozent der Erwachsenen in Deutschland betroffen sind, wird es im klinischen Alltag vermutlich häufig übersehen. Der bisherige Kenntnisstand basiert auf einer vergleichsweise geringen Anzahl wissenschaftlicher Studien. Die eindeutige klassifikatorische Einteilung ist bisher noch nicht gelungen. Am ehesten kann das pathologische Kaufen als Impulskontrollstörung verstanden und als „nicht näher bezeichnete abnorme Gewohnheit und Störung der Impulskontrolle" diagnostiziert werden. Klinische Studien zeigen eine hohe Komorbidität zu affektiven Störungen, Angststörungen, Substanzabhängigkeiten, Essstörungen, Zwangsstörungen und anderen Störungen der Impulskontrolle, hier v.a. mit pathologischem Glücksspiel. Die erfolgsversprechenden Ergebnisse offener Studien mit Antidepressiva oder Opiatantagonisten konnten bisher durch zwei randomisierte kontrollierte Studien nicht bestätigt werden. Das erste störungsspezifische kognitiv-behaviorale Gruppentherapiekonzept wurde 2000 in den USA publiziert, eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeitsüberprüfung dieser Therapie wird zur Zeit durchgeführt. In Anlehnung an dieses Therapiemanual wurde 2003 in der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Erlangen mit einer kontrollierten Psychotherapiestudie begonnen.

Compulsive Buying

Pathological or „compulsive" buying is defined by the presence of maladaptive preoccupations with buying, impulses to buy which are experienced as irresistable or senseless, and by excessive buying behavior. The buying preoccupations, impulses, or behaviors cause marked distress and result in social and financial problems. The behavior does not occur exclusively during periods of hypomania or mania. Even though pathological buying has been estimated to affect from 6 to 8% of the general adult population in Germany, it is frequently overlooked in clinical routine. The literature on this topic is still small, although, in the past decade, there has been renewed interest in disorders characterised by behavioral excess. There is still an ongoing debate about the appropriate classification of pathological buying; however, it seems to be best linked to impulse control disorders and should be diagnosed as impulse control disorder not otherwise specified. Research has shown it to be associated with significant psychiatric comorbidity particularly mood and anxiety disorders, substance use disorders, eating disorders, obsessive-compulsive disorders, and disorders of impulse control, paticularly pathological gambling. There is no standard approach to the treatment of pathological buying. The positive results of open trials with antidepressants and opioid antagonists so far could not be confirmed in 2 randomized controlled trials. A disorder specific cognitive-behavioral group treatment manual was published in 2000 in the United States, a controlled study is currently conducted. A similar trial using this manual was started 2003 at the Department of Psychosomatics and Psychotherapy at the University Hospital in Erlangen.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. Dr. James E. Mitchell, Neuropsychiatric Research Institute, Fargo, ND, USA

Finanzierung / Funding

ELAN - Fonds
Laufzeit: 2003:
PM/SM: 2003: 10.000 €

4. Unmittelbare Selbstbeobachtung mittels elektronischer Tagebücher

Die elektronischen Tagebücher werden bei Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Störungsbildern zur Selbstbeobachtung und Selbstprotokollierung im natürlichen Kontext eingesetzt. Als computerisierte Tagebücher werden Palm Pilots für die Dauer von 2-4 Wochen ausgehändigt. Die Patientinnen und Patienten bekommen die Instruktion, die Selbstaufzeichnung von störungsspezifischen Symptomen bzw. Verhaltensweisen entweder nach einem akustischen Aufforderungssignal durch den Palm oder bei aktuell auftretendem symptomspezifischen Verhalten vorzunehmen. Die kurze Latenzzeit zwischen der Protokollierung von Verhalten und dessen Auftreten verhindert Erinnerungseffekte, die bei einer Einschätzung in der Retrospektive auftreten würden. Diese Technik der signal- und ereigniskontingenten Selbstprotokollierung ermöglicht demnach eine genaue und valide Datenerfassung. Aufgrund der Verringerung der retrospektiven Gedächtniseffekte könnte die computerisierte Datenerhebung unter Alltagsbedingungen mehr Aufschluss über direkte Auslöser und Folgen von störungsspezifischen Symptomen wie Essanfällen und Erbrechen, Schmerzen, Kaufimpulsen und Kaufattacken etc. liefern. Konzeptuelle Modelle zu den verschiedenen Störungsbildern können somit überprüft werden.

Ecological Momentary Assessment (EMA) using Hand Held Computers

This technique attempts to assess the target behavior naturalistically with greater accuracy by having participants make multiple recordings each day and/or at the time that the behavior occurs, reducing the interval between the occurrence of the behavior and time of assessment. One of the main advantages of EMA is that it reduces retrospective recall bias, which significantly limits the accuracy of self-report data. EMA is frequently conducted using hand-held computers for 2 to 4 week time periods. Because this approach reduces memory biases, EMA may yield more accurate data about the precipitants and consequences of symptoms such as binge eating and purging, pain, buying impulses and buying behavior etc. EMA is also a useful technique for testing conceptual models related to different disorders.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Stephen Wonderlich and Dr. Ross Crosby, Department of Neurosciences, UND Medical School, ND, USA

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2003: 10.000 €

Andere Drittmittel

2003: 32.500 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Martina de Zwaan, Abteilungsleiterin, 1.1.2003

Habilitationsverfahren

Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Michael W. Mück-Weymann MA: Möglichkeiten und Grenzen diagnostischer und therapeutischer Messungen der Herzfrequenzvariabilität in der Psychosomatischen Medizin und Psychotherapie. Erweiterung der Lehrbefugnis für das Fach Psychosomatik und Psychotherapie, Juli 2003

Dissertationen / Doctorate theses

Schreiner, A.K. (2003): Die Behandlung des Fibromyalgiesyndroms mit der tiefenpsychologisch fundierten Körpertherapiemethode „Funktionelle Entspannung" nach Marianne Fuchs – Veränderung von Schmerzintensität, Lebensqualität, Körperbild und Psyche in Einzelfalldarstellungen

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

Prof. Dr. Martina de Zwaan
Mitglied, Academy for Eating Disorders (AED), Fellow seit 2002
Mitglied, Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin (DGVM)
Mitglied, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
Mitglied, Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin (DGPM)
Mitglied, Eating Disorders Research Society (EDRS)
Mitglied, European Council on Eating Disorders (ECED)
Mitglied, Österreichische Gesellschaft für Verhaltenstherapie (Verhaltenstherapie, Kognitive Therapie, Verhaltensmedizin, ÖGVT).
Vorstand und Gründungsmitglied, Österreichische Gesellschaft für Essstörungen (ÖGES)
Mitglied, World Association of Behavioral and Cognitive Therapies (WABCT)
Editorial Board: European Eating Disorders Review
Editorial Board: Psychotherapie Psychosomatik und medizinische Psychologie (PPmP)
Editorial Board: Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Advisory Board: Verhaltenstherapie

Dr. Angela von Arnim
Mitglied, Arbeitsgemeinschaft für funktionelle Entspannung
Mitglied, Institut für Psychoanalyse, Nürnberg, der DGP (Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Das weite Feld der Essstörungen: Ein kollegiales Gespräch. 2. Juli, 2003

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Chair of Oral and Maxillofacial Surgery

Glückstraße 11, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33601
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36288
http://www.mkg.uni-erlangen.de
E-Mail: mkgchirurgie@mkg.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Friedrich Wilhelm Neukam
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33601
Fax: ++49(0)9131 / 85-36288
E-Mail: Neukam@mkg.imed.uni-erlangen.de

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Emeka Nkenke
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33653
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34219
E-Mail: Nkenke@mkg.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Neukam, Friedrich Wilhelm *Vorstand der Klinik / Head of the Department*	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.	Neukam@mkg.imed.uni-erlangen.de	-33601
Wiltfang, Jörg	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.	Wiltfang@mkg.imed.uni-erlangen.de	-34220
Schultze-Mosgau, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	Schultze-Mosgau@mkg.imed.uni-erlangen.de	-33653
Kessler, Peter	Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	Kessler@mkg.imed.uni-erlangen.de	-33653

Forschungsschwerpunkte

- Biomedizinische Technik (insbesondere Bildgebung)
- Infektions- und Entzündungsforschung
- Tumorforschung

Research Focus

- Biomedical Technology
- Infection and Inflammation
- Tumour Research

1. Biomedizinische Technik (insbesondere Bildgebung)

Unter dem Forschungsbereich Biomedizinische Technik sind Forschungsprojekte a) zu intraoperativer Bildgebung, b) zu Laseranwendungen und c) Hart- und Weichgeweberegeneration zusammengefasst.

Intraoperative Kontrolle kraniofazialer Operationen mit nicht ionisierender Bildgebung
Arbeitshypothese: Optische, dreidimensionale Oberflächenbilder des Gesichts dienen zur nicht ionisierenden, berührungsfreien Analyse der Gesichtsmorphologie, die exemplarisch an der Exophthalmometrie dargestellt wird.
Patienten und Methoden: Bei 20 Patienten ohne Pathologie im Bereich der Orbitae, die Computertomographien des Mittelgesichts erhielten, und bei 20 Patienten, bei denen Computertomographien wegen Jochbeinfrakturen routinemäßig erstellt wurden, erfolgten ergänzende Aufnahmen der Gesichtsoberfläche mit einem optischen Sensor. Aus CT und optischen Daten wurden die relativen Exophthalmometriewerte präoperativ und 5 Tage postoperativ bestimmt.
Ergebnisse: Bei den Patienten ohne Pathologie im Bereich der Orbita zeigten sich relative Exophthalmometriewerte für die CT von 1,4+/-1,1 mm und 0,5+/-0,5 mm für die Messungen mit dem optischen Sensor. Für die Patienten mit Jochbeinfrakturen waren präoperative und postoperative Werte mit 1,9+/-1,0 mm und 1,1+/-0,7 mm identisch.
Diskussion/Ausblick: Die optische Exophthalmometrie ist nicht ionisierend und in ihren Ergebnissen vergleichbar mit denen aus der CT-Analyse. Durch den Einsatz der Ultraschalltechnologie wird es möglich durch ein weiteres nicht invasives Verfahren Informationen über die Knochenoberfläche in das System zu integrieren.

Laseranwendungen
Anwendung des Erbium:YAG-Lasers zur Osteotomie
Arbeitshypothese: Ein Erbium:YAG-Lasersystem mit Gewebeerkennung trägt schichtspezifisch Knochen zur Durchführung von Osteotomien ab, ohne gefährdetes umgebendes Gewebe (z.B. Nerven, Gefäße) zu schädigen Die Knochenfixation nach der Osteotomie wird mit einem neu entwickelten resorbierbaren Osteosynthesematerial (Polymer-Keramik-Composit) vorgenommen.
Material und Methode: Nach Durchdringen knöcherner Strukturen wird der Laser durch einen integrierten Regelkreis abgeschaltet. Qualitativ und quantitativ wird die Charakterisierung des Osteotomiespalts und des resorbierbaren Osteosynthesematerials vorgenommen. Dazu werden immunhistochemische und histomorphometische Verfahren angewendet. Es erfolgt die neurologische Testung der Integrität des N. alveolaris inf. nach Laserosteotomien am Unterkiefers des Minipigs.
Ergebnisse: In vitro und in vivo kann die Funktionstüchtigkeit des Laserregelkreises bei der Gewebeerkennung des Knochens histologisch und neurologisch bei 98 % der Fälle nachgewiesen werden.
Diskussion/Ausblick: Gewebeerkennende Laserosteotome ermöglichen eine sichere Schonung nervaler Strukturen. Miniaturisierte Systeme werden zukünftig minimal invasive Zugänge erlauben und dadurch zusätzlich die Patientenmorbidität senken.

Individuelle Formgebung bioaktiver Werkstoffe mittels Laserstrahlsintern
Arbeitshypothese: Komplexe, individuelle, alloplastische Implantate aus PEEK (Polyether-Etherketon) werden zur Vereinfachung der Herstellung durch Rapid-Prototyping mit Laserstrahlsintern geformt. Dazu wird das Titansinterverfahren modifiziert. Im Laser-Droplet-Weld-Verfahren werden Prothesen aus Verbundwerkstoffen durch ein Fügeverfahren verformungsgerecht bearbeitet.
Material und Methode: Lasergesinterte Normkörper aus PEEK werden Zytotoxizitätstests unterzogen. Individuelle Defekte an der Schädelkalotte des Minischweins werden mit gesinterten Implantaten nach CT-Datenerhebung versorgt und nach einer dreimonatigen Einheilphase histologisch untersucht. Die Analyse der werkstoffkundlichen Eigenschaften der gefügten Proben erfolgt makroskopisch, mikroskopisch und durch Belastungsversuche.
Ergebnisse: Lasergesinterte PEEK-Implantate zeigen keine Veränderung der Gewebeverträglichkeit. Verbundwerkstoffe lassen sich durch das Laser-Droplet-Weld-Verfahren verformungsgerecht fügen und behalten ihre Stabilität.
Diskussion/Ausblick: Lasersintern von Kunststoffen ermöglicht das genaue, schnelle Herstellen feiner Strukturen einschließlich Hohlkörpern und die Produktion von mit Wachstumsfaktoren beschickten Implantaten. Durch das verformungsgerechte Fügeverfahren ist eine Herstellung oder Reparatur komplexer Formen und Strukturen aus technisch einfacher herzustellenden Einzelteilen aus Verbundwerkstoffen möglich.

Tissue-Engineering
Orale Mukosa
Arbeitshypothese: Der Einsatz autologer, in vitro kultivierterer Keratinozyten führt zu einer Beschleunigung der Wundheilung des Weichgewebes innerhalb der Mundhöhle.
Material und Methode: Auf einer biodegradierbaren Kollagenmembran werden orale Keratinozyten durch In-vitro-Kultivierung vermehrt und anschließend auf einen intraoralen Epitheldefekt retransplantiert. Eine Zellcharakterisierung der Keratinozyten sowie eine Untersuchung der Matrixintegration werden postoperativ histologisch und immunhistochemisch durchgeführt.
Ergebnisse: Es zeigte sich experimentell nach Transplantation der Kollagenmatrix am 14. und 28. postoperativen Tag eine Inkorporation der Kollagenmatrix mit Zunahme des Keratinozytenlayers im Vergleich zur Kontrollgruppe. Klinisch fand sich eine komplikationslose Einheilung der Membran-Keratinozyten-Konstrukte.

Diskussion/Ausblick: Durch den Konstrukteinsatz kann ein Aufbau der keratinisierten Gingiva erreicht werden. Dieses Tissue-engineering-Verfahren kann die Verpflanzung von autologer Schleimhaut, die mit einer Entnahmemorbidität verbunden ist, ersetzen.

Kontinuierliche Osteodistraktion unter Verwendung von osteoinduktiven Proteinen und osteoinduktiv wirksamer Vektoren
Arbeitshypothese: Die Retentionsphase nach skelettverlagernden Operationen, die mit Hilfe der Distraktionsosteogenese durchgeführt werden, kann durch den Einsatz osteoinduktiver Proteine und osteoinduktiv wirksamer Vektoren reduziert werden.
Material und Methoden: Als Versuchstiere werden Göttinger Minischweine eingesetzt. Es erfolgt die Distraktion nach Osteotomie zwischen aufsteigendem Unterkieferast und Unterkiefercorpus mit einem kontinuierlichen, hydraulischen System. Die Knochenreifungsgeschwindigkeit nach der Gabe von IGF-1, BMP 2 und 7, TGF beta oder eines liposomaler Vektor zur Stimulation von BMP-Produktion wird im Vergleich zu einer Kontrollgruppe immunhistochemisch und histomorphometrisch untersucht.
Ergebnisse: Durch den Einsatz von Vektoren wird die Knochenreifung in Bezug auf die Mineralisationsdichte signifikant beschleunigt.
Diskussion/Ausblick: Die Verkürzung der Retentionsphase erlaubt die frühere Entfernung des Distraktors, der sonst über einen längeren Zeitraum in situ verbleiben muss. Dadurch kann die Komplikationshäufigkeit und die Belastung des Patienten, die häufig durch rezidivierende Entzündungen entsteht, während der Distraktor sich noch in situ befindet, reduziert werden.

Ektope Knochenbildung aus Knochenmarkstammzellen durch einen adenoviralen bzw. liposomalen BMP-2-Vektor
Arbeitshypothese: Der adenovirale bzw. liposomale BMP-2-Vektor induziert die Differenzierung von Knochenmarkstammzellen zu Osteoblasten und steigert die Knochenregeneration in vivo. Plasmidvektoren zur temporären Übertragung von hBMP-2-, hGDF-5- und hIGF-1a-cDNA sind für klinische Studien geeignet.
Material und Methode: In vitro werden Knochenmarkstammzellen der Ratte mit einem adenoviralen bzw. einem liposomalen BMP-2-Vektor transfiziert. Die Ausdifferenzierung zu Osteoblasten wird immunhistochemisch untersucht. Am „Critical-size-defect"-Modell (CSD) der Ratte wird die Knochenregeneration in einem In-vivo-Modell unter Verwendung des liposomalen Vektors untersucht und mittels Histologie und Mikroradiographie quantifiziert. Zur Herstellung von Plasmidvektoren wird cDNA mit Restriktionsenzymen aus einem adenoviralen Vektor ausgeschnitten und in ein pVAX1-Plasmid eingefügt. Die funktionelle Testung der neuen Plasmidvektoren erfolgt in Transfektionsassays an humanen 293-Zellen mit dem Nachweis der Transgenexpression durch Western-Blot und RT-PCR.
Ergebnisse: In vitro induzieren beide Vektoren die Zelldifferenzierung zu Osteoblasten. Im Tiermodell zeigt sich eine signifikante Zunahme der knöchernen Regeneration des CSD in den Versuchsgruppen gegenüber den Kontrollen. Durch DNA-Sequenzierung können die Vektoren pVAX1, hBMP-2, hGDF-5 und hIGF-1a charakterisiert werden. Unerwünschte Mutationen werden mittels ortsgerichteter Mutagenese korrigiert. Die In-vitro-Testung weist die Transgenexpression durch Western-Blot und RT-PCR nach.
Diskussion/Ausblick: Vektor-Systeme erlauben die lokale Induktion von Knochen ohne die bisher gefürchtete systemische Wirkung.

Knochenregeneration unter Verwendung des Knochenersatzmaterials
Arbeitshypothese: Im „Critical-size-defect"-Modell der Schädelkalotte des Göttinger Minischweins können die Knochenneubildungsraten verschiedener osteinduktiver und osteokonduktiver Knochenersatzmaterialien differenziert werden.
Material und Methode: Die Knochenersatzmaterialien werden randomisiert in die Defekte eingebracht. In einigen Gruppen wird eine Kombination mit autogenem Knochen vorgenommen. Die Einheilzeit beträgt 6 Monaten. Die Untersuchung der Knochenproben erfolgt mikroradiographisch, immunhistochemisch und histomorphometrisch.
Ergebnisse: Der alleinige Einsatz osteokonduktiver Materialien im „Critical-size-defect"-Modell zeigt nach 6 Monaten materialabhängig Mineralisationsraten zwischen 40 % und 50 %. Die Kombination der untersuchten osteokonduktiven Materialien mit autogenem Knochen zeigt materialabhängig eine höhere Mineralisationsrate (50-60 %) und erreicht damit Werte, die sich nicht signifikant vom Einsatz des autogenen Knochens unterscheiden.
Diskussion/Ausblick: In Kombination mit autogenem Knochen erreichen Knochenersatzmaterialien nach einem Einheilzeitraum von 6 Monaten Dichtewerte, wie sie auch vom autogenem Knochen allein erzielt werden und können dadurch in verschiedenen Indikationen autogenen Knochen vollständig ersetzen.

Alloplastische dentale Implantate
Frühere funktionelle Belastung enossaler Implantate im Oberkiefer
Arbeitshypothese: Die Einheilzeit dentaler Implantate kann ohne eine Steigerung der Verlustrate von 12 auf 4 Wochen reduziert werden.
Material und Methode: In einer randomisierten klinischen Studie wird die Implantatüberlebensrate nach einer Einheilphase von 4 und 12 Wochen verglichen. Kontrollen erfolgen nach Belastungsphasen von 3 und 6 Monaten, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren nach der Implantatinsertion.
Ergebnisse: Für die Implantatüberlebensrate ergibt sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Einheilzeiten.
Diskussion/Ausblick: Der Therapievergleich bei den Einheilzeiten von dentalen Implantaten im Oberkiefer zeigt, dass

eine Reduktion auf 4 Wochen ohne eine Erhöhung der Verlustrate möglich ist.

Knochen-Implantat-Interface nach Kollagen-vermittelter Zytokinbeschichtung
Arbeitshypothese: Titanoberflächen, die Kollagen I vermittelt mit proliferativen und proangiogenetischen Zytokinen beschichtet sind, zeigen qualitative und quantitative Unterschiede bei der knöchernen Einheilung im Vergleich zu Implantaten, die eine Kollagenbeschichtung ohne Zytokine aufweisen.
Material und Methode: Beim Göttinger Minischwein werden zytokinbeschichtete und unbehandelte Implantate eingebracht. Die Einheilzeit beträgt bis zu 6 Monaten. Es wird eine polychrome Sequenzmarkierung durchgeführt. Zur Auswertung der Knochenproben erfolgten fluoreszenzmikroskopische, histomorphometrische und immunhistochemische Analysen.
Ergebnisse: Die Ergebnisse nach kombinierter, kollagenvernetzter Beschichtung mit BMP2/4, VEGF und FGF2 zeigen eine gesteigerte Induktion der Synthese von Knochenmatrixproteinen gegenüber einer alleinigen Kollagenbeschichtung.
Diskussion/Ausblick: Um Implantate, die mit angiogenetischen und osteoinduktiven Zytokinen beschichtet sind, ist die Knochenneubildungsrate im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv erhöht.

Biomedical technology

Computer-aided surgery

It is the aim of the study to introduce non-contact, non-invasive optical 3D imaging to relative exophthalmometry and to compare the resulting data to exophthalmometry values assessed by the Hertel instrument and computed tomography. Optical 3D images of the facial surface were assessed and Hertel exophthalmometry was carried out to determine the relative globe position. In patients with zygomatic fractures the assessment of optical 3D images and Hertel values was repeated 5 days after surgery. In the cases of zygomatic fractures, Hertel exophthalmometry revealed less pronounced relative differences in globe position than CT and optical 3D imaging data (Hertel 0.7+/-1.1 mm, CT 1.9+/-1.0 mm, optical 3D imaging 1.9+/-1.0 mm). Because of its reliance on the lateral orbital rims Hertel exophthalmometry can lead to an under- or overestimation of enophthalmos, when soft tissue oedema or a dislocation of the orbital rim are present. The combination of computed tomography as baseline measurement and optical 3D imaging for the follow-up examinations reveal more realistic data in cases of zygomatic fractures. Therefore, they should be preferred to the determination of Hertel values especially in more complex cases.

Laser osteotomy

Great efforts have been taken in the past to develop laser systems suitable for bone cutting. Laser systems emitting light in the infrared spectrum (2.9, 3.0 microm) have been found to be ideal for efficient bone ablation with very little carbonization. To evaluate a new laser bone cutting system enabling the automatic detection of different tissue qualities by an integrated sensor to avoid damage to sensitive structures such as blood vessels or nerves. An Erbium:YAG laser containing an integrated closed-loop control system, was constructed and tested on dissected bone. Process emissions such as resonance changes caused by the interaction of laser light and various tissue structures can be used for a controlled system. Sensor signals from a photodiode and a piezo-electric accelerometer were received and processed to guide the laser osteotomy. Tests were performed on dissected bone specimens from rabbit femur (14) and minipig jaw (6). After laser application, the bone specimens were evaluated macroscopically and histologically. The specimens were evaluated histomorphometrically for the depth of cortical bone ablation when the closed-loop control system switched off the laser. Mean courses of 97.45% (pig) and 97.83% (rabbit) showed that the systems work with precision. After penetrating the cortical bone layer, the laser beam was promptly interrupted due to extreme changes of the signal character received by the sensor system. The in vitro tests of this new laser closed-loop control system were successful.

Continuous distraction osteogenesis

Osteoinductive substances are tested in combination with continuous osteodistraction. The proteins and vectors are applied right after end of active distraction. Hypothesis: Acceleration of osseous healing in the distraction zone/gap. The animal experiment is performed on Goettingen minipigs. There are 6 groups of 4 animals each. Substances tested: IGF-1, BMP 2 and 7, TGF-beta, liposomal vector for the stimulation of BMP-production. Distraction mode: continuous distraction with a hydraulic system. Acceleration of osseous consolidation in the distraction gap will result in a shortening of the treatment time. Benefit for the patient: dramatic shortening of the treatment time in all kinds of distraction treatment.

Woundhealing modulated by different cytokines

In an established in vivo wound healing model, the aim is to examine to what extent the activity of $TGF\beta_1$, the expression of RI-TGFβ, RII-TGFβ and cytoplasmatic signal proteins (SMAD-2/3,-4) and NF-κB as transcription factor can be down regulated through an exogenous application of neutralizing antibodies. In addition, studies are to be conducted to determine to what extent an exogenous application of $rrVEGF_{165}$ is capable of inducing angiogenesis and thus increased vascularisation. Immunohistochemical studies and in situ hybridisation are used subsequently to determine the extent of and the changes of the $TGF\beta_1$ expression on the protein and mRNA levels. The effect of down regulation of

the cytoplasmic signal transduction is examined via immunohistochemical staining of RI- TGFβ_1, RII-TGFβ_1 and SMAD-2/3,-4,-7 proteins and NF-κB. To increase angiogenesis, 5 µg rrVEGF$_{165}$ is applied perioperatively up to the 7th postoperative day locally in the healing area. The expression of VEGF, RI-, RII- and RIII-VEGF is recorded immunohistochemically via labelling indices. Downregulation of the cytoplasmic signal transduction increases angiogenesis. The experimental findings could lead to an improvement of plastic reconstruction techniques and to a reduction of chronic wound healing disorders in the irradiated tissue and are a prerequisite for clinical application.

Tissue engineering of autologous keratinocytes

Tissue engineering of autologous oral mucosa in combination with a suitable scaffold could lead to faster wound healing and to an improved clinical situation of the intraoral soft tissue after surgery. Autologous oral mucosa keratinocytes are cultivated on a biodegradable scaffold until the keratinocytes reach subconfluence. Membrane and keratinocytes are transplanted to intraoral epithelial defects. During wound histology and immunohistocjemistry will be performed to markers of differenciation and matrix integration. First results show intraoral healing of the scaffold-keratinocytes-construct without compliacations. Tissue engineering of autogenous oral mucosa is an alternitive technique in reconstructive and pre-prosthetic surgery associated with intraorally epithelial defects.

Ectopic bone formation by adenoviral vectors

Adenoviral and liposomal BMP-2 vectors induce the differentiation of bone marrow stromal cells to osteoblasts and increase the rate of new bone formation in an in vivo model. Bone marrow stromal cells are transfected by either an adenoviral or a liposomal BMP-2 vector. The differentiation to osteoblasts is evaluated immunohistochemically in vitro. The vectors are applied in an in vivo situation in the critical size defect (CSD) model of the rat. Bone regeneration is measured histologically and microradiographically. The vectors induce osteoblast differentiation and significantly increase new bone formation in CSD of the rat. The liposomal BMP-2 vector should be tested in other animal models and might eventually prove valuable in clinical treatment.

Bone formation using bone substitutes

In the critical size defect model of the calvarium of the Goettingen minipig different bone substitutes are tested to evaluate their osteogeneic potency. The bone substitutes are placed in the defects randomly. After different healing periods the specimens are harvested. They are subjected immunohistochemical and histomorphometric analyses. Osteoinductive bone substitutes showed the fastest bone formation rate while osteoconductive materials had the best volume constancy. The results of the study will support the decision making in choosing the best suited bone substitutes for the different indications of augmentation.

Implant therapy

Osseointegration of implants with different cytokine surface coatings

The aim of this experimental study is to evaluate qualitative and quantitative differences in osseointegration during healing between collagen I coated implants, carrying different proangiogenic and proliferative cytokines. Using pigs as an animal model coated implants implants were inserted associated with a polychrome sequence labelling. Fluorescence-microscopy, histomorphometry and immunohistochemistry were performed to analyze osseointegration. First results show improved cytokine-induced osseointegration of the implant surface with increased expression bone-matrixproteines. Coating titan-implants with with angiogenetic and osteoinductive cytokines could contribute to faster healing and increased bone-implant interface resulting in earlier loading and increased primary stability.

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Prof. I. Samchukov, Baylor College, Dallas, USA

Dr. U. Thams, Chair for Animal Pathology II, University of Complutense, Madrid, Spanien

Dr. E. Felzshegy, SEB Budapest, Ungarn

Finanzierung / Funding

SFB, Teilprojekt C4, „Ergebnismodellierung und intraoperative Überwachung kraniofazialer Operationen"
PM/SM: 2002: 36.304 € 2003: 33.038 €

DFG, FKZ: KE 897/1-1, „Kontinuierliche Osteodistraktion am Unterkiefer des Minischweins mit Hilfe eines automatischen Distraktionssystems unter Verwendung von osteoinduktiven Proteinen und Vektoren"
PM/SM: 2003: 26.850 €

Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft, Verkehr und Technologie, FKZ: B36098C „Nichtmetallische, bioaktive Knochenersatzwerkstoffe und deren individuelle Formgebung mittels Laserstrahlsintern"
PM/SM: 2003: 23.470 €

High Tech Offensive (HTO) FKZ: TP95b/03-IB/p-1305/03, Bayerisches Förderprogramm „Leitprojekte Medizintechnik", Klinische Begleitung des Laser Droplet Weld Verfahrens
PM/SM: 2003: 5.000 €

LGA Bayern, FKZ: TP85e/01-IB/k-1143, „Neue Kunststoffe in der Orthopädie"
PM/SM: 2002: 16.500 € 2003: 16.500 €

LGA Bayern, FKZ: TP89e/01-IB/p-1134, „Untersuchung von Implantatgrenzflächen"
PM/SM: 2002: 8.075 € 2003: 8.075 €

VW-Stiftung, FKZ: I/73 770, 773-775, „Anwendung des Erbium:YAG-Lasers zur Osteotomie und anschließenden Knochenfixation mittels resorbierbarer Osteosynthesematerialien in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie"
PM/SM: 2002: 43.306 €

Wilhelm-Sander-Stiftung, FKZ: 2002.017.1, „Therapeutische Beeinflussung von Zell-Matrix-Interaktionen durch In-vivo-Modulation der TGFβ-Isoformen/FGF$_2$- und VEGF$_{165}$-Aktivität"
PM/SM: 2002: 15.000 € 2003: 50.000 €

Johannes und Frieda Marohn Stiftung, FKZ: Schul/02, „Vergleichende Erfassung der kapillären Perfusion und morphologischen Vaskularisation nach Weichgewebetransplantation bei multimodaler Tumortherapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich"
PM/SM: 2002: 10.000 € 2003: 13.514 €

ITI Foundation, FKZ: 173/2000 RPP, „Frühere funktionelle Belastung enossaler Implantate im Oberkiefer"
PM/SM 2002: 20.845 € 2003: 20.845 €

ITI Foundation, Palatinal implants as anchorage system for orthodontic treatment – an animal study, ITI 086/2003
PAL, 2002: 0 €, 2003: 19.000 €

ELAN-Fonds, FKZ: 01.04.12.1, „Induktion ektoper Knochenbildung aus Knochenmarkstammzellen mit Hilfe eines adenoviralen Vektors"
PM/SM: 2002: 25.000 €

Fa. Bego-Semados
PM/SM: 2002: 50.000 € 2003: 100.000 €

Friadent GmbH
PM/SM: 2002: 42.261 € 2003: 42.261 €

Geistlich Biomaterials
PM/SM: 2002: 31.067 € 2003: 60.000 €

Heraeus Kulzer GmbH
PM/SM: 2002: 15.515 € 2003: 15.515 €

Ivoclar Vivadent AG
PM/SM: 2002: 4.999 € 2003: 30.501 €

Nobel Biocare
PM/SM: 2003: 124.000 €

Tutogen Medical GmbH
PM/SM: 2002: 25.590 € 2003: 25.590 €

Astra Tech
PM/SM: 2002: 26.000 € 2003: 26.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Kessler PA, Merten HA, Neukam FW, Wiltfang J (2002) The effects of magnitude and frequency of distraction forces on tissue regeneration in distraction osteogenesis of the mandible. Plast Reconstr Surg 109: 171-180

Wiltfang J, Merten HA, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Kloss FR, Rupprecht S, Kessler P (2002) Degradation characteristics of alpha and beta tri-calcium-phosphate (TCP) in minipigs. J Biomed Mater Res 63: 115-121

Nkenke E, Langer A, Laboureux X, Benz M, Maier T, Kramer M, Häusler G, Kessler P, Wiltfang J, Neukam FW (2003) Validation of in vivo assessment of facial soft-tissue volume changes and clinical application in midfacial distraction: a technical report. Plast Reconstr Surg 112: 367-380

Park J, Ries J, Gelse K, Kloss F, von der Mark K, Wiltfang J, Neukam FW, Schneider H (2003) Bone regeneration in critical size defects by cell-mediated BMP-2 gene transfer: a comparison of adenoviral vectors and liposomes. Gene Ther 10: 1089-1098

Rupprecht S, Tangermann K, Kessler P, Neukam FW, Wiltfang J (2003) Er:YAG laser osteotomy directed by sensor controlled systems. J Craniomaxillofac Surg 31: 337-342

Schlegel KA, Kloss FR, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Wiltfang J (2003) Bone conditioning to enhance implant osseointegration: an experimental study in pigs. Int J Oral Maxillofac Implants 18: 505-511

Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P (2003) Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? Clin Oral Implants Res 14: 213-218

Zimmermann R, Arnold D, Strasser E, Ringwald J, Schlegel A, Wiltfang J, Eckstein R (2003) Sample preparation technique and white cell content influence the detectable levels of growth factors in platelet concentrates. Vox Sang 85: 283-289

2. Infektions- und Entzündungsforschung

Der zweite Forschungsschwerpunkt der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie ist die Entzündungsforschung. Ziel ist dabei die molekularbiologische Analyse der Zusammenhänge zwischen der adjuvanten Strahlentherapie bei der Behandlung von Tumoren im Kopf-Halsbereich und den damit verbundenen Wundheilungsstörungen im ersatzschwachen Transplantatlager. Es werden zytokingesteuerte Therapieansätze erarbeitet.

Knöcherne Einheilung gefäßgestielter Tibiatransplantate im vorbestrahlten Lager

Arbeitshypothese: Ein ersatzschwaches Transplantatlager behindert die Einheilung von gefäßgestielten osteomyokutanen Transplantaten am Interface ortsständiger Knochen/transplantierter Knochen.
Material und Methode: Zur Erzeugung eines ersatzschwachen Transplantatlagers werden Wistar-Ratten fraktioniert im Unterschenkelbereich bestrahlt (50 Gy Gesamtreferenzdosis). Es erfolgt die Transplantation eines gefäßgestielten ossären Tibiatransplantats. Es werden die Überlebensrate der Transplantate und die Quantifizierung der Knochennneubildung an der Grenzfläche Transplantat/Transplantatlager vorgenommen.
Ergebnisse: Die Rate der vollständigen knöchernen Einheilung lag in der nicht bestrahlten Gruppe mit 90% deutlich höher im Vergleich zur bestrahlten Gruppe, in der keine knöcherne Überbrückung zwischen transplantiertem und ortsständigem Knochen beobachtet werden konnte. In gleicher Weise war die Knochenneubildung in der Übergangszone Knochentransplantat/ortsständiger Knochen in der vorbestrahlten Gruppe signifikant niedriger (P<0,001) (16,9+/-3,0 %) im Gegensatz zum nicht bestrahlten Transplantatbett (47,9+/-6,0 %).
Diskussion/Ausblick: Nach Etablierung des Tiermodells wird untersucht, in welcher Form die Einheilung von Knochentransplantaten im ersatzschwachen Lager durch exogen zugeführte Wachstumsfaktoren (z.B. Bone Morphogenic Protein (BMP-2), Fibroblast Growth Factor (FGF-2) und Tissue Growth Factor (TGFβ)) beeinflusst wird.

Beeinflussung der Aktivität von TGFβ-Isoformen und VEGF zur In-vivo-Modulation entzündlicher Wundheilungsstörungen

Arbeitshypothese: Die exogene Applikation von neutralisierenden Antikörpern hemmt die Aktivität von $TGF\beta_1$, die Expression von RI-TGFβ, RII-TGFβ und zytoplasmatischen Signalproteinen (SMAD-2/3,-4,-7) und die Interaktionen mit dem Transskriptionsfaktor NF-?B bei In-vivo-Wundheilungsmodellen. Die exogene Applikation von $rrVEGF_{165}$ induziert die Angiogenese und sorgt für eine gesteigerte Vaskularisation mit verbesserter Einheilung von Weichgewebetransplantaten im ersatzschwachen Lager.
Material und Methode: Durch immunhistochemische Untersuchungen und durch In-situ-Hybridisierung werden Ausmaß und Veränderungen der $TGF\beta_1$ Expression auf Protein- und mRNA-Ebene erfasst. Durch immunhistochemische Darstellung von RI-TGFβ, RII-TGFβ, SMAD-2/3,-4,-7 Proteinen und NF-κB wird der Effekt einer reduzierten intrazellulären Signaltransduktion quantitativ untersucht. Die Expression von VEGF, RI-, RII- und RIII-VEGF wird immunhistochemisch quantifiziert. Der Nachweis der Angiogenese erfolgt über die epitopspezifische Markierung von CD 105 in kapillären Endothelzellen.
Ergebnisse: Auf Protein- und RNA-Ebene kann gezeigt werden, dass es bei chronischen Wundheilungsstörungen im Ein-

heilungsbereich zwischen transplantiertem Gewebe und bestrahltem Lagergewebe radiogen induziert zu einer Überexpression von aktiviertem TGFß1, TGFß2, einer de-novo-Synthese von LAP (latency-associated protein) und LTBP (latent TGFß-binding protein) kommt. Dies führt zu einer zytoplasmatischen Hochregulation von aktiviertem Smad3 (phosphoryliertes Smad3) und Herunterregulation von aktiviertem Smad7 (phosphoryliertes Smad7) auf mRNA-Ebene.
Diskussion/Ausblick: Die Darstellung der Mechanismen der Wundheilungsstörung auf RNA-Ebene bildet die Basis für eine gentherapeutische Prophylaxe und Therapie von Strahlenschäden.

Infection and Inflammation

Bony healing of microvascular tibia grafts in the pre-irradiated host region

In the irradiated host region the healing of microvascular osteomyocutaneous grafts is compromised in the interface of local and donor bone. The aim of the study is to create an experimental animal model for investigations on new treatment concepts.
The lower legs of Wistar rats were irradiated with a dose of 50 Gy. Tibia grafts were transplanted to the irradiated region. The survival rate and the amount of new bone formation in the interface of local and transplanted bone were assessed. In control groups a complete bone regeneration could be found in 90 % of the cases. In the irradiated rats non-unions occurred frequently. The new bone formation in the interface of local and graft bone was significantly lower for the irradiated animals (16.9+/-3%) compared to the control group (47.9+/-6%)(P<0,001). The new experimental animal model will help to analyse, how growth factors (BMP, FGF, TGF) influence healing characteristics in pre-irradiated bone.

Activity of TGFß and VEGF for the modulation of compromised wound healing

The exogenic application of neutralizing antibodies inhibits the activity of $TGFß_1$, the expression of RI-TGFß, RII-TGFß and cytoplasmatic signal proteins (SMAD-2/3, -4, -7). Interactions with the transcription factor NF-κB in in-vivo-wound healing models.
By in-situ-hybrydisation the degree of change in $TGFß_1$ expression is assessed on protein and mRNA level. Immunohistochemically the effect of a reduced intracellular signal transmission is quantified. The results show that in the regions of compromised wound healing between graft and irradiated host an overexpression of TGBß and a de-novo synthesis of latency-associated protein and latent TGFß-binding protein occurs. This leads to a cytoplasmatic up-regulation of SMAD3 and a down-regulation of SMAD7. It seems that gene therapy with adenoviral and liposomal vectors may help to reduce the severity of compromised wound healing. This could be a new option for the inhibition of fibrosis.

Finanzierung / Funding

BMBF, IZKF, Teilprojekt B34, „Therapeutischen Beeinflussung der Aktivität von TGF?-Isoformen und VEGF zur In-vivo-Modulation entzündlicher Wundheilungsstörungen transplantierter Gewebe im vorbestrahlten Lager"
PM/SM: 2002: 10.375 € 2003: 43.332 €

ELAN-Fonds, FKZ: 01.07.30.1, „Experimentelle Untersuchung zur knöchernen Einheilung eines gefäßgestielten Tibiatransplantates der Ratte im vorbestrahlten Transplantatlager"
PM/SM 2002: 14.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Schultze-Mosgau S, Grabenbauer GG, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Ries J, Neukam FW, Rödel F (2002) Vascularization in the transition area between free grafted soft tissues and pre-irradiated graft bed tissues following preoperative radiotherapy in the head and neck region. Head Neck 24: 42-51

Schultze-Mosgau S, Grabenbauer GG, Wehrhan F, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Sauer R, Rödel F (2002) Histomorphological structural changes of head and neck blood vessels after pre- or postoperative radiotherapy. Strahlenther Onkol 178: 299-306

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Amann K, Radespiel-Tröger M, Rödel F, Grabenbauer GG (2003) In vivo TGF-beta 3 expression during wound healing in irradiated tissue. An experimental study. Strahlenther Onkol 179: 410-416

3. Tumorforschung

Analyse der Genexpressionsmuster in normaler und neoplastischer Mukosa

Arbeitshypothese: Das maligne Verhalten einer Zelle wird durch Veränderungen in den Expressionsraten verschiedener Gene bestimmt. Das Ziel ist die Identifikation dieser Unterschiede in den Genexpressionsmustern von oralen Plattenepithelkarzinomen und normalen Keratinozyten.
Material und Methoden: Mittels der DNA-Microarray-Technik unter Verwendung eines Gen-Chips werden die Expressionsmuster in normaler Mundschleimhaut und oralen Tumoren bestimmt und anschliessend miteinander verglichen.
Ergebnisse: Es können Gene und Genkluster identifiziert werden, deren Expression in malignem und normalem Gewebe variiert.
Diskussion/Ausblick: Die identifizierten Gene, die in die Karzinogenese involviert sind, ermöglichen eine verbesserte Prognose des Potentials der malignen Entartung von Schleimhautveränderungen und erlauben eine präzisierte Subklassifikation der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle.

Tumorsuppressive Wirkung von Taurolin

Arbeitshypothese: Proliferation und Apoptose der Zelllinien SCC 4 und SCC 15 des Plattenepithelkarzinoms werden durch Taurolidin konzentrationsabhängig gehemmt.
Material und Methode: Die SCC-4- und SCC-15-Zelllinien werden einmalig für 2 Stunden mit Taurolidin in den Konzentrationen 0,01 %, 0,1 % und 0,5 % inkubiert. Nachfolgend wird die Proliferation mittels des WST-1 Kits nach 3, 24, 48, 72 und 96 Stunden und die Apoptose mittels des $ELISA^{PLUS}$-Detektionskits nach 0, 24 und 48 Stunden bestimmt.

Ergebnisse: Es zeigt sich eine ausgeprägte Inhibition der Zellproliferation und der Induktion der Apoptose der mit Taurolidin behandelten Zelllinien SCC 4 und SCC 15 im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden. Diese betrug bei einer-Konzentration von 0,1 % 20 und bei einer Konzentration von 0,5 % 50 %.
Diskussion/Ausblick: Taurolidin kann als additives, intraoperatives Chemotherapeutikum einen Beitrag zur Prophylaxe von Tumorrezidiven beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle leisten.

Tumour Research

Molecular diagnostics and therapy of the oral squamous cell carcinoma

In vitro and in vivo studies have shown that Taurolidine inhibits cell proliferation and induces apoptosis in a variety of tumor cell lines. We investigated the inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in squamous cell carcinoma lines SCC 4 and SCC 15 treated with Taurolidine in concentration of 0.01%, 0.1% and 0.5%. The cells were incubated with Taurolidine once for 2 hours. Cell proliferation was assessed using WST-1 labelling kit after 3, 24, 48, 72 and 96 hours, and the cell apoptosis was examined using ELISA^{PLUS} cell death detection kit after 0, 24 and 48 hours. The findings have shown a significant inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in Taurolidine treated cells SCC 4 and SCC 15 compared to the reference group. Taurolidin might have a potential as additional chemotherapeutic in prophylaxis of oral carcinoma recurrence after operative treatment.

Finanzierung / Funding

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, FKZ: ELD/Zo-Ries/02, „Analyse der Genexpressionsmuster in normaler und neoplastischer Mukosa"
PM/SM: 2003: 24.999 €

ELAN-Fonds, FKZ: 02.01.21.2, „In-vitro-Effekt von Taurolidin auf Plattenepithelkarzinomzellen der Mundhöhle"
PM/SM: 2002: 25.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Gebhart E, Liehr T, Wolff E, Wiltfang J, Koscielny S, Ries J (2003) Loss of 9p21 is embedded in a complex but consistent pattern of genomic imbalances in oral squamous cell carcinomas. Cytogenet Genome Res 101: 106-112

Petrovic L, Schlegel KA, Ries J, Park J, Diebel E, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J (2003) In vitro effect of taurolidine on squamous cell carcinoma in the oral cavity. Mund Kiefer Gesichtschir 7: 102-107

Wiltfang J, Grabenbauer G, Bloch-Birkholz A, Leher A, Neukam FW, Kessler P (2003) Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study - first results. Strahlenther Onkol 179: 682-689

4. Virtuelle Hochschule

Die Virtuelle Hochschule vermittelt Lehrinhalte, die auf den Forschungsschwerpunkten 1-3 beruhen.
Arbeitshypothese: Eine webbasierte, virtuelle Reihe von Lehrmodulen ermöglicht zeit- und ortsunabhängigen die interaktive Vermittlung von evidenzbasierten, standardisierten Lehrinhalten mit abschließender Online-Leistungskontrolle.
Material und Methode: Es werden intra- und internetfähige Lehrmodule mit Prüfungen für das Gebiet der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie erstellt. Ein Konzept zur Einbindung von digitalen und analogen Lehrinhalten mit Ton basierend auf Flashcam (Nexus Concepts), Flash MX (Macromedia), Html und Javascript wird erarbeitet. Die Grundlage ist ein Web-Server/SGI Indigo/Unix-Server Plattform. Unabhängige Formate (swf, avi, mpeg, DivX) werden in die einzelnen Lehrmodule integriert.
Ergebnisse: Das System zur Herstellung virtueller, multimedialer Lehreinheiten auf der Grundlage von Macromedia Flash MX stellt ein praktikables Konzept zur Generierung von digitalen, internetfähigen Lehrangeboten dar. Eine User-Evaluation durch Studenten bestätigte, dass von 89% der Studenten ein zeitunabhängiger Zugriff und in 83% ein ortsunabhängiger Zugriff als Vorteil des Konzeptes bewertet wurde. 67% der User sehen das Projekt als einen Beitrags zur Objektivierung der Wissensvermittlung und 67% als Möglichkeit zur Intensivierung des Lernprozesses.
Diskussion/Ausblick: Die Lehreinheiten stellen ein Beitrag zur zeit- und ortsunabhängigen multimedialen Wissensvermittlung dar. Durch die modulare Struktur ist eine Aktualisierung der Lehrinhalte möglich. Mittels Online-Klausur ist eine Überprüfung des Lerneffektes und Auswertung automatisch möglich.

Virtual university

The objective was to develop a web-based, virtual series of lectures for evidence-based, standardized knowledge transfer independent of location and time with possibilities for interactive participation and a concluding web-based online exam. The concept of integrating digital and analogue course units supported by sound was based on FlashCam (Nexus Concepts), Flash MX (Macromedia), HTML and JavaScript. A Web server/SGI Indigo/Unix server was used as a platform by the course provider. A variety of independent formats (swf, avi, mpeg, DivX) were integrated in the individual modules. It was possible to show that the system for generating virtual, multimedia course units on the basis of Macromedia Flash MX is a practicable concept for digital, Internet-capable education. Access independent of time and location provides added value for students compared with standard lectures and methods of education. The course units contribute to an evidence-based objectivation of multimedia knowledge transfer independent of time and location. Online exams permit automatic monitoring and evalua-

tion of the learning effect. The modular structure permits easy updating of course contents.

Finanzierung / Funding

Bayerisches Staatsministerium für Kultur, Wissenschaft und Bildung/Virtuelle Hochschule Bayern, FKZ: 03/05/14/SchM1, Mund-, Kiefer-,Gesichtschirurgie multimedial/webbasierte PM/SM.2002: 32.521 €2003: 11.400 €

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 204.401 €2003: 218.353 €

Andere Drittmittel

2002: 227.261 €2003: 307.140 €

Facharztausbildungen

Minde R: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (18.01.2002)

Schultze-Mosgau S: Plastische Operationen (17.07.2002)

Lehner B: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (08.10.2002)

Kessler P: Plastische Operationen (21.03.2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Kurda C, Vergleich der Verweildauer enossaler Schraubenimplantate im verpflanzten und ortsständigen Knochen des atrophischen oder traumatisch geschädigten Ober- und Unterkiefers (2002)

Kurtz R, Veränderung der Knochenqualität bei autologer Knochentransplantation zur Augmentation des Oberkiefers (2002)

Weinzierl K, Primäre Stabilität der knöchernen Verankerung von dentalen Implantaten und ihre Korrelation zu histomorphometrischen Parametern (2002)

Altricher G, Modulation der Neoangiogenese nach Applikation von rVEGF in vivo-eine tierexperimentelle Untersuchung (2003)

Haug B, Anatomische Studie zur Knochenmorphologie des Jochbeinkomplexes (2003)

Herr K, Histomorphometische und fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur Knochenheilung um dentale Implantate nach Einsatz der Knochenkondensationsmethode (2003)
Lehner B, Einfluss des frühzeitigen Hartgaumenverschlusses auf das Breitenwachstum des Oberkiefers bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (2003)

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

Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam
Generalsekretär der European Association of Osseointegration
Past-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Implantologie
1. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Kieferchirurgie
Vorstand der Johannes und Frieda Marohn-Stiftung
Member to the ITI Research Committee
Mitglied im geschäftsführenden Ausschuss der Osteology Stiftung
Section Editor: Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
Hauptschriftleiter: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Editorial Board: Oral Science International

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Miller-Preis der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 2002: Schultze-Mosgau S (Vaskularisation und endogene Zytokin-Expression bei der Weichgewebeheilung freier vaskulärer Transplantate)

Tagungspreises der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie 2002: Schlegel KA, Kloss FR, Schultze-Mosgau S, Neukam FW, Wiltfang J (Defektfüllung mit Biogran bzw. Algipore mit und ohne Thrombozytenzugabe im Vergleich mit autologem Knochen)

Förderpreis (1. Platz) der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund-, Kieferheilkunde, der Bundeszahnärztekammer und Dentsply (DGZMK/BZÄK/Dentsply) 2003: Wehrhahn F, Schultze-Mosgau S (Expression und Modulation von Transforming Growth Factor beta in der Weichgewebeheilung im Kopf-Halsbereich)

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

Tissue-Engineering, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen 23.11.2002

Perfektion durch Präzision, Gemeinschaftstagung der Deutschen Gesellschaft für Implantologie mit der Schweizerischen Gesellschaft für Implantologie und der Österreichischen Gesellschaft für Implantologie, München 5.-7.12.2002

Continuum Implantologie der APW/DGI, Standortbestimmung osteoinduktiver Faktoren in der Implantologie, 24.07.2002

Curriculum Implantologie der APW/DGI, Augmentation (16 Veranstaltungen im Zeitraum 01.01.2002-31.12.2003)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Curriculum Implantologie der AKI München und Nürnberg (9 Veranstaltungen im Zeitraum 01.01.2002-31.12.2003)

Klinische Demonstrationen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie gemeinsam mit dem Zahnärztlichen Bezirksverband Mittelfranken, Gerontostomatologie, 17.01.2002

Klinische Demonstrationen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie gemeinsam mit dem Zahnärztlichen Bezirksverband Mittelfranken, Die Kieferhöhle, 10.01.2003

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Neuronavigationsgerät Vector Vision II (BrainLab, Heimstetten, Anschaffung gemeinsam mit der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkranke, Anteil Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie € 178.000 €)

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde

Department of Operative Dentistry and Periodontology
Chair of Operative Dentistry, Periodontology and Paediatric Dentistry

Glückstraße 11, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33602
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33603
http://www.dent.uni-erlangen.de
E-Mail: petschlt@dent.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Priv.-Doz. Dr. med. dent. Matthias Pelka
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36310
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33603
E-Mail: pelka@dent.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Petschelt, Anselm *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. dent.	petschlt@dent.uni-erlangen.de	-33602,-39293
Voß, Axel	Prof. Dr. med. dent.	axel.voss@rzmail.uni-erlangen.de	-34212
Krämer, Norbert	Prof. Dr. med. dent.	kraemer@dent.uni-erlangen.de	-34202
Pelka, Matthias	Priv.-Doz. Dr. med. dent.	pelka@dent.uni-erlangen.de	-36310
Oberschachtsiek, Hannelore	Dr. med. dent.	hobersch@dent.uni-erlangen.de	-34252
Ebert, Johannes	Dr. med. dent.	ebert@dent.uni-erlangen.de	-31163
Frankenberger, Roland	Priv.-Doz. Dr. med. dent.	frankbg@dent.uni-erlangen.de	-33693
Dasch, Walter	Dr. rer. nat.	wdasch@dent.uni-erlangen.de	-34238
Lohbauer, Ulrich	Dr.-Ing.	lohbauer@dent.uni-erlangen.de	-34236

Forschungsschwerpunkte

- In vitro Testung zahnärztlicher Füllungsmaterialien
- Entwicklung faserverstärkter Glas Ionomer Zemente aus reaktiven Glasfasern
- Dentinbonding
- Kompositreparatur

Research Focus

- Laboratory testing of dental restorative materials
- Development of a fiber reinforced glas ionomer cement with active glass fibers
- Dental adhesives
- Resin composite repair

1. In vitro Testung zahnärztlicher Füllungsmaterialien

Nach wie vor ist die Ermittlung materialtypischer Parameter wie Abrasion, Biegefestigkeit, Oberflächenhärte und Ermüdungsverhalten von Komposit-Füllungsmaterialien speziell für den Seitenzahnbereich ein wichtiges und aktuelles Thema, sowohl für die industrielle Dentalforschung und -entwicklung als auch für die klinisch orientierte Bewertung und den praktischen Einsatz. In-vitro-Simulationen der in der Mundhöhle ablaufenden komplexen Prozesse liefern Kenngrössen für Füllungswerkstoffe, die im Vergleich z.B. zu den natürlichen Strukturen wie Schmelz oder Dentin Aussagen zu einer prinzipiellen klinischen Erprobung zulassen. Üblicherweise werden neu entwickelte Füllungsmaterialien nur nach einer mindestens halbjährigen klinischen Erprobung in den Markt gebracht. Klinische Langzeituntersuchungen von Seitenzahn-Kompositfüllungen belegen Material-, Höcker- und Randfrakturen aufgrund von Ermüdungsbrüchen. Ein wichtiges Forschungsprojekt ist daher die Ermittlung von Festigkeiten und zyklischen Ermüdungsresistenzen aktueller Füllungsmaterialien. Projektleiter: **Dr. U. Lohbauer, Priv.-Doz. Dr. M. Pelka, Dr. W. Dasch, Prof. Dr. N. Krämer, Prof. Dr. A. Petschelt**.

Laboratory testing of dental restorative materials

The evaluation of material parameters of restorative materials such as wear resistance, fracture toughness, hardness and fatigue is still an issue for dental research, companies, and general pracitioners. The in-vitro simulation of the complex processes in the oral cavity elucidates key parameters of dental filling materials when compared to tooth hard tissues. Prior to the introduction on the market, new restorative materials have to be tested at least for six months in a controlled clinical study. Long term studies exhibit bulk fractures, chippings etc. Therefore, the determination of fracture toughness and cyclic fatigue of new restorative materials is an important research focus. Principal Investigator: **Dr. U. Lohbauer, Priv.-Doz. Dr. M. Pelka, Dr. W. Dasch, Prof. Dr. N. Krämer, Prof. Dr. A. Petschelt.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Universität Antwerpen / Belgien

Universität Athen / Griechenland

Finanzierung / Funding

Sachbeihilfe zur Anschaffung eines Konfokalen Laser Scanning Mikroskops (CLSM, Fa. Leitz) zur Oberflächenuntersuchung zahnärztlicher Werkstoffe und natürlicher Gewebsstrukturen.

Fallweise Förderungen durch die Firmen Vivadent, Schaan (Liechtenstein) und 3M Espe AG, Seefeld (D).

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lohbauer U, van der Horst T, Frankenberger R, Krämer N, Petschelt A (2003): Flexural fatigue behavior of resin composite dental restoratives. Dent Mater 19: 435-440

Lohbauer U, Frankenberger R, Krämer N, Petschelt A (2003): Time-dependent strength and fatigue resistance of dental direct restorative materials. J Mater Sci: Mater Med 14: 1047-1053

2. Entwicklung faserverstärkter Glas Ionomer Zemente aus reaktiven Glasfasern

Glas Ionomer Zemente (GIZ) haben nach nunmehr ca. 20 Jahren zahnmedizinischer Anwendung ihre Einsatzbereiche als temporäres Füllungsmaterial und als Befestigungszement gefunden. Nach wie vor stellt das Sprödbruchverhalten unter Last ein systemimmanentes Problem dieser Materialgruppe dar. Daher wurde u.a. der Zusatz reaktiver Glasfasern in Zusammenarbeit mit dem Biomaterials Center am New York State College of Ceramics (NYSCC), Alfred University, New York (USA) untersucht. Projektleiter: Dr. U. Lohbauer, Prof. Dr. A. Petschelt.

Development of a fiber reinforced glas ionomer cement with active glass fibers

Since 20 years, glas ionomer cements (GIC) are widely used in dentistry as both temporary filling material and luting cement. Up to now, bulk fractures of GIC restorations under load are still a major concern. The development of active glass fibers in order to reinforce GIC was initiated in cooperation with the Biomaterials Centre, New York State College of Ceramics (NYSCC), Alfred University, New York (USA). Principal Investigator: **Dr. U. Lohbauer, Prof. Dr. A. Petschelt.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Biomaterials Center, New York State College of Ceramics (NYSCC), Alfred University, New York USA

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Lohbauer U, Walker J, Nikolaenko S, Werner J, Clare A, Petschelt A, Greil P (2003) Reactive fiber reinforced glass ionomer cements. Biomaterials 24: 2901-2907

3. Dentinbonding

Im Forschungsbereich Dentinbonding werden mittels eines an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie entwickelten und weltweit anerkannten Trennverfahrens („Push-out design") und mit Hilfe des Mikrozugverfahrens („Microtensile") routinemäßig präklinische Adhäsionsuntersuchungen durchgeführt. Diese dienen vor allem der Eignungsprüfung aktueller Adhäsivsysteme, um die klinische Einsatzfähigkeit abschätzen zu können. Im Rahmen einer internationalen Kooperation mit der University of Texas/Health Science Center, Biomaterials Research Center, Houston, wurden mittels eines modifizierten Abzugsverfahrens („Konischer Zugversuch") Dentinhaftwerte kommerzieller und neu entwickelter Adhäsivsysteme ermittelt. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Frankenberger.**

Dental adhesives

The research section dental adhesives focuses on restoration tissue interfaces and bond strength measurements. Utilizing an own bond strength testing device (push-out design) and furthermore the microtensile bond test, the evaluation of the effectiveness of dental adhesives is routinely performed. The main reason is a preclinical estimation of dental adhesives for later clinical use and to evaluate experimental tissue engineering issues in vitro. During an international cooperation with the University of Texas/Health Science Center, Biomaterials Research Center, Houston, a conical tensile test was used to determine bond strengths of commercial and experimental adhesives. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr.R. Frankenberger.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

University of Texas/Health Science Center, Biomaterials Research Center, Houston, USA

Dental Research Center, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA

Department of Restorative Sciences, University of Minneapolis, MN, USA

Abteilung für Zahnerhaltung, Stomatol. Akademie Krasnojarsk, Russland

University of Hong Kong, China

Finanzierung / Funding

Fa. Kuraray Europe GmbH, Düsseldorf (D)

DMG-Dental Material Gesellschaft mbH, Hamburg (D)

Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein (FL)

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Frankenberger R (2002): Zur Dauerhaftigkeit des Dentinverbunds. Dtsch Zahnärztl Z 57: 157-171

Frankenberger R, Lopes M, Perdigão J, Ambrose WW, Rosa BT (2002): The use of flowable composites as filled adhesives. Dent Mater 17: 227-238

Frankenberger R, Strobel WO, Krämer N, Winterscheidt J, Meister B, Petschelt A (2003): Fatigue behavior of the resin-dentin bond using different evaluation methods. J Biomed Mater Res 67: 712-721

Nikolaenko SA, Frankenberger R (2003): Influence of bur speed on microtensile bond strength to enamel and dentin. Akad Stomatol (Mosk) 18: 30-31

Nikolaenko SA, Frankenberger R (2003): Relationship between the direction of light flow and technology of the composite application and the adhesion to hard dental tissues. Stomatologiia (Mosk) 82: 17-22

Nikolaenko SA, Frankenberger R (2003): Influence of calcium hydroxide on adhesion of restorative materials. Clin Dent (Mosk) 4: 32-33

Frankenberger R, Kern M (2003): Dentin adhesives create a positive bond to dental hard tissues. Int J Comput Dent 6: 187-192

4. Kompositreparatur

Wie aus eignenen klinischen Studien bekannt, führt die intraorale Degradation zu Teilfrakturen im Mund des Patienten. Eine komplette Neuanfertigung ist aufgrund der erheblichen dazu benötigten Zeit ungünstig, eine Reparatur daher vorzuziehen. Daher wurden mit Hilfe der Adhäsivtechnik weltweit die ersten funktionalen Kavitätentests zur Problematik der intraoralen Kompositreparatur im Erlanger Kausimulator durchgeführt. Projektleiter: **Priv.-Doz. Dr. R. Frankenberger, Prof. Dr. N. Krämer, Prof. Dr. A. Petschelt.**

Resin composite repair

Like well-proven by own studies, intraoral degradation of resin composites often results in partial fractures. A complete renewal is unfavourable due to the involved time and loss of sound tooth hard tissues. Involving an innovative functional cavity test design, the first repair simulations have been introduced by using the chewing simulator type Erlangen 2. Principal Investigator: **Priv.-Doz. Dr. R. Frankenberger, Priv.-Doz. Dr. N. Krämer, Prof. Dr. A. Petschelt.**

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Frankenberger R, Krämer N, Ebert J, Lohbauer U, Käppel S, ten Weges S, Petschelt A (2003): Fatigue behavior of the resin-resin bond of partially replaced resin composite restorations. Am J Dent 16: 17-22

Frankenberger R, Roth S, Krämer N, Pelka M, Petschelt A (2003): Effect of preparation mode on Class II resin composite repair. J Oral Rehabil 30: 559-564

Anhang / Appendix

Andere Drittmittel

2002: 65.431 € 2003: 55.860 €

Dissertationen / Doctorate theses

Böck, C. M. (2002): Klebefugenverschleiß durch die 2-Medien-Abrasionssimulation (In-vitro-Studie)

El Chafei, D. K. (2002): Indirect method comparing light intensities of different light sources

Gahse, S. (2002): Messung der Konversionsrate von Hybridkompositen nach unterschiedlichen Lagerungsintervallen

Schad, T. (2002): Flowable Komposites in extendierten Kavitäten

Soganci, M.S. (2002): Einfluss eines Desensitizers auf die Dentinhaftung unterschiedlicher Restaurationsmaterialien

Toker, T.(2002): Eine 6-Jahresnachuntersuchung von IPS Empress® Inlays und Onlays in vivo

Theiler, A. (2002): Toxizitäts-Änderung von Kompositen und Kompomeren im Zeitvergleich eines halben Jahres mittels des Artemia Salina - Screening-Tests

Tschaban, F. (2002): Einfluss der Orientierung der Dentintubuli auf die Komposit-Dentin-Verbindung.

Brückner, S. (2003): Abrasionsbeständigkeit eines neuen adhäsiven Befestigungskomposits in vivo

Goppert, M. (2003): Einfluss der Adhäsiv-Applikation auf die Dauerhaftigkeit des Komposit-Dentin-Verbunds

Harnisch, C.-J. (2003): Schichtstärken handelsüblicher Adhäsive beim Befestigen adhäsiver Inlays

Hoang, T.A.T. (2003): Polymerisationsspannung von Kompomer in Klasse-II-Kavitäten bei konventioneller und Softstart-Polymerisation

Kaisik, R. (2003): In-vitro-Untersuchung zur Randqualität von zervikalen lasionomerzement (GIZ)-Füllungen bei Verwendung verschiedener Konditionierer

Käppel, S. (2003): Einfluss der Vorbehandlung auf die Teilreparatur gealterter Kompositfüllungen

Kontou, E. (2003): Klinische Studie zur Eignung von Kompomeren als Füllungsmaterial im Seitenzahnbereich

Lohbauer, U., Dr.-Ing., (2003) Dissertaion Universität Erlangen-Nürnberg

Mayer, B. (2003): Zur Dauerhaftigkeit des Verbunds and kariös verändertem Dentin

Roschlau, H. (2003): Quantitative Randspaltanalyse von Ariston® pHc nach 2 Jahren in vivo

Rosenbusch, R. (2003): Zur Entfernbarkeit plastischer Füllungen unter simulierten klinischen Bedingungen

Schwarm, R. (2003): Einfluss der Polymerisation des Adhäsivs auf die Dauerhaftigkeit des Komposit-Dentin-Verbunds

Siepmann, S. (2003): Marginale Integrität von unterschiedlichen Inlayssystemen nach Kausimulation

Wicklein, T. (2003): Einfluss unterschiedlicher Haftvermittler auf die Ermüdung der Komposit-Dentin-Verbindung

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

Prof. Dr. Anselm Petschelt
Endodontie-Beirat der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung

Prof. Dr. Norbert Krämer
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde und Primärprophylaxe in der DGZMK

Priv.-Doz. Dr. Roland Frankenberger
Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde und Primärprophylaxe in der DGZMK
Wissenschaftlicher Beirat der AG Keramik in der Zahnheilkunde
Juror des Wissenschaftspreises der AG Keramik in der Zahnheilkunde
Editoral Board: Journal of Adhesive Dentistry
Fellowship des International College of Dentists

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

Koordinator des Endodontie-Curriculums der Akademie für Praxis und Wissenschaft in der DGZMK (Prof. Dr. Anselm Petschelt)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde 2002 und 2003 (Prof. Dr. Norbert Krämer, Priv.-Doz. Dr. Roland Frankenberger)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Fortbildung zur weitergebildeten zahnärztlichen Assistentin (Planung und komplette Ausrichtung)
ZMF-Ausbildung
Curricula der Akademie Praxis und Wissenschaft in der DGZMK:
Kinderzahnheikunde,
Endodontologie
Curricula der BLZK und des ZFZ Stuttgart: Kinderzahnheilkunde

Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnärztliche Prothetik

Department of Prosthetic Dentistry
Chair of Prosthetic Dentistry

Glückstraße 11, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33604
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36781
http://www.prothetik-erlangen.de
E-Mail: m.wichmann@prothetik-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. dent. Manfred Wichmann
E-Mail: mwichmann@prothetik-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Wichmann Manfred *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. dent.	mwichmann@prothetik-erlangen.de	-33604
Ott Rudolf	Prof. Dr. med. dent.	rudolf.ott@rzmail.uni-erlangen.de	-34227
Brauner Holger	Prof. Dr. med. dent. Dr. rer. nat.	holger.brauner@rzmail.uni-erlangen.de	-36780
Müller Norbert	Prof. Dr. med. dent.	norbert.mueller@rzmail.uni-erlangen.de	-33652
Heckmann Siegfried	Priv.-Doz. Dr. med. dent. Dr. phil.	siegfried.heckmann@rzmail.uni-erlangen.de	-35807
Pröschel Peter	Priv.-Doz. Dr. rer nat.	peter.proeschel@rzmail.uni-erlangen.de	-34223
Morneburg, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med. dent.	Thomas.morneburg@rzmail.uni-erlangen.de	-36651

Forschungsschwerpunkte

- Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen auf enossalen Implantaten
- Instrumentelle und klinische Funktionsanalyse im stomatognathen System
- Zahnfarbene Restaurationen. Klinische und werkstoffkundliche Untersuchungen zu vollkeramischen Systemen und CAD/CAM-Techniken
- Vergleichende klinische Studie zur Wirksamkeit alternativer Therapieverfahren (Akupunktur, Hypnose) in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
- Orale Biologie

Research Focus

- Biomechanical aspects of prosthetic superstructures supported by dental implants
- Instrumental and clinical registration modes in the stomatognatic system
- Tooth-colored restorations. Clinical and material sciences on all-ceramic systems and CAD/CAM techniques
- Comparative clinical study on alternative treatment methods (acupuncture, hypnosis) in dentistry
- Oral Biology

1. Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen auf enossalen Implantaten

Biomechanische Aspekte spielen für den Langzeiterfolg enossaler Implantate eine bedeutende Rolle. Mehrere aktuelle Forschungsvorhaben aus diesem Bereich befassen sich mit der Frage, welchen Einfluss die unterschiedlichen biomechanischen Parameter für den Langzeiterfolg osseointegrierter Implantate besitzen. So ist die Frage der Entwicklung mechanischer Spannungen und deren biologischer Auswirkung infolge Passungenauigkeiten der Suprakonstruktionen bislang nicht abschließend geklärt. Ebenso ist die Frage des Einflusses von Gestaltung und Material der Suprakonstruktion auf die Belastung des periimplantären Knochens nicht beantwortet. Mittels in vitro-Studien sowie durch in vivo-Messreihen an Suprakonstruktionen soll geklärt werden, welche Parameter sich positiv auf die Krafteinleitung in den periimplantären Knochen auswirken bzw. welche Konstellationen vermieden werden müssen, um die Osseointegration nicht zu gefährden. Durch in vivo und in vitro-Studien wird darüber hinaus die Frage untersucht, welchen Einfluss die unterschiedlichen Befestigungs- und Herstellungstechniken der Suprakonstruktion auf die Induktion von Spannungen am Implantat-Knochen-Interface besitzen. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, welche Auswirkungen unvermeidbare Spannungen im periimplantären Knochen besitzen bzw. ob und bei welchen Kräften ein Schwellenwert existiert, bei dem der vitale Knochen regenerative bzw. degenerative Reaktionen zeigt. Mit diesen Ergebnissen wird die Frage zu beantworten sein, welche Auswirkungen die in vitro und in vivo gemessenen Spannungen kurz-, mittel- oder langfristig auf die Osseointegration haben.
Weitere aktuelle Studien zum Themenkreis der Biomechanik befassen sich mit der Frage des möglichen Zeitpunktes der Belastung enossaler Implantate. Dies ist von großem klinischen Interesse, da die Sofortbelastung im Hinblick auf den Erhalt von Hart- und Weichgewebe sowie im Hinblick auf den Patientenkomfort zunehmend favorisiert wird. Im Rahmen von in-vitro –Versuchen sowie durch in-vivo-Studien wird mit Hilfe der Resonanzfrequenzanalyse sowie berührungslosen optischen Messverfahren (Laser-Interferometrie) untersucht, welche Parameter eine Sofortbelastung günstig oder ungünstig beeinflussen. Hierzu zählen die Implantatgeometrie, die Oberflächenbeschaffenheit, die Implantatzahl- und Lokalisation, die polygonale Verblockung bzw. die primäre Stabilisierung. Im klinischen Bereich wird in Kooperation mit der Poliklinik für Zahnärztliche Chiturgie eine prospektive klinische Studie zur Frage der Sofortimplantation und Sofortbelastung bei komplexen klinischen Totalrehabilitationen durchgeführt. Leiter der Arbeitsgruppen: **Prof. Dr. M. Wichmann, Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Heckmann, Dr. S. Holst.**

Biomechanical aspects of prosthetic superstructures supported by dental implants

Biomechanical considerations play a major role in the longevity of endosseous implants. Currently several research projects focus on the impact of biomechanical parameters. Numerous articles emphasize the importance of passive fit of sub- and superstructures as a prerequisite for successful implant survival and restoration longevity. Inaccurate frameworks may lead to stresses within the mechanical parts and the implant-bone interface. However, no conclusions can yet be drawn on the effects of these strains and the design of the superstructure on the surrounding bone.
In vitro and in vivo studies on implant superstructures evaluate positive and negative stress patterns and their impact on bone healing and remodeling. Other aspects of these research projects focus on strains from the fabrication process and fixation type of the superstructure on the bone-implant interface. Threshold levels that prevent osseointegration and have degenerative effects on the bone must be identified. Results will allow a prognosis for short-, medium and long-term osseointegration.
Another biomechanical application is the time of loading dental implants. Implant placement and immediate provisionalisation are protocols that are increasingly performed with high success. Immediate loading increases patient comfort and does not require a second-stage surgery to uncover the implant. Superior esthetics and function can be achieved by maintaining the original hard- and soft-tissue contours. In vitro and in vivo RFA (resonance frequency analysis) and optical measuring methods (laserinterferometry) analyze favorable and disandvantageous parameters. Amongst these parameters are implant geometry, implant surface characteristics, polygonal blocking and primary stability. In cooperation with the department of oral and maxillofacial surgery prospective clinical studies are initiated evaluating immediately placed and loaded endosseous implants in complex cases. Principal Investigators: **Prof. Dr. M. Wichmann, Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Heckmann, Dr. S. Holst.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

HP Weber, University of Harvard, Boston, USA

M Blatz, Lousiana State University, New Orleans, USA

Finanzierung / Funding

ITI-Stiftung, Projekte 243 und 247
SM: 2003: 7250 €

Sander-Stiftung, FKZ: 2003.009.1
SM: 2003: 35.000 €

NobelBiocare, gemeinsames Projekt „Dokumentationszenntrum Implantologie" mit der Poliklinik für Mund,- Kiefer- Gesichtschirurgie
Laufzeit: 01.07.2003 - 30.06.2006
PM/SM: 2003: 24.650 €

Astra Tech AB
SM: 2002: 13.000 €

2. Instrumentelle und klinische Funktionsanalyse im stomatognathen System

Im Hinblick auf neuere Erkenntnisse über die Bewegungseigenschaften menschlicher Kondylen 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 den kondylären Ansatzstellen der lateralen Ligamente entsprechen, wird in Zusammenarbeit mit der Firma Zebris eine Methode entwickelt, um kinematische Punkte am Patienten zu lokalisieren. In einer multizentrischen Studie werden kondyläre Punkte mit Hilfe von Kernspinaufnahmen der Anatomie der Kondylen zugeordnet. Ein anderes Teilgebiet des Forschungsbereiches befasst sich mit der Untersuchung der Kaukräfte. Beim Kauen produzieren die Kieferelevatoren wesentlich höhere Aktivitäten als beim kräftigen isometrischen Beißen auf ein Dynamometer. Durch direkten Vergleich von Kaukraft und Muskelaktivität bei implantatgetragenen Brücken soll erstmals experimentell belegt werden, daß die zusätzliche Muskelaktivität beim Kauen nicht mit einer Erhöhung der Kaukraft einhergeht. In mehreren Dissertationen wurden bereits die Ursachen für die zusätzliche Muskelaktivität beim Kauen untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß die Arbeitslänge der Muskeln, die Kau- bzw. Kontraktionsgeschwindigkeit sowie die Auswertemethode (RMS - oder Flächenintegriertes EMG) zur Erhöhung der Aktivität beitragen. Die Arbeitsgruppe untersucht weiterhin 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 Mittelwerteinstellungen 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. In einem weiteren Forschungsprojekt wird der Zusammenhang zwischen den gemessenen Kaukräften, den elektromyographisch gewonnenen Daten über die Muskelaktivität sowie der Belastung enossaler Implantate untersucht. Die Schwierigkeiten von Kaukraftmessungen in vivo 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 werden die Kaukräfte in Abhängigkeit vom Kaugut und die Implantatbelastung in Abhängigkeit von der Kauflächengestaltung. Leitung der Arbeitsgruppe: **Priv.-Doz. Dr. P. Pröschel, Priv.-Doz. Dr. Th. Morneburg.**

Instrumental and clinical registration modes in the stomatognatic system

Kinematic points are proposed as reference for assessment of condyle motion. They are defined by coincidence between open-closing and protrusive trajectories. Condylar movements are monitored by recording trajectories of a single posterior reference point. Customary methods to define the position of such a point, like palpation of the lateral pole and arbitrary- or individual hinge-axis determination result in differently located reference points that are randomly related to the condyle. As open-closing traces depend on the site of the observed point, unfavourable locations can mimic pathologic effects that could result in diagnostic misinterpretation. According to anatomical findings, this feature should also apply to the condylar attachment of the lateral ligament that should guide the condyle on an arc around its tubercular fixation. When compared to anatomy, the local distributions of kinematic points and arc centres correspond well to the condylar and tubercular fixation areas of the ligament. The findings provide circumstantial evidence for a correspondence between kinematic points and the attachment of the lateral ligament. Kinematic points could provide a better means to assess condyle motion than other posterior landmarks, when in addition, movements of adjacent points and rotational properties are considered. Currently a method is developed in cooperation with Zebris for precise localisation of these kinematic points. In a multicenter study condylar points are assigned to anatomic landmarks with MRI (magnetic resonance imaging).
Another section in this field of research focuses on chewing forces. Estimation of chewing force from electromyograms (EMGs) calibrated in isometric biting yields strikingly high force values. EMG-based force predictions are excessive because of differing activity/bite-force relations in mastication and isometric biting. In all muscles except the balancing-side masseter, the activity/bite-force ratio is significantly higher in chewing than in isometric biting. A study compares chewing-forces and muscle activity on implant retained FPDs. It is proposed that additional muscle activity will not increase chewing-forces. Various dissertations evaluated reasons for muscle hyperactivity. Lengths of the muscles, chewing and contraction speed, and mode of data analysis (RMS / EMG) increase activity.
Also the research group estimates the frequency of occlusal errors that could be induced in centric closing of casts around arbitrary axes instead of the hinge axes during the fabrication process of prosthetic restorations. Compared to mean value setting, it was shown that facebow registration of condylar angle and relations yields no profitable improvement of occlusal accuracy.
Another research project investigates, whether systematic modifications of occlusal features or food consistency are suitable to reduce the loading of implants. Due to the complex set up of such measurements very little research is cur-

rently available on this topic. Peincipal Investigators: **Priv.-Doz. Dr. P. Pröschel, Priv.-Doz. Dr. Th Morneburg.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

Dr. Abbink Jan Hendrik, University of Utrecht, Niederlande

Dr. Bilt van der, Andries, University of Utrecht, Niederlande

Academic Center of Dentistry, Amsterdam, Niederlande

Prof. Dr. Frederik Bosmann, University of Utrecht, Niederlande

Finanzierung / Funding

Zebris Medizintechnik GmbH, Analog-/Digitalwandlereinheit A4, „Multizentrische Studie zur Evidenz des klinischen Nutzens von mandibulären Registriermaßnahmen"
SM: 2002: 11.391 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Morneburg TR, Proschel PA (2002) Predicted incidence of occlusal errors in centric closing around arbitrary axes. Int J Prosthodont 15(4): 358-64

Morneburg TR, Proschel PA (2002) Measurement of masticatory forces and implant loads. A methodologic clinical study. Int J Prosthodont 15(1): 20-7

Proeschel PA, Morneburg T (2002) Task-dependence of activity/ bite-force relations and its impact on estimation of chewing force from EMG. J Dent Res 81: 464-8

Pröschel P, Morneburg T, Hugger A, Kordass B, Ottl P, Niedermeier W, Wichmann M (2002) Articulator-related registration-a simple concept for minimizing eccentric occlusal errors in the articulator. Intern J Prosthodont 15(3): 289-94

Morneburg TR, Proschel PA (2003) In vivo forces on implants influenced by occlusal scheme and food consistency. Int J Prosthodont 16(5): 481-6

Pröschel P, Raum J (2003) Task-dependence of jaw elevator and depressor co-activation. Journal of Dental Research 82: 481-186

3. Zahnfarbene Restaurationen. Klinische und werkstoffkundliche Untersuchungen zu vollkeramischen Systemen und CAD/CAM-Techniken

Die Anwendung von Metallen in der Mundhöhle wird nicht zuletzt durch die in den Medien geführte emotionale und teilweise polemische Diskussion um Amalgam, Palladium und zahlreiche andere Werkstoffe von Patienten zunehmend kritisch bewertet. Daher gewinnt der Einsatz vollkeramischer Werkstoffe in der Mundhöhle erhebliche Bedeutung. Die sog. Hochleistungskeramiken sind in der Lage, die bisherige Aufgabe der Metallgerüste zu übernehmen, und bieten darüber hinaus durch ihre dem Zahn ähnliche Farbe die Möglichkeit ästhetisch perfekter Rekonstruktion. Bis heute stellen jedoch die Bearbeitung und der klinische Einsatz unter den besonderen Bedingungen der Mundhöhle bei vollkeramischen Systemen eine große Herausforderung dar. Erst mit Hilfe von CAD/CAM-Verfahren wurde es möglich, die entsprechenden Kronen- und Brückengerüste aus Keramiken in der erforderlichen Präzision herzustellen. In Kombination mit konventionellen oder adhäsiven Befestigungstechniken werden damit vollkeramische Restaurationen klinisch realisierbar. Allerdings beschränkt sich der routinemäßige Einsatz derzeit noch auf kleinere Einheiten. Die Arbeitsgruppe um Dr. Reich befasst sich mit Fragen der Herstellung und der klinischen Bewährung unterschiedlicher vollkeramischer Systeme. In begleitenden klinischen Studien werden die Möglichkeiten bei unterschiedlichen Präparationsformen, Befestigungstechniken und Herstellungsverfahren untersucht. Einen Schwerpunkt bildet die klinische Evaluation des CAD/CAM Systems CEREC®. In diesem Zusammenhang werden die klinischen Möglichkeiten einer zahnhartsubstanzschonenden und biokompatiblen Versorgung mit maschinenbearbeitbaren Keramiken unter Ausnutzung der Adhäsivtechnologie (Klebung) untersucht. Ein weiteres Teilgebiet befasst sich mit der Frage zahnsubstanzschonender Präparationsmöglichkeiten. Da bislang die unvermeidliche Stufenpräparation für Vollkeramikkronen die Vitalität der Zähne gefährdete, wird untersucht, mit welchen Materialien zahnhartsubstanzschonendere Präparationsarten umsetzbar sind, ohne dass negative Auswirkungen auf die Langzeiterfolge der Behandlung resultieren. Leiter der Arbeitsgruppe: **Dr. S. Reich.**

Tooth-colored restorations. Clinical and material sciences on all-ceramic systems and CAD/CAM techniques

Patients are increasingly sceptical of cast metal restorations. This scepticism is mainly media generated. As a consequence, the application of all ceramic restorations becomes more important. So called high performance ceramic systems replace cast metal frameworks and imitate the natural colour of a tooth. Very esthetic reconstructions can be achieved. However the fabrication process and the clinical application in the oral environment are challenges for these systems. Only by means of CAD/CAM techniques precisely fitting crown and bridge frameworks can be fabricated. In combination with conventional or adhesive luting techniques full ceramic restorations become realizable. Routinely these restorations are limited to small span FPDs. The research group evaluates the fabrication process and clinical performance of different all ceramic systems. Different modes of preparation, luting and fabrication techniques are studied. A main focus is the clinical evaluation of the CAD/CAM system CEREC®. The preservation of sound tooth structures and biocompatibility is primary aim. Since most all ceramic systems require a bevel or extended chamfer preparation vitality of the teeth is jeopardized in some cases. Various preparation modes and their long-term success are therefore of special interest. Principal Investigator: **Dr. S. Reich.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

A Shortall, University of Birmingham, Großbritannien

D Estafan, New York University, USA

Finanzierung / Funding

3M ESPE AG, Klinische Studie LAVA, CAD/CAM-Studie
SM: 2003: 57.950 €

SIRONA Dental Systems, Cerec 3D
SM: 2002: 22.000 € 2003: 5198 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Reich S, Hornberger H (2002) The effect of multicolored machinable ceramics on the esthetics of all-ceramic crowns. J Prosthet Dent 88: 44-49

Estafan D, Dussetschleger F, Agosta C, Reich S (2003) Scanning electron microscope evaluation of Cerec II and Cerec III inlays. General Dentistry 51: 450-454

4. Vergleichende klinische Studie zur Wirksamkeit alternativer Therapieverfahren (Akupunktur, Hypnose) in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Von Patientenseite besteht eine stetig steigende Nachfrage nach sog. „alternativen" Heilverfahren. Dies auch als „Erfahrungsmedizin" bezeichneten Methoden wurden jedoch bislang nur unzureichend nach wissenschaftlichen Kriterien evaluiert, so dass nur eine sehr begrenzte Anzahl von Daten zu ihrer Wirksamkeit zur Verfügung steht. Derzeit werden mehrere vergleichende Studien zur klinischen Wirksamkeit des Einsatzes medizinischer Hypnose und Akupunktur in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Kooperation mit der Poliklinik für Neurologie sowie der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Durch entsprechendes Monitoring wie z.B. simultane EEG-Ableitung werden objektive Stressparameter während zahnärztlicher Eingriffe erfasst, die eine Aussage über die klinische Wirksamkeit von Akupunktur und Hypnose erlauben. In Teilprojekten des gesamten Forschungsvorhabens werden weitere Vefahren wie z.B. die Anwendung visueller Ablenkung und progressiver Entspannung evaluiert. Leiter der Arbeitsgruppe: **Dr. S. Eitner.**

Comparative clinical study on alternative treatment methods (acupuncture, hypnosis) in dentistry

Patients requests for so called „alternative treatment methods" are ever increasing. However, there is very little sound research available at the moment. No statistical data can be found on the effectiveness of such methods. Currently several comparative studies are conducted on the virtue of hypnosis and acupuncture in dentistry in cooperation with the departments of neurology and oral and maxillofacial surgery. Appropriate monitoring (eg. electroencephalogram) of objective stress parameters during treatment allow statements on the clinical effectivness of such measures. In subprojects other procedures such as visual distraction and progressive relaxation are also investigated. Principal Investigator: **Dr. S. Eitner.**

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds, FKZ: 02.06.11.1
Laufzeit: 2003 - 2004
PM/SM: 2003: 13.000 €

5. Orale Biologie

Im Gegensatz zum früheren mechanistischen Bild der Zahnmedizin stehen mittlerweile biologische Zusammenhänge im Vordergrund. Die biologischen Auswirkungen sowie die biologische Bewährung von zahnmedizinischen Werkstoffen unter den besonderen Bedingungen der Mundhöhle sind vielfach noch unbekannt. Daneben kann ein Zusammenhang zahlreicher Krankheitsbilder unseres Fachgebietes mit zahnärztlichen Maßnahmen derzeit bestenfalls vermutet werden. Eine aktuelle Studie beschäftig sich mit den Ursachen des Krankheitsbildes der Dysgeusie, über das bislang kaum Untersuchungen vorliegen. Im laufenden 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. In einer weiteren randomisierten klinischen Doppelblindstudie (RCT) wird die Wirksamkeit der Zinkgabe bei Patienten mit dem Syndrom der idiopathischen Dysgeusie untersucht. Im Zusammenhang mit oralbiologischen Fragestellungen ist die Freisetzung von Metallionen aus zahnärztlichen Werkstoffen als Ursache biologischer Nebenwirkungen von Interesse. Zu dieser Fragestelltung wird in einer prospektiven klinischen Studie die Aufnahme und Ausscheidung von Metallionen bei erstmaliger Exposition mit metallischen Werkstoffen in der Mundhöhle untersucht. Leiter der Arbeitsgruppe: **Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Heckmann.**

Oral Biology

Unlike the mechanistic image of dentistry in the past, biologic aspects have become more important recently. Biologic effects and biocompatibility of dental materials in the oral cavity are unexplored in many instances. It is assumed that various disease patterns might be related to dentistry. A current investigation evaluates the reasons for dysgeusia. Parameters such as gustatory and olfactory sensitivity, Beck´s depression index and blood samples of patients with dysgeusia and healthy control groups are anaylzed. There are no publication available on the topic. A prospective randomized double-blind study evaluates the effectiveness of zinc for patients with ideopathic dysgeusia.
Another question is the release of ions from cast metal restorations in the oral cavity and possible systemic adverse effects. A prospective clinical study investigates the absorption and elimination of metal ions in patients receiving cast restorations for the first time. Principal investigator: **Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Heckmann.**

Internationale Kooperationen / International Collaborations

P. Hujoel, Department of Dental Public Health Sciences, University of Washington, Seattle, USA

Finanzierung / Funding

Cendres Métaux
PM: 2003: 19.007 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Über die aufgeführten Publikationen hinaus hat die Klinik noch zahlreiche Abstracts und Poster veröffentlicht. Darüber hinaus wurden zahlreiche Publikationen in begutachteten Zeitschriften veröffentlicht, die jedoch nicht gelistet bzw. nicht mit Ipact-Faktor versehen sind.

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2002: 3.331 € 2003: 39.328 €

Andere Drittmittel

2002: 111.1701 € 2003: 20.198 €

Habilitationen

Dr. med. dent. Thomas Morneburg, „Die Auswirkung unterschiedlicher Methoden der Gelenkachsbestimmung auf die okklusalen Fehler bei Anfertigung von Zahnersatz und auf die Diagnose von craniomandibulären Dysfunktionen" (2002)

Dissertationen / Doctorate theses

Bär T. Passung von subgingival endenden Kronen. Toleranzgrenzen und Auswirkung auf das marginale Parodontium. 2002

Habiger, S. Die Wirksamkeit von Zink-Gabe bei Dysgeusie – eine randomisierte kontrollierte Doppelblind-Studie (RCT). 2003

Schultz A. Zur Aktivitätscharakteristik und Bisskraftentfaltung bei isometrischen und dynamischen Kontraktionszyklen der Kaumuskulatur. 2003

Weisze, Y. Lokale Gewebeverträglichkeit der Kunststoffverblendmaterialien. Artglass und Targis im Vergleich, eine in vivo-Untersuchung. 2003

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

Prof. Dr. M. Wichmann
Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde, 2002
Mitglied im Direktorium der „Akademie Praxis und Wissenschaften" der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, 2002/2003
Beirat des Bayerischen Landesverbandes Implantologie, 2002/2003

OA Dr. S. Eitner
Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Hypnose, 2003

Frau Dr. Ingrid Staehle
Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft für Psychosomatik in der Zahnheilkunde innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, 2002

Poliklinik für Kieferorthopädie
Lehrstuhl für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie

Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics
Chair of Orthodontics

Glückstraße 11, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33643
Fax: ++49 (0)9131 / 85-32055

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. dent. 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	Telefon
Hirschfelder, Ursula *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. dent.	ursula.hirschfelder@kfo.imed.uni-erlangen.de	-33643
Hertrich, Klaus	Dr. med. dent.	klaus.hertrich@kfo.imed.uni-erlangen.de	-36779

Forschungsschwerpunkte

- Dreidimensionale morphometrische Analyse komplexer kraniofazialer Fehlbildungen unter Einsatz moderner bildgebender Untersuchungsverfahren (Computertomographie, lichtoptische Verfahren, Sonographie)
- Dreidimensionale lichtoptische Erfassung von Kiefermodellen im Wachstumsverlauf: Entwicklung neuer Methoden der Verarbeitung und Vermessung von 3D-Datensätzen
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalten: Kraniofaziale Morphologie, Morphologie der Spalte, Zahnbildungsstörungen, wachstumsabhängige Veränderungen nach Osteoplastik
- Evaluierung morpho-funktioneller Zusammenhänge im Kiefer-Gesichtsbereich
- Materialwissenschaftliche Untersuchungen: Haftfestigkeit von Multibracket-Systemen und Keramikbrackets, Korrosionsuntersuchungen, elektronenmikroskopische Untersuchungen
- Elektronenmikroskopische Beurteilung der Oberflächenmorphologie von Zähnen nach Bracketentfernung
- Prospektive und retrospektive qualitätsorientierte Evaluierung kieferorthopädischer Therapiekonzepte: Ergebnisevaluation des eingeführten Qualitätsmanagementsystems.
- Evaluierung psychosomatischer Zusammenhänge in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
- Ergebnisbewertung interdisziplinärer Therapiekonzepte
- Distraktionsosteogenese
- Untersuchung morpho-funktioneller Zusammenhänge zwischen Wirbelsäulenfehlbildungen und Muskelerkrankungen und dem Aufbau des Gesichtsschädels

Research Focus

- 3D-Evaluation of craniofacial abnormalities using modern imaging techniques (CT, ultrasound examinations, light optical scanning methods)
- 3D-Evaluation of plaster casts using light optical scanning methods
- Scientific studies on clefts of the lip, alveolar and palate: Craniofacial morphology, dysmorphology of the cleft area, disturbances of the dentition, secondary osteoplasty: growth dependend anatomically changes
- Scientific studies on correlation between form and function within the craniofacial complex of morpho-functional coherence
- Scientific examinations on orthodontic adhesive materials: Adhesive resin strength bond
- Scanning electron microscopy assisted evaluation of teeth surfaces after the removal of brackets, examinations on orthodontic material corrosion
- Evaluation of psychosomatic questions in dentistry
- Development of the certificated QM-System: Quality based evaluation of orthodontic treatment concepts
- Result evaluation of interdisciplinary therapy concepts
- Distractionosteogenesis
- Investigation of morpho-functional relationships between spinal column deviations or and deformities of the facial skeleton

1. Dreidimensionale morphometrische Beurteilung komplexer kraniofazialer Fehlbildungen (Computertomographie, Sonographie, lichtoptische Untersuchungsverfahren)

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Schwerpunkte werden kraniofaziale Fehlbildungen (Syndrome mit Beteiligung kraniofazialer Strukturen, kraniofaziale Asymmetrien unterschiedlicher Ätiopathogenese, Laterognathien und Asymmetrien der Kiefergelenke) mit Hilfe moderner bildgebender Untersuchungsverfahren differenzialdiagnostisch typisiert und räumlich-metrisch sowie volumetrisch analysiert. Dabei kommen neue Analysemethoden zur Anwendung. Unter Einsatz einer neuen CT-Auswertungssoftware (Voxim®) werden CT-Daten metrisch bewertet und computergestützt statistisch aufgearbeitet. Durch die Möglichkeit der CT basierten dreidimensionale Messungen ergeben sich neue Erkenntnisse über räumliche Abweichungen und Diskrepanzen der Gesichts- und Kieferanatomie bei fazialen und kraniofazialen Fehlbildungen sowie der mikromorphologischen Strukturbeschaffenheit. Ergänzt wird die morphometrische Evaluierung des Gesichtsskeletts durch Anwendung der VRT-Technik (Volume Rendering Technik) mit Hilfe des Inspace-Programms zur Darstellung und metrischen Analyse der Kaumuskulatur in Korrelation zu skelettalen Abweichungen. Dabei wird besonderer Wert auf die korrelative Betrachtung morphofunktioneller Zusammenhänge gelegt. Verschiedene Themen dieses schwerpunktmäßigen Forschungsbereiches werden derzeit im Rahmen verschiedener Promotionsverfahren erarbeitet.
Im Rahmen dieses Themenkomplexes werden verschiedene Möglichkeiten der Datenanalyse geprüft.

3D 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 by applicating modern imaging procedures in cranifacial diagnostics. 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 metrical possibilities 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) and the "Inspace Software program" in order to assess muscular and skeletal parameters correlatively on the basis of CT data records.
Different subjects of this topic research area will be evaluated by in actual thesis works using the Voxim® software program.

Finanzierung / Funding

Fa. Siemens AG „Medical Solutions, Computed Tomography", Forchheim
Investitionsneutrale Bereitstellung neuester CT-Geräte und regelmäßiger Untersuchungsmöglichkeiten

Fa. IVS-Solution, Chemnitz

2. Dreidimensionale lichtoptische Vermessung von Kiefermodellen im Wachstumsverlauf mittels des Streifenprojektionsmesssytems

Mit Hilfe lichtoptischer Methoden werden zunächst die Oberflächen von Kiefermodelle von Patienten mit LKG-Spalten mit Hilfe eines optischen Sensors unter Beleuchtung des Messobjektes mit einem Streifenmuster vollständig gescannt und die Oberflächen berechnet. Die Datensätze werden nachfolgend unter Verwendung einer speziellen Auswertungssoftware (Voxim®, Fa. IVS Solution, Chemnitz) durch definierte 3D-Strecken- und Winkelmessungen sowie volumetrisch vermessen. Mit Hilfe dieser Methodik werden wachstums- und therapiebedingte Veränderungen dreidimensional mit hoher Präzision ermittelt (Auflösung: 175µm, Messfehler: 30µm). Ziel dieses wissenschaftlichen Projektes ist es auch, eine praxisnahe Methodik zur computergestützten 3D-Evaluierung von Kiefermodellen für verschiedene Altersgruppen zu entwickeln und zu etablieren und damit verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen zu untersuchen.

3D Evaluation of orthodontic casts using the "Fringe Projection System"

Initially the optical scanning method of diagnostic study models will be applied in cases of CLP patients by applicating an optical sensor based on coded illumination. The surface shape of the object is calculated according to the displacement of the fringes. After data acquisition well definied 3D measurements are carried out (3D distances, angles and volumes of anatomical areas) by using the Voxim® software program (Fa. IVS Solution, Chemnitz) in order to analyse changes of the study casts threedimensionally by means of high accuracy (resolution: 175 µm, measurement error: 30µm). It is also the aim of this scientific project to develop and to establish realistic computer-aided 3D method for evaluating diagnostic orthodontic casts.

Finanzierung / Funding

ELAN-Fonds, „Lichtoptische Untersuchung von Kiefermodellen mit dem Streifenprojektionssystem"
PM/SM: 2003: 20.000 €

3. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Im Rahmen laufender wissenschaftlicher Projekte wird die Gesichtsschädelentwicklung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten nach sekundärer Osteoplastik im Rahmen einer Langzeitstudie bewertet. Ein weiteres Projekt befasst sich mit der messtechnischen Erfassung der Pneumatisation des Felsenbeines und des Prozessus Mastoideus anhand von CT Datensätzen in Relation zu dem Hörvermögen der betroffenen Patienten. Ferner wird das Ergebnis der räumlichen Wachstumssteuerung im Rahmen der kieferorthopädischen Primärtherapie bei Säuglingen mit LKG-Spalten nach lichtoptischen Scannvorgang der Kiefermodelle anhand dreidimensionaler Messstrecken, Winkelmessungen und definierter Volumina der Kiefersegmente wissenschaftlich evaluiert (genaue Projektbeschreibung: siehe 2.). Auf der Basis von CT-Datensätzen und der neuen Auswertungssoftware (Voxim®) wird die Morphologie der Spaltumgebung dreidimensional morphometrisch untersucht.
Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Beschreibung der Kronenmorphologie spaltnaher mittlerer Schneidezähne nach Abtastung der vestibulären und palatinalen Oberfläche mittels Laserscan.

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 Prozessus mastoideus on the basis of computertomographic data in relation to the faculty of Phoniatrics 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 in babies with cleft lip palates using optical scanning method by the ""Fringe Projection System" of study casts and subsequent measurements of well defined 3D distances, angles and volumes of the jaws (detailed description of the project, see 2.).
In a further project the dimension of the bony cleft defect will be analysed metrically on the basis of CT data acquisition with the Voxim® software program.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Strobel-Schwarthoff K, Hirschfelder U (2002) Kieferorthopädische Versorgung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – Teil 1 – Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei Säuglingen. Pädiat Prax 62: 655-663

Strobel-Schwarthoff K, Hirschfelder U (2002) Kieferorthopädische Versorgung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – Teil 2 - Primärbehandlung. Pädiat Prax 62: 107-124.

Lehner B, Wiltfang J, Strobel-Schwarthoff K, Benz M, Hirschfelder U, Neukam FW (2003) Influence of early hard palate closure in unilateral and bilateral cleft lip and palate on maxillary transverse growth during the first four years of age. Cleft Palate-Craniofac J 126-130.

Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Schlegel A, Hirschfelder U, Wiltfang J (2003) Analysis of Bone Resorption after secondary Alveolar Cleft Bon Grafts before and after Canine Eruption in Connection with Orthodontic Gap Closure or Prosthodontic Treatment. J Oral Max Surg 61: 1245-1248

4. Evaluierung morpho-funktioneller Zusammenhänge

Im Rahmen eines laufenden Projektes (Promotionsarbeit) werden derzeit funktionelle Abläufe im Kiefer-Gesichtsbereich unter Anwendung der Sonographie, der Elektromyographie und von Bisskraftmessungen in Relation zum skelettalen Aufbau des Gesichtsschädels beurteilt.

Evaluation of morpho-functional relations

In context of a current project functional sequences with the maxillo-facial complex are evaluated by applications of sonographic and electromyography procedures and bite force measurements.

5. Materialwissenschaftliche Untersuchungen

Es sind derzeit wissenschaftliche Projekte initiiert, mit denen die Haftfestigkeit verschiedener Adhäsivmaterialien, sowie die Haftfestigkeit von verschiedenen Metall- und Keramikbrackets getestet werden. Dieses Projekt wird durch die Industrie gefördert. In diesem Rahmen wird auch die Mikrostruktur von Zähnen nach Entfernung von Metall- und 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 tooth surface is examined by using scanning electron microscopy.

Finanzierung / Funding

Fa. 3M Unitek - Inter Unitek GmbH, „In-vitro-Untsersuchung zur Haftfestigkeit von Keramikbrackets (Clarity, EM Unitke) verschiedener lichthärtender Bracketadhäsivsysteme (Komposite und kunststoffmodifizierte Glasionomerzemente) unter Anwendung zweier unterschiedlicher Polymerisationslampen, Ortholux XT und Ortho Light (beide 3M Unitek), sowie selbsthärtender Bracketadhäsivsysteme (Komposite und kunststoffmodifizierte Glasionomerzemente)“
PM/SM: 2002: 60.000 € 2003: 60.000 €

6. 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 evaluation of orthodontic treatment therapy concepts

In the context of the introduced quality management system several studies are executed on the evaluation of orthodontic handling success with application internationally of valid indices.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Hertrich K, Zimmermann A, Hirschfelder U (2003) Evaluation of treatment outcome. Europ J Orthodont 25: 523-524.

7. Distraktionsosteogenese

Im Rahmen eines laufenden Forschungsprojektes werden Langzeitstudien zur Gesichtsschädelentwicklung nach Mittelgesichts- und Unterkieferdistraktionen 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 teleradiographs.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Wiltfang J, Hirschfelder U, Neukam FW, Kessler P (2002) Long-term results of distraction osteogenesis of the maxilla and midface. Brit J Oral Max Surg 40: 473-479

Kessler P, Kloss F, Hirschfelder U, Neukam FW, Wiltfang J (2003) Osteodistraktion im Mittelgesicht. Indikationen, Technik und erste Langzeitergebnisse. Schweiz Monatsschr Zahnmed 113: 677-691

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2003: 20.000 €

Andere Drittmittel

2002: 60.000 € 2003: 60.000 €

Facharztausbildungen

Dr. Iserhardt, Nataly (2002)

Dr. Maier, Erich (2002)

Dr. Kallmeyer, Constanze (2003)

Dr. Körner, Katharina (2003)

Dr. Langer, Astrid (2003)

ZÄ Piechot, Eileen (2003)

Dr. Rösch, Ellen (2003)

Dr. Schulte Michael (2003)

Dissertationen / Doctorate theses

Osburg Susanne, Werkstoffkundliche Untersuchung lasergeschweißter kieferorthopädischer Drahtmaterialien im Vergleich zur Lötung unter besonderer Berücksichtigung der Korrosion. (2002)

Prescher Johannes, Festigkeitsuntersuchungen an gebogenen, geschweißten und gelöteten kieferorthopädischen Drahtmaterialien unter besonderer Berücksichtigung der dynamischen Belastung. (2002)

Forbes Anne-Kathrin, Untersuchungen Die vestibuläre und palatinale Zahnkronenmorphologie mittlerer oberer Schneidezähne bei Spaltpatienten. (2003)

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 Landeszahnärztekammer: Prüfung der Gleichwertigkeit
European Orthodontic Society (EOS)
World Federation of Orthodontic
American Orthodontic Society

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

21.-22.06.02 „Moderne KFO: Qualität und Effizienz" – Vortragender Hr. Dr. Guido Sampermans

14.-15.02.03 „Das MBT-Behandlungssystem" – Vortragender Hr. Dr. Lars Christensen

04.-05.07.03 „Funktionsanalyse in der Kieferorthopädie" – Vortragender Hr. Dr. Klaus Hertrich

06.-08.11.03 „ Angle Klasse III Therapie-Differentialdiagnose und individualisierte Kephalometrie" – Vortragende Hr. Dr. Asbjörn Hasund, Fr. Dr. Karin Habersack

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Somatom Volume Zoom - Gerät steht bei Fa. Siemens in Forchheim, Leihbenutzung

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) – Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie

Interdisciplinary Center of Clinical Research – Inflammation Processes: Genesis, Diagnostics and Therapy

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Joachim R. Kalden
Direktor der Medizinischen Klinik III mit Poliklinik und des Instituts für Klinische Immunologie
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen

Stellvertretender Sprecher / Deputy Speaker
Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein
Vorstand des Instituts für Klinische und Molekulare Virologie
Schlossgarten 4, 91054 Erlangen

Geschäftsführung / Office
Dr. rer. pol. Katrin Faber
Maximiliansplatz 2, 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 wissenschaftlichen Vorleistungen an der Medizinischen Fakultät, und hat sich seinerzeit aus vorhandenen Sonderforschungsbereichen entwickelt. Die vom Bund und dem Land Bayern gemeinsame Finanzierung läuft zum 30.09.2004 aus. Vom Klinikumsvorstand liegt eine Zusage vor, das IZKF auch über den 30.09.2004 aus dem Landeszuschuss für Forschung und Lehre, wenn auch in einem etwas geringeren Rahmen, weiter zu finanzieren. Damit ist für eine zentrale Forschungseinrichtung der Medizinischen Fakultät der Weiterbestand gesichert.
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 der ersten drei Jahre, der Anteil an klinischen Institutionen deutlich erhöht werden konnte. Zusätzlich wurden die Mitglieder der Institutionen der Medizinischen Fakultät für die im Oktober 2004 beginnende Förderperiode aufgefordert, sogenannte Tandemprojekte, Projekte von jeweils einem Mitarbeiter aus einer Klinik sowie einem weiteren aus einem klinischen Institut, einzureichen. Damit soll die Vernetzung zwischen Kliniken und klinisch-theoretischen Instituten weiter verstärkt werden.
Ohne jeden Zweifel hat sich das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung als eine zentrale Forschungseinrichtung der Medizinische Fakultät etablieren können. Dies wird mit dadurch verdeutlicht, dass Wissenschaftler aus klinischen wie auch klinisch-theoretischen Instituten, sich verstärkt um eine Aufnahme mit ihren Forschungsprojekten bemühen. Weiterhin wird bei auslaufenden SFBs das IZKF eine Basis bieten für die Entwicklung neuer Forschungsverbünde.

Die **inhaltliche Schwerpunktsetzung des IZKFs** hat sich bis Ende 2003 nicht wesentlich geändert. Bis zum Auslaufen der diesjährigen Förderungsperiode bestehen folgende Projektbereiche:
A) Mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen
B) Akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems
C) Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen
D) Osteoarthritis

Während der wissenschaftlichen Arbeiten während der ersten und zweiten Förderperiode haben sich thematikorientierte Forschungskooperationen entwickeln können, mit Schwerpunkten im Bereich der Apoptose bei Entzündungsprozessen, der extrazellulären Matrix, der Zelldifferenzierung und Zellmigration und der Osteoarthritis
Zusätzlich hat sich eine akzeptierte Kooperation in der Benutzung von Materialien, Methoden und Auswertungsprogrammen entwickeln lassen.
Die von Beginn an gewünschte und formulierte Flexibilität hinsichtlich der Ausrichtung von Forschungsaktivitäten führt in den kommenden Jahren zu Veränderungen bei den Schwerpunkten. So zeichnen sich für die kommende Förderperiode beginnend am 01. Oktober 2004 aufgrund der eingereichten Projektskizzen drei Projektbereiche ab: Entzündung und Autoimmunität, Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen und Osteoarthritis.
Um möglichst vielen Mitgliedern der Medizinischen Fakultät eine Mitarbeit im IZKF anzubieten, ist die Möglichkeit geschaffen worden, im Rahmen eines Quereinstiegs ein Forschungsprojekt im Umlaufverfahren von dem wissenschaftlichen Beirat begutachten zu lassen und bei positiver Begutachtung in die Finanzierung durch das IZKF einzubringen.

Eines der Hauptanliegen des IZKF´s bleibt die **Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses**. So konnten zum 01.01.1999 zwei Nachwuchsgruppen nach entsprechender Begutachtung unter Einbeziehung der Mitglieder des wissen-

schaftlichen Beirates etabliert werden. Nachwuchsgruppe1: Chemokine und Chemokinrerezeptoren bei Infektionserkrankungen, Leitung: Priv.-Doz. Dr. Heinrich Körner. Nachwuchsgruppe 2: Zelluläre Interaktion mit Basalmembran bei Entzündungsprozessen, Leitung: Frau Priv.-Doz. 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 lag. Diese Studien wurden am Modell der experimentellen Infektion der Maus mit den Parasiten L. major, der experimentellen Leishmaniose durchgeführt. Im Zentrum des Studiums der 2. Arbeitsgruppe standen die Rolle unterschiedlicher Isoformen von Laminin in der Entwicklung der extrazellulären Matrix sowie die Bedeutung von Lamininen bei Entzündungsprozessen. Aufgrund ihrer auch international anerkannten Arbeit hat Frau Priv.-Doz. Dr. Lydia Sorokin zwischenzeitlich einen Ruf auf einen Lehrstuhl für Bindegewebsforschung an die Universität Lund/ Schweden erhalten und angenommen. Herr Priv.-Doz. Dr. Heiner Körner hat zum 01.01.2004 einen Ruf an die Universität Townsville/ Australien angenommen.
Zwischenzeitlich konnten zwei neue Nachwuchsgruppen etabliert werden. Einmal zur Thematik „Die Rolle von NF-kappaB bei der Pathogenese entzündlicher Erkrankungen" (Nachwuchsgruppe 2, Dr. Reinhard Voll) und zum anderen zur Thematik „Sauerstoffabhängige Genregulation" (Nachwuchsgruppe 3, Priv.-Doz. Dr. Michael Wiesener).
Neben der Etablierung der Nachwuchsgruppen stehen 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.
Eine eingerichtete Strategiekommission bestehend aus jungen Wissenschaftlern aus dem Zentrum hat sich vorzüglich bewährt, so wurde neben einer ständigen Beratung des Forschungskollegiums von Seiten der Strategiekommission hinsichtlich von Forschungsschwerpunkten ein Doktorandenprogramm, ähnlich dem Graduiertenkolleg der DGF, entwickelt. Ziel dieses Programmes ist es, die Interaktion junger Wissenschaftler zwischen den einzelnen Teilprojekten im IZKF weiter zu verstärken. Um dies zu erreichen findet bereits einmal jährlich ein vom IZKF organisiertes Doktorantenseminar statt, zu dem Doktoranten aus allen wissenschaftlichen Verbünden der Medizinischen Fakultät eingeladen werden. Die zentrumsfördernden Mechanismen werden abgerundet durch die Etablierung eines Visiting Professor-Programms, sowie durch die Planung eines alle zwei 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 Borrelienarthritis 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 Pilzerkrankungen.
Schwerpunkt B „Akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems" fokusiert 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 Peptidvakzinierung 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.

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung hat sich in der Forschungslandschaft der Medizinischen Fakultät fest als eine zentrale Institution etabliert. Auch nach dem Auslaufen der Bundesfinanzierung wird das IZKF aus der Landesbezuschussung, wenn auch in geringerem Rahmen, weiter finanziert werden. Mit der Thematik des IZKFs hat sich die Medizinische Fakultät über die vergangenen Jahre hinweg ein national und auch international anerkanntes Forschungsprofil im Bereich der Entzündungsforschung etablieren können. Nur wenige andere Fakultäten wie Münster, Berlin und Würzburg haben einen vergleichbaren Forschungsfokus im Bereich der Entzündungsforschung.

The topic of the Interdisciplinary Center for Clinical research is: **Genesis, Diagnostics and Therapy of Chronic Inflammatory Diseases.** This topic has been developed out of previously ongoing research activities at the Medical Faculty.
The central foci of research activities are
A) Microbial agents and inflammatory diseases
B) Acute and chronic inflammation processes of the vascular system
C) Research related to the development of new therapeutic principles for inflammatory diseases
D) Osteoarthritis

Without any doubt, the IZKF has been developed into a central institution for fostering and developing clinical research at the Medical Faculty. Furthermore, the successful research activities over the past years, have majorly contributed to develop one specific research profile in the area of acute and chronic inflammatory diseases including autoimmune diseases.
With the establishment of the IZKF, for the first time an internal evaluation of scientific projects was introduced and fully accepted by the members of the Faculty. With the continuing assistance of the center, an increasing number of university hospitals have been included into the research program of the IZKF. For the upcoming fourth evaluation of the center, applicants have been asked to submit combined research applications, which means that one applicant should come from a university hospital and a second coming from a medical theoretical institution. By fostering this dual application for participation in the research program of the IZKF, it is hoped that the interaction between clinicians and basic scientists will even be further developed and fostered in the future.

Special interest has always been focused on the support and development of young scientists. In this respect, the center has successfully established two junior research grants which started in January 1999. The acceptance and achievements of both junior research groups is mirrowed by the fact that Priv.-Doz. Dr. Lydia Sorokin has been appointed as a full-term professor at the Lund University and Priv.-Doz. Dr. Heiner Körner as an assistant-professor at the University of Twonsville in Australia.
The center is been lucky to appoint two very competent successors for both, Priv.-Doz. Dr. Lydia Sorokin and Priv.-Doz. Dr. Heiner Körner. The topic of the new junior research groups have been changed which is in accordance with the wanted flexibility of research foci in the center. The topics of the two junior research groups and the names of the leaders are as follows: Junior Research Group 2: Dr. Reinhard Voll and Junior Research Group 3: Priv.-Doz. Dr. Michael Wiesener.
Beside the establishment of the junior research groups, further mechanisms are offered by the center to enable clinicians to rotate for a certain period of time into the laboratory to follow up their research projects. This exchange program has been very well accepted by the project leaders of the IZKF.
Furthermore, a Visiting-Professor-Program has been established which gives the members of the IZKF the possibility to invite collegues to a certain topic to Erlangen. The visit in Erlangen includes not only to discussing science with a member of the IZKF who invited the respective person but several lectures and discussions with different groups within the IZKF.
An annual seminar for MD and PhD students participating in all the different research programs at the Medical Faculty has been organized. The experience from previous years is exciting.

Finanzierung / Funding

BMBF, IZKF, „Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie"
FKZ: 01 KS 9601/1
Laufzeit 10/ 1996 – 9/ 2000
PM/SM: gesamt: 7.165.897 €
FKZ: 01 KS 0002
Laufzeit 10/ 2000 – 9/ 2004
PM/SM: gesamt: 4.385.440 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Brakebusch C, Fillatreau S, Potocnik AJ, Bungartz G, Wilhelm P, Svensson, Kearney P, Körner H., Gray D, R. Fässler (2002) Beta-1 Integrin Is Not Essential for Hematopoiesis but Is Necessary for the T Cell-Dependent IgM Antibody Response. Immunity 16: 465-477

Cheminay C, Schoen M, Hensel M, Wandersee-Steinhäuser A, Ritter U, Körner H, Röllinghoff M, Hein J (2002) Migration of Salmonella typhimurium-harboring bone marrow-derived dendritic cells towards the chemokines CCL19 and CCL21. Microbial Pathogen 32: 207-218

Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Küchle M, Sorokin L, Breiteneder-Geleff S, Alitalo K, Jackson D (2002) Lymphatic vessels in vascularized human corneas: immunohistochemical investigation using LYVE-1 and podoplanin. Invest. Ophthalmol Vis Sci 43: 2127-2132

Kutlesa S, Siler U, Speiser A, Wessels JT, Virtanen I, Rouselle P, Sorokin L, Müller C, Klein G (2002) Developmentally-regulated interactions of human thymocytes with different laminin isoforms. Immunology 105: 407-418

Petäjäniemi N, Korhonen M, Kortesmaa J, Tryggvason K, Sekiguchi K, Fujiwara H, Sorokin L, Thornell L-E, Wondimu Z, Assefa D, Patarroyo M, Virtanen I (2002) Localization of laminin α4-chain in developing and adult human tissues. J Histochem Cytochem 50: 1-18

Ritter U, Körner H (2002) Divergent expression of inflammatory dermal chemokines in cutaneous leishmaniasis. Parasit Immunol 24: 295-301

Sobek V, Balkow S, Körner H, Simon MM (2002) Antigen-induced cell death of T effector cells in vitro proceeds via the Fas pathway, requires endogenous interferon- and is independent of perforin and granzymes. Eur J Immunol 32: 2490-2499

Thyboll J, Kortesmaa J, Cao R, Soininen R, Wang L, Iivanainen A, Sorokin L, Risling M, Cao Y, Tryggvason K (2002). Absence of the laminin A4 chain disturbs deposition of type IV collagen and nidogen into basement membranes leading to defects in angiogenesis. Mol Cell Biol 22: 1194-1202

von der Mark H, Williams I, Wendler O, Sorokin L, von der Mark K, Pöschl ME (2002) Alternative splice variants of $\alpha7\beta1$ integrin selectively recognize different laminin isoforms. J Biol Chem 277: 6012-6016

Wilhelm P, Riminton DS, Ritter U, Lemckert FA, Scheidig C, Hoek R, Sedgwick J D, Körner H (2002) Membrane lymphotoxin contributes to anti-leishmanial immunity by controlling structural integrity of lymphoid organs. Eur J Immunol 32: 1993-2003

Bolcato-Bellemin A-L, Lefebvre O, Arnold C, Sorokin L, Miner J, Kedinger M, Simon-Assmann P (2003) Laminin a5 chain is required for intestinal smooth muscle development. Dev Biol 260: 376-390

Kadoya K, Mochizuki M, Nomizu M, Sorokin L, Yamashina S (2003) Role of laminin-alpha5 cahin LG4 module in epithelial branching morphogenesis. Dev Biol 263: 153-164

Meissner A, Zilles O, Jozefowski K, Ritter U, Hallmann R, Körner H (2003) CC-chemokine 20 partially controls adhesion of naïve B cells to activated endothelial cells under shear stress. Blood 102: 2724-2727

Ritter U, Meißner A, Ott J, Körner H (2003) Analysis of the maturation process of dendritic cells deficient for TNF- and Lymphotoxin-alpha reveals an essential role for TNF. J Leukoc Biol 74: 216-222

Schlüter D, Kwok L-Y, Lütjen S, Soltek S, Hoffmann S, Körner H, Deckert M (2003) Both lymphotoxin-α and TNF are crucial for control of Toxoplasma gondii in the central nervous system. J Immunol 170: 6172-6182

Emil-Fischer-Zentrum

Emil-Fischer-Center

In den Zeiten anspruchsvollerer Techniken und zugleich zunehmender Mittelverknappung wächst die Bereitschaft, Synergien freizusetzen, um dadurch ökonomischer forschen zu können. Durch den Neubau des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie als Anbau an das bestehende Institut für Biochemie ergab sich ein Institutskomplex, der neben den genannten Institutionen auch das Institut für Angewandte Chemie (Pharmazeutische Chemie, Lebensmittelchemie) beinhaltet. Zusätzlich zeigte sich, dass Forschungsschwerpunkte aller drei Institute auf dem Gebiet der Neurowissenschaften, im Speziellen der Neurochemie, Neuropharmakologie und Neuropharmazie bestehen. Angeregt durch die Interdisziplinarität von Emil Fischer, der in den 80er Jahren des 19. Jahrhunderts in Erlangen in enger Zusammenarbeit mit Fachvertretern der Medizin die Grundlagen der modernen Biochemie und der pharmazeutischen Arzneimittelsynthese schuf, beschlossen die Direktoren der drei Institute, das Emil-Fischer-Zentrum zu gründen. Es dient als Basis für gemeinsame Forschungsprojekte (zurzeit insbesondere auf dem Gebiet der Dopaminrezeptoren und der Neurodegeneration), gemeinsame Lehrveranstaltungen (Biochemie und Pharmakologie sind an der curricularen Lehre der Pharmazeutenausbildung beteiligt) und Fortbildungsveranstaltungen. Dafür eignet sich die großzügige Kurs- und Hörsaalstruktur des Institutes für Biochemie. Die Ausbildung im Studiengang Molekulare Medizin schafft hier erste Synergien. Sie sollen im Rahmen weiterer Aktivitäten (angedacht ist der seit langem geplante Sonderforschungsbereich molekulare Neurobiologie) und in einem dazugehörigen Graduiertenkollegs fortgesetzt werden. Dieses gilt auch für den Wunsch, einen Elitestudiengang mit dem Schwerpunkt „Arzneimittelwissenschaften" zu entwickeln. Behindert werden diese erfolgversprechenden Aktivitäten durch die Überlastprobleme vorklinischer Lehrstühle und der Lehrstühle der Pharmazie und der Pharmakologie. Die erbetene Einrichtung einer Professur „Klinische Pharmazie", von der AO für Apotheker vorgeschrieben, könnte die Vernetzung im Emil-Fischer-Zentrum weiter vorantragen.

The development of ever more expensive and more refined technologies together with an increased competition on available funds puts continuous pressure on researchers to share resources and to intensify collaborations - for both scientific and economical reasons. The new building of the Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology as an annex to the Institute of Biochemistry has created a building which also includes the Institute of Pharmaceutical Chemistry and Food Chemistry. It turned out that major areas of interest of all institutions center around Neurosciences, in particular neurochemistry, neuropharmacology and neuropharmacy. This was reason enough to establish a center devoted to biochemical, pharmaceutical and pharmacological research which was named Emil Fischer Center to honor the Nobel laureate and Professor of Chemistry at Erlangen in the 19th century. During his short stay at Erlangen he discovered phenylhydrazine, a compound allowing for the synthesis of organic molecules with a N(nitrogen)-containing ring system.
At the same time he engaged in the development of the basis of modern biochemistry. Moreover, the first synthetic drug, antipyrine, was synthesized in Erlangen using phenylhydrazine by one of his doctoral students and further developed together with the pharmacologist W. Filehne. Presently the Institutes of the Emil-Fischer-Center aim at a similar interdisciplinary activities. They offer joint courses for Pharmacy students and within the new curriculum of Molecular Medicine. Moreover, larger research units are planned as well as new elite courses circled around drug research. These promising conjoint activities are seriously threatened by the oversized teaching obligations of all three Institutions which is further enlarged by the new curricula on Molecular Medicine as well as additional demands for teaching Clinical Pharmacy to Pharmacy students.

Nikolaus-Fiebiger Zentrum für Molekulare Medizin (NFZ)

Nikolaus-Fiebiger Center of Molecular Medicine

Lehrstühle, Extraordinariate und Forschergruppen / Chairs, Divisions and Research Groups

Prof. Dr. Klaus von der Mark, Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I - Bindegewebsforschung
Prof. Dr. Jürgen Behrens, Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II – Molekulare Tumorforschung
Prof. Dr. Hans-Martin Jäck, Abteilung für Molekulare Immunologie / Medizinische Klinik III
Prof. Dr. Thomas Winkler, Extraordinariat Genetik / Naturwissenschaftl. Fakultät II
Prof. Dr. Harald Burkhardt, AG Harald Burkhardt / Medizinische Klinik III
IZKF Nachwuchsgruppe I, Dr. Heiner Körner
IZKF Nachwuchsgruppe II, Dr. Lydia Sorokin (bis Oktober 2002), Dr. Reinhard Voll, Medizinische Klinik III (ab November 2003)
Nachwuchsgruppe SFB 466, Dr. Stefann Pöhlmann, Institut für Klinische und Molekulare Virologie
Klinische Projektgruppe II, Priv.-Doz. Dr. Christoph Herold, Medizinische Klinik I
Klinische Projektgruppe III, Priv.-Doz. Dr. Hendrik Schulze-Koops, Medizinische Klinik III
Klinische Projektgruppen Nationales Genom-Forschungs-Netz (NGFN),
Dr. Wolfgang Brückl, Medizinische Klinik I sowie Dr. Franz Rödel, Klinik für Strahlentherapie

Das Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin ist eine Forschungseinrichtung der medizinischen Fakultät. Gegenwärtig beherbergt das Zentrum die beiden Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II der medizinischen Fakultät mit den Schwerpunkten Bindegewebsforschung bzw. Molekulare Tumorforschung, eine unabhängige Abteilung für Molekulare Immunologie als Teil der Medizinischen Klinik III, das Extraordinariat für Genetik aus der Naturwissenschaftlichen Fakultät, sowie zwei Nachwuchsgruppen des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) der medizinischen Fakultät. Darüberhinaus ist eine Nachwuchsgruppe des Sonderforschungsbereichs 466 am Zentrum vertreten.
Das Ziel des NFZ ist die Stärkung der biomedizinischen Forschung durch Förderung von Kooperationen zwischen Grundlagen- und klinischen Forschern. Ein wesentliches Instrument dazu ist das Angebot an junge klinische Forscher ihre Arbeit im Rahmen der Infrastrukture eines modernen Forschungszentrums durchzuführen. Aus diesem Gund wird klinischen Projektgruppen die Möglichkeit gegeben, sich um Laborflächen am Nikolaus-Fiebiger-Zentrum zur Durchführung von zeitlich befristeten, Drittmittel-geförderten Projekten zu bewerben.
Schwerpunkte der Forschung am Zentrum sind zellbiologische, molekularbiologische und tierexperimentelle Untersuchungen zu Entzündungs- und Infektionsprozessen, immunologischen Fragestellungen, sowie Mechanismen der Tumorentstehung, - progression und -therapie. Details dazu finden sich in den Forschungsberichten der einzelnen Arbeitsgruppen.
Die wissenschaftliche und administrative Führung des NFZ erfolgt durch ein kollegiales Leitungsgremium bestehend aus den beiden Lehrstuhlinhabern, einem der Extraordinarien, und dem Sprecher des IZKF, welches alle zwei Jahre den geschäftsführenden Direktor bestimmt. Die wissenschaftliche Qualität des Zentrums wird durch einen durch die medizinische Fakultät berufenen externen wissenschaftlichen Beirat begutachtet, der auch Empfehlungen für die Flächenvergabe an klinische Projektgruppen gibt.

The Nikolaus-Fiebiger-Center of Molecular Medicine is a research institution of the Medical Faculty at the Friedrich-Alexander University (FAU) of Erlangen-Nuremberg. The center harbours two chairs of Experimental Medicine I and II (Connective Tissue Research and Molecular Tumor Research, respectively), a division of Molecular Immunology as part of the Department of Internal Medicine III, a division of Genetics which belongs to the Department of Genetics of the Science Faculty, as well as two junior research groups of the Interdisciplinary Clinical Research Center (IZKF) of the Medical Faculty. In addition the center hosts a junior research group of the SFB 466. The intention of the research center is to strengthen biomedical research in the Medical School by stimulating cooperations between basic and clinical researchers and by giving young clinicians the opportunity to carry out competitive biomedical research projects under the infrastructure of a modern research center. Therefore, clinical project groups of the Medical School or the University Hospital are invited to apply for laboratory space to conduct temporary research projects supported by extramural grants.
Research at the center is focussed on inflammation and infection, immunology, and mechanisms of tumor development, progression and therapy using cell and molecular biological methods as well as animal models. Details can be found in the progress reports of the individual groups.
The two full professors (C4) of Experimental Medicine, one associate professor (C3) and the Speaker of the Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF) are members of the Steering Committee that is responsible for the scientific and administrative organization of the Research Center. The Steering Comittee elects a speaker every 2 years. The scientific standard of the Research Center for Molecular Medicine is evaluated by an International Scientific Advisory Board nominated by the Medical Faculty. Furthermore the Advisory Board will evaluate the proposals by young clinicians for research terms.

Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH)

Interdisciplinary Center of Public Health Studies

Sprecher und Mitglied des Vorstands / Speaker and Member of Board
Prof. Dr. med. Bernhard Neundörfer (Med. Fak.)
Direktor der Neurologischen Klinik mit Poliklinik
Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Geschäftsführer / Managing Director
Priv.-Doz. Dr. med. Peter Kolominsky-Rabas (Med. Fak.)
Leiter der Forschungsunit Public Health
Neurologische Klinik mit Poliklinik
Medizinische Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Mitglied des Vorstands / Member of Board
Prof. Dr. Wolf D. Oswald (EWF)
Direktor des Instituts für Psychogerontologie
Erziehungswissenschaftliche Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg
Nägelsbachstraße 25, 91052 Erlangen

Prof. Dr. Oliver Schöffski, MPH (WiSo)
Direktor des Lehrstuhls für Gesundheitsmanagement
Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliche Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg
Lange Gasse 20, 90403 Nürnberg

Prof. Dr. phil. Eckart Liebau (Phil. Fak. I)
Direktor des Lehrstuhls für Pädagogik II
Philosophische Fakultät I der Universität Erlangen-Nürnberg
Bismarckstraße 1, 91054 Erlangen

Das Interdisziplinäre Zentrum für Public Health der Universität Erlangen-Nürnberg ist eine Forschungseinrichtung, in der multidisziplinär und fakultätsübergreifend Erkenntnisse aus der klinischen Forschung, den Wirtschafts-, Sozial- und Gesellschaftswissenschaften sowie dem Management systematisch zusammengeführt werden. Innerhalb des Zentrums arbeiten Forschungsgruppen aus der Medizinischen Fakultät (Med. Fak.), der Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Fakultät (WiSo), der Erziehungswissenschaftlichen Fakultät (EWF) und der Philosophischen Fakultät I (Phil. Fak. I) gemeinsam an gesellschaftlich relevanten Public-Health-Fragestellungen.
Der Schwerpunkt des Zentrums liegt in den Forschungsfeldern: Prävention und Gesundheitsförderung, Versorgungsforschung, Epidemiologie, Gesundheitsmanagement und Gesundheitsökonomie.
Als Querschnittsprojekt des Interdisziplinären Zentrums für Public Health wurde im Berichtszeitraum mit Förderung des BMBF das Projekt „Gesundheitsförderung durch Gesundheitspartner - GePart" durchgeführt. Unter der wissenschaftlichen Federführung des Zentrums wurden in Kooperation mit der Stadt Erlangen zukunftsweisende Konzepte der Gesundheitsförderung für definierte Bevölkerungsgruppen mit Public-Health-Relevanz (ältere Mitbürger und türkische Migranten) erarbeitet.

The Interdisciplinary Centre for Public Health Studies (IZPH) is a multidisciplinary research centre consisting of four different faculties of the University of Erlangen - Nuremberg: Faculty of Medicine (Med. Fak.), Faculty of Economics and Social Sciences (WiSo), Faculty of Education (EWF) and Faculty of Arts (Phil. Fak. I). The primary objective of the Centre is to merge medical as well as social sciences and management in order to advance research in public-health and resolve current health care challenges in western world societies.
The research focus of the Centre is driven by its previous interdisciplinary research in the field of public-health, and takes special interest in studies related to issues of health promotion, preventive medicine, epidemiology, health outcome research and health economics. As one of his joint projects the Interdisciplinary Centre for Public Health Studies performed a study - funded by the BMBF – that evaluated effects and benefits of various health promotion and prevention strategies in elderly and Turkish migrants.

Finanzierung ausgewählter interdisziplinärer Projekte / Funding of Selected Interdisciplinary Projects of the Participating Faculties

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. P. Heuschmann (EWF, Med Fak, Phil Fak I, WiSo)
BMBF, FKZ: 19W1117B, „Gesundheitsförderung durch Gesundheitspartner"
PM: 2002: 90.000 € 2003: 52.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas (Med Fak, WiSo)
BMBF-Kompetenznetz Schlaganfall, FKZ: 0IG0209 „Behandlungskosten des Schlaganfalls in Deutschland"
Laufzeit: 2002 – 2005
PM: 2002: 62.000 € 2003: 62.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. H. J. Kaiser (EWF, Med Fak)
EU, „Life Quality of Senior Citizens in Relation to Mobility Conditions (SiZe)"
Laufzeit: 2002 – 2004
PM: 2003: 49.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. Uter
EU, „European Surveillance System on Contact Allergies – Data centre (ESSCA-DC)"
PM: 2003: 153.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas (Med Fak, EWF)
BMGS, FKZ: 317-123002/17 „Gesundheitsberichterstattung des Bundes Schlaganfall"
Laufzeit: 2000 – 2005
PM: 2002: 97.000 € 2003: 69.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. W. D. Oswald (EWF, Med Fak)
BMGS, „Rehabilitation im Pflegeheim (SimA^P)"
Laufzeit: 2002 – 2004
PM: 2002: 330.000 € 2003: 260.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Dr. S. Petsch
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, FKZ: 3.7/8092, „Bevölkerungsbezogenes Krebsregister für die Region Mittelfranken"
Laufzeit: 2002 – 2005
PM: 2002: 175.500 € 2003: 132.000 €

Projektleiter / Principal Investigators: Prof. Dr. W. Rascher, Dr. P. Lederer (Med Fak, Staatl. Gesundheitsamt)
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, „Frühe Sekundärprävention der Adipositas bei Kindern"
Laufzeit 2003 – 2004
PM: 2003: 50.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas (Med Fak, WiSo)
Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, FKZ: 3.5/8060, „Erlanger Schlaganfall Projekt"
Laufzeit: 2002 – 2004
PM: 2002: 153.000 € 2003: 184.000 €

Projektleiter / Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. P. Kolominsky-Rabas (Med Fak)
Industrie: „Outcome Research"
PM: 2003: 58.000 €

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Michelson G, Patzelt A, Harazny J (2002) Flickering light increases retinal blood flow. Retina 22: 336-43

Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H (2002) Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile and acrylamide – Biomarkers in occupational and environmental medicine. Toxicol Letters 134 (1-3): 65-70

Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Effendy I (2002) The spectrum of allergic contact sensitivity in elderly patients. Dermatology 204: 266-272

Weber A, Weltle D, Lederer P (2002) Zur Problematik krankheitsbedingter Frühpensionierungen von Gymnasiallehrkräften. Versicherungsmedizin 54: 75-83

Bhalla A, Tilling K, Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann P, Megherbi SE, Czlonkowska A, Kobayashi A, Mendel T, Giroud M, Rudd A, Wolfe C (2003) Variation in the management of acute physiological parameters after ischaemic stroke: a European perspective. Eur J Neurology 10: 25-33

Diepgen TL, Fartasch M, Ring J, Scheewe S, Staab D, Szcepanski R, Werfel T, Wahn U, Gieler U (2003) Education programs on atopic eczema. Design and first results of the German Randomized Intervention Multicenter Study. Hautarzt 54: 946-951

Fartasch M, Abeck D, Werfel T, Diepgen T, Schmid-Ott G, Ring J, Gieler U (2003) Current status of the interdisciplinary model project "NeurodermatitisEducation for Children and Adolescents" Hautarzt 51: 299-301

Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelmann M, Buecker-Nott HJ, Rother J, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL; for the German Stroke Registers Group and for the Competence Net Stroke (2003) Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: the German Stroke Registers Study Group. Stroke 34: 1106-1113

Jappe U, Schnuch A, Uter W (2003) Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared to non-atopic individuals: analysis of multicentre surveillance data. Brit J Dermatol 149: 87-93

Jonas JB, Harazny J, Budde WM, Mardin CY, Papastathopoulos KI, Michelson G (2003) Optic disc morphometry correlated with confocal laser scanning Doppler flowmetry measurements in normal-pressure glaucoma. J Glaucoma 12: 260-265

Kolominsky-Rabas PL, Hilz MJ, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2003) Impact of urinary incontinence after stroke: Results from a prospective population-based stroke register. Neurourol Urodynamics 22: 322-327

Lederer P, Weltle D, Weber A (2003) Evaluation der Dienstunfähigkeit bei Beamtinnen und Beamten: Laufbahn und Morbidität. Gesundheitswesen 65: 36-40

Schmidt WP, Berger K, Taeger D, Lay M, Bucker-Nott HJ, Kolominsky-Rabas PL (2003). Influence of institutional factors in neurological, medical and geriatric departments on length of stay in patients with stroke. DMW 128: 979-983

Ward AJ, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL (2003) An investigation of the care needs after acute ischemic stroke: An analysis of the data collected in Erlangen Stroke Project. Value Health 6: 315-325

Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie

Interdisciplinary Center of Gerontology

Am Dienstag, dem 21. Januar 2003, wurde in Erlangen das Interdisziplinäre Zentrum für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg gegründet und durch Beschluss der Hochschulleitung vom 19.02.2003 anerkannt. Diese Gründung entsprang dem Wunsch nach einer Stärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit innerhalb der Universität Erlangen-Nürnberg auf dem Gebiet der Alternsforschung, und damit der Verbesserung der Politikberatung und einer gezielten Vertretung der Anliegen der älteren Menschen in der Öffentlichkeit.
In diesem neu gegründeten Zentrum arbeiten Vertreter folgender Institutionen zusammen: Neurologische Klinik mit Poliklinik der FAU, Forschungsunit Public Health, Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der FAU, Institut für Biomedizin des Alterns der FAU, Institut für Psychogerontologie der FAU, Institut für Sportwissenschaft und Sport der FAU, Sozialwissenschaftliches Forschungszentrum der FAU, Institut für Geschichte und Ethik der Medizin der FAU, Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement der FAU, Waldkrankenhaus St. Marien, Klinik für Geriatrische Rehabilitation, Klinikum am Europakanal, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychotherapeutische Medizin,
Carl-Korth-Institut, Erlangen

Die Ziele des IZG sind
- die **Initiierung** von neuen Forschungsvorhaben mit gerontologischer Relevanz,
- die **Umsetzung** relevanter Forschungsergebnisse in die Praxis und die Öffentlichkeit,
- die **Förderung** der Kooperation mit anderen einschlägigen Organisationen im nationalen und internationalen Bereich,
- eine **Institutionalisierung** von Forschungskooperationen und Forschungsprojekten an der Universität Erlangen-Nürnberg in Kooperation mit entsprechenden regionalen gerontologischen Einrichtungen und anderen Hochschulen und Forschungseinrichtungen.

Als Initialprojekt des IZG ist eine große interdisziplinäre Studie zu den Ursachen von Stürzen im Alter und Möglichkeiten zu deren Verhinderung in Vorbereitung. Dabei sollen an einer Stichprobe von jeweils 3000 Personen in den Städten Nürnberg, Erlangen und Fürth erstmals repräsentativ für die Region Prävalenz und Risikofaktoren von Stürzen im Alter erhoben werden.

The Interdisciplinary Center for Gerontology of the University of Erlangen-Nürnberg was founded at 21st January 2003, it was acknowledged by the directorial board of the university at 19th February 2003. Its aim is the promotion of interdisciplinary collaboration at the University of Erlangen-Nürnberg, i.e. in research projects on aging. Another aim is to improve the communication with the society and with politicians about the problems of aged people.

The following institutions collaborate in this center: Department of Neurology, University of Erlangen-Nürnberg, Department of Psychiatry, University of Erlangen-Nürnberg, Institute for Biomedicine of Aging, University of Erlangen-Nürnberg, Institute for Psychogerontology, University of Erlangen-Nürnberg, Institute for Sport Sciences, University of Erlangen-Nürnberg, Research Center for Social Sciences, University of Erlangen-Nürnberg, Institute for History and Ethics of Medicine, University of Erlangen-Nürnberg, Chair for Healthcare Management, University of Erlangen-Nürnberg, Waldkrankenhaus St. Marien, Klinik für Geriatrische Rehabilitation, Klinikum am Europakanal, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychotherapeutische Medizin,
Carl-Korth-Institut, Erlangen

The initial research project of the Interdisciplinary Center for Gerontology is a study about the causes of falls in old age and about the possibilities to prevent them. Prevalence and risk factors for falls in old age are investigated in 3000 volunteers in the cities of Nürnberg, Erlangen, and Fürth.

Interdisziplinäres Zentrum für Funktionelle Genomik (FUGE)

Interdisciplinary Center of Functional Genomics

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. André Reis
Institut für Humangenetik
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22318
Fax: ++49 (0)9131 / 209297
E-Mail: reis@humgenet.uni-erlangen.de

Stellvertretende Sprecher / Deputy speakers
Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Hillen
Lehrstuhl für Mikrobiologie der
Naturwissenschaftlichen Fakultät II
Staudtstraße 5, 91058 Erlangen
E-Mail: whillen@biologie.uni-erlangen.de

Prof. Dr.-Ing. Heinrich Niemann
Lehrstuhl für Informatik 5 (Mustererkennung)
der Technischen Fakultät
Martensstraße 3, 91058 Erlangen
E-Mail: niemann@informatik.uni-erlangen.de

Das „Interdisziplinäre Zentrum für Funktionelle Genomik Erlangen" (FUGE) wurde im Jahr 2001 als organisatorischer Rahmen gegründet, um die Aktivitäten auf dem Gebiet der Genomik an der FAU zusammenzufassen und effizienter zu organisieren. Indem FUGE fakultätsübergreifende Kooperationen initiiert und fördert, bindet dieses Interdisziplinäre Zentrum den Schwerpunkt 'Genetik und Genomik' der Medizinischen Fakultät in die biowissenschaftliche Profilbildung der FAU ein. Als methodisch orientierte Plattform macht FUGE die aufwendige Methodik der Genomforschung den weiteren Schwerpunkten der Medizinischen Fakultät, insbesondere der Tumorforschung, Infektiologie und Immunologie sowie den Neurowissenschaften, tätigen Arbeitsgruppen zugänglich und stärkt diese durch gegenseitige Vernetzung.
Als Einrichtung der Universität ist FUGE bisher nur ein dislozierites Zentrum ohne eigene bauliche Strukturen. An diesem Zentrum sind derzeit 15 Arbeitsgruppen aus 3 Fakultäten, der Medizinischen, der Technischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät II beteiligt. Mitglieder aus der Medizinischen Fakultät stammen aus den Instituten für Humangenetik, Virologie, Pathologie, Experimentelle Medizin I und II, Mikrobiologie, Pharmakologie und Biochemie sowie der Medizinischen Klinik III. Aus der Naturwissenschaftlichen Fakultät II sind beteiligt die Lehrstühle für Mikrobiologie, Genetik, Molekulare Pflanzenphysiologie und das Zentrum für Computerchemie (C^3). Aus der Technischen Fakultät der Lehrstuhl für Bioverfahrenstechnik und der Lehrstuhl für Mustererkennung. Zum Sprecher wurde A. Reis aus dem Institut für Humangenetik gewählt, der z.Z. auch gewähltes Mitglied des Wissenschaftlichen Koordinierungs-Komitees des Deutschen Humangenomprojekts (DHGP) ist.
Derzeit arbeiten die Mitglieder der FUGE an der Einrichtung einer „Microarray Facility", die für alle interessierten Nutzer am Standort offen sein soll. Die Anlage soll über einen HBFG-Antrag eingeworben werden, und sowohl für systematische Genexpressionsanalysen als auch für genomweite Genotypisierungen mittels s.g. DNA-Chips dienen. Das Vorha-

The "Interdisciplinary Center for Functional Genomics (FUGE)" was founded in 2001 as an organizational framework to focus and advance activities in all areas of genomics research at the FAU. Through initiation and fostering of interfaculty cooperation FUGE integrates the research focus "genetics and genomics" of the Medical Faculty into the life sciences profile of the university. As a methodological platform, FUGE opens access to the complex methodology of genome research for groups working in other focus areas of research of the medical faculty, e.g. cancer research, infectiology and immunology as well as neuro-sciences and strengthens them through interaction.
As a university facility FUGE acts so far as a dislocated centre without having any edificial structure of its own. About 15 groups are currently involved in the centre. They originate from three faculties, the Medical, Life Sciences II and Technical Faculties. Members of the Medical Faculty come from the institutes of Human Genetic, Virology, Pathology, Experimental Medicine I and II, Microbiology, Pharmacology and Biochemistry as well as the Department of Internal Medicine III. Members from the Natural Sciences Faculty II include the chairs of Microbiology, Genetics, Molecular Plant Physiology and the Computer Chemistry Centre (C^3). From the Technical Faculty are involved the chair of Bioprocess Engineering and that for Pattern Recognition. Members elected A. Reis from the Institute of Human Genetics as speaker, who currently is also elected member of the scientific coordination-committee of the German Genome Project (DHGP).
Current activities are centred on the acquisition of a microarray facility, which will be open to all interested parties from the University. A grant application through the HBFG procedure is being prepared. It is intended for all kinds of systematic expression profiling using DNA microarrays (Gene Chips) as well as whole-genome genotyping with SNPs. This activity is being coordinated by the chairs of Neuropathology (Prof. Dr. I. Blümcke), Experimental Medicine II (Prof. Dr. J. Behrens) and Human Genetics (Prof. Dr. A. Reis).

ben wird von den Lehrstühlen für Neuropathologie (Prof. Dr. I. Blümcke), Experiementelle Medizin II (Prof. Dr. J. Behrens) und Humangenetik (Prof. Dr. A. Reis) geleitet.
Ende 2003 hat sich die FUGE im Rahmen des vom Freistaat Bayern kompetitiv ausgeschriebenen Genomforschungsnetzwerks um die Förderung einer neuen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Proteomanalyse beworben. Dieser interfakultäre Antrag wird gemeinsam von der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät II getragen und vom Sprecher der FUGE zusammen mit den Kollegen Prof. Dr. G. Fey (Lehrstuhl für Genetik, Nat. Fak. II) und Prof. Dr. C.-M. Becker (Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, Med. Fak.) vertreten. Der Antrag trägt den Titel „Architektur und Funktion von Proteinkomplexen der Zellmembran: Implikationen für die Krankheitsentstehung" und zielt auf die Einrichtung einer international angesehenen Gruppe mit einer/m Leiter/in auf C4-Niveau (s.g. Seniorgruppe). Diese Gruppe soll die modernen Ansätze der systematischen Genomanalyse auf Proteinniveau mit den verschiedenen krankheitsbezogenen biomedizinischen Forschungsansätzen am Standort verknüpfen. Zum Zeitpunkt der Berichterstattung liegt eine vorläufige Förderzusage des Freistaats vor, die Entscheidung über eine endgültige Zusage wird im Juni 2004 erwartet. Die Förderung durch den Freistaat Bayern beträgt ca. 5 Millionen Euro und ist als Anschubfinanzierung für maximal 7 Jahre vorgesehen, danach soll eine Übernahme durch die Universität auf eine Professur an der Naturwissenschaftlichen Fakultät II erfolgen. Durch die Stärkung der medizinisch-technischen Kompetenz und der apparativen Infrastruktur auf dem Gebiet der Genomforschung trägt FUGE entscheidend zur Akzentsetzung der Medizinischen Fakultät auf dem Gebiet der Molekularen Medizin bei, durch die Kliniken und Institute in Erlangen fachübergreifend verbunden sind.

In addition, FUGE has applied for funding of a new group working in the field of proteomics in the realm of the highly competitive initiative of the Bavarian State Government to set up a Bavarian Genome Research Network. This application is an interfaculty endeavour of the Medical and Natural Sciences II faculties and is coordinated by the speaker of FUGE together with colleagues Prof. Dr. G. Fey (chair of Genetics, Natural Sciences II Faculty) and Prof. Dr. C.M. Becker (chair of Biochemistry and Molecular Medicine, Medical Faculty). The grant application is entitled "Architecture and Function of Protein Complexes of Cell Membranes: Implications for Disease Development" and aims at the recruitment of an internationally renowned group with a group leader at the full professor level (C4) (so-called senior group within the initiative). The goal is to merge a systematic genomic research approach at the protein level with the numerous already existing biomedical research activities on campus. As this report is being written, FUGE has secured preliminary funding acceptance, a decision on final approval is scheduled for June 2004. The funding by the Bavarian State Government has a volume of around 5 million Euros and is intended as a start-up-financing for a maximum period of seven years and will afterwards be lead over by the University into a professorship at the Natural Sciences II Faculty. Through strengthening of the medical-technical expertise and the equipment infrastructure in the area of genomics FUGE makes a critical contribution to the profile of the Medical Faculty in the area of molecular medicine, which interweaves clinics and institutes across disciplines.

Sonderforschungsbereich 263: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität

DFG Collaborative Research Center 263: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Martin Röllinghoff
Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
Wasserturmstraße 3/5, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22552
Fax: ++49 (0)9131 / 85-1001
E-Mail: 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

Förderperiode: 1991 - 2002
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 stand im Zentrum des Interesses.
Zum einen wurden mikrobiell induzierte Immunreaktionen studiert. Spezielles Interesse galt 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 wurde mit drei Infektionserregern gearbeitet: mit *Leishmania major*, *Yersinia enterocolitica* und mit *Mycobacterium tuberculosis.*
Zweitens wurde das Zusammenwirken von zahlreichen Mediatoren (z.B. Zyokinen, 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.
Schließlich wurden wichtige Grundprinzipien analysiert, die zu humoralen und zellulären Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen, wie z.B. gegen knorpelspezifisches Kollagen II, körpereigene DNA oder hemidesmonale Proteine auf Keratinozyten und damit zu Autoimmunerkrankungen führen. Das für diese Thematik wichtige Problem der Toleranzinduktion wurde verstärkt bearbeitet.

Period of support: 1991 - 2002
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 systeme are the major topics.
First immune reactions, which are induced by microbes, were investigated. Our main focus laid 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 were 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 were investigated.
Finally, we continued 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, was studied in more detail.

Sonderforschungsbereich 353: Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung

DFG Collaborative Research Center 353: Pathobiology of Pain Development and Processing

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Hermann Otto Handwerker
Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22400
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22497
E-Mail: handwerker@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, Klinik für Anaesthesiologie, 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 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.

Start of promotion: 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 project center (SFB) has been the investigation of pathophysiological mechanisms of clinically relevant pain conditions at various levels. Research topics span cell and molecular biological investigations as well as plasticity of peripheral and central nociceptive neurons and clinical and physiological investigations in patients suffering from pain and itch conditions. The 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 meningial 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. 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 Center 423: Renal Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Roland Schmieder
Medizinische Klinik IV
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-39002
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39209

SFB-Sekretariat / Secretary
Frau Schaub-Koch
Medizinische Klinik IV
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-39200
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39202

Beginn der Förderung: 01.01.1999
Anzahl der Teilprojekte: 11

Unter der Führung von Prof. Dr. R. B. Sterzel konnte 1999 der Sonderforschungsbereich 423 mit dem Thema „Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen" etabliert werden. Der SFB 423 ist der einzige Sonderforschungsbereich in Deutschland mit der Schwerpunktbildung Niere und umfasste zu Beginn 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. Aufgrund der Krankheit und des Todes von Prof. Dr. R. B. Sterzel (Sprecher des SFB 423) wurde die erste Förderphase um ein Jahr verlängert und der Start der 2. Förderphase begann erst am 1.1. 2003. Die zweite Förderphase erfolgte mit sechs weitergeführten und fünf neuen Teilprojekten aus insgesamt 8 Instituten (Medizinische Klinik I, Medizinische Klinik IV, Klinik für Kinder und Jugendliche, Lehrstuhl für Humangenetik, Lehrstuhl für Genetik, Lehrstuhl für Anatomie, Lehrstuhl für vegetative Physiologie und Lehrstuhl für Pathologie).
Die gemeinsame Forschungsaufgabe der Teilprojekte im Bereich A (Pathobiologie von renalen Zellen und extrazellulärer Matrix) ist die Erarbeitung neuer Kenntnisse über die Regulation der zellphysiologischen bzw. pathobiologischen Prozesse bei der Erhaltung, Protektion, Schädigung, und Wiederherstellung der normalen Struktur und Funktion von Nierenzellen und Nierengewebe. Einen Schwerpunkt bildet hierbei die Untersuchung der molekularen Mechanismen der glomerulären Ablagerung von anti-DNA Autoantikörpern bei der Lupus Nephritis **(Prof. Dr. T. Winkler)**, sowie die Regulation und Rolle des epithelialen Natriumkanals **(Prof. Dr. C. Korbmacher)** und von genetischen Determinanten der Niereninsuffizienz beim Nagel-Patella-Syndrom **(Prof. Dr. A. Winterpacht)**. Weitere Projekte analysieren die Bedeutung von Integrin-vermittelten Zell-Matrix-Interaktionen im Mesangium unter spezieller Fokusierung auf das α8 Integrin **(Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers)** und von Proteinen der Olfactomedin-Familie bei glomerulären Erkrankungen **(Prof. Dr. E. Tamm)**.
Ein Schwerpunkt des Teilbereichs B (Pathomechanismen progredienter Nierenschäden) ist die Pathogenese der Progredi-

Start of promotion: 01.01.1999
Number of projects: 11

In 1999 under the leadership of Prof. Dr. R. B. Sterzel, the DFG Sonderforschungsbereich 423 (Renal Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms), the only center grant in Germany so far focusing on kidney research, was established. 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). Due to the illness and death of its speaker Prof. R. B. Sterzel in August 2001, the first program period was prolonged for a year and the second period started in January 2003. Within the second program period, six projects were continued and five new projects could be successfully integrated in the center grant making up 11 projects from a total of 8 different institutes (Medizinische Klinik I, Medizinische Klinik IV, Klinik für Kinder und Jugendliche, Lehrstuhl für Humangenetik, Lehrstuhl für Genetik, Lehrstuhl für Anatomie, Lehrstuhl für vegetative Physiologie und Lehrstuhl für Pathologie).
In part A (Pathobiologie von renalen Zellen und extrazellulärer Matrix), research focuses on regulation of physiologic and pathologic mechanisms of injury, protection, preservation, and consecutive repair of renal cells using *in vitro* and *in vivo* systems. Hereby, one focus is the molecular mechanisms of glomerular deposition of anti-dsDNA antibodies for the pathogenesis of lupus nephritis **(Prof. Dr. T. Winkler)**, as well as the role of the tubular epithelial sodium channel in the kidney **(Prof. Dr. C. Korbmacher)** and of genetic determinants of renal insufficiency in mice with nail-patella-syndrome **(Prof. Dr. A. Winterpacht)**. Further projects investigate the importance of specific integrin receptors (α8 integrin) regarding development and time course of glomerular disease (**Priv.-Doz. Dr. A. Hartner, Prof. Dr. K. Hilgers**). In addition, the role of the olfactomedin protein family is evaluated in different glomerular diseases **(Prof. Dr. E. Tamm)**.
In part B research focuses on questions concerning the pathogenesis and therapy of chronic progression of renal disease. These projects investigate the role of the antifibrotic effects of statins **(Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe)** as well as the matricellular proteins thrombospondin 1 and 2 as TGF-β

enz von Nierenerkrankungen und die Entwicklung von potentiell therapeutisch wirksamen Therapien. Hierbei wird zu einen die antifibrotische Wirkung von Statinen **(Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe)** und die Rolle der matrizellulären Glykoproteine Thrombospondin 1 und 2 hinsichtlich der Aktivierung des zentralen, profibrotischen Zytokins TGF-β **(Priv.-Doz. Dr. C. Hugo)** untersucht. Zum anderen wird der Einfluss von Endostatin und CTGF auf die renale Angiogenese und Fibroplasie **(Prof. Dr. D. Schuppan)**, sowie die Hemmung der mesangialen Proliferation durch Adrenomedullin **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Prof. Dr. W. Rascher)**. Weitere Teilprojekte haben die Aufklärung der Pathogenese und Relevanz der Mesangiolyse in glomerulären Erkrankungen **(Prof. Dr. K. Amann)** und der Bedeutung der endothelialen Dysfunktion im Nierenstromgebiet für den weiteren Verlauf der diabetischen Nephropathie **(Prof. Dr. R. Schmieder)** zum Ziel.

activity regulating proteins in renal fibrosis **(Priv.-Doz. Dr. C. Hugo)**. In addition, the role of Endostatin und CTGF regarding renal angiogenesis and fibrosis **(Prof. Dr. D. Schuppan)** and of adrenomedullin regarding mesangial proliferation **(Priv.-Doz. Dr. J. Dötsch, Prof. Dr. W. Rascher)** is studied. Studies were undertaken to examine the mechanism, pathogenesis, and relevance of mesangiolysis during glomerular disease **(Prof. Dr. K. Amann)** as well as the role of renal endothelial dysfunction for disease progression in patients with diabetic nephropathy **(Prof. Dr. R. Schmieder)**.

Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz

DFG Collaborative Research Center 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein
Institut für Klinische und Molekulare Virologie
Schlossgarten 4, 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, 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 (TP): 16.
Beteiligte Einrichtungen: Institut für Klinische und Molekulare Virologie (6TP), Dermatologische Klinik (3TP), Medizinischen Klinik III einschl. Abteilung für Klinische Immunologie und Rheumatologie (2 TP), Pathologisch-Anatomisches Institut (1TP) Pathologisches Institut an der Universität Würzburg (1TP), Lehrstuhl Biopolymere an der Universität Bayreuth (1TP), Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene(1TP), Institut für Biochemie (1TP).

Start of promotion: 1996
Number of projects (p): 16
Participating institutions: Institute of Clinical and Molecular Virology (6p), Department of Dermatology (3p), ‚Department for Medicine III and Division of Molecular Immunology (2p), Institute of Pathology and Anatomical Pathology (1p), Institute of Pathology of the University Würzburg (1p), Chair of Biopolymers of the University Bayreuth (1p), Institute of Microbiology, Immunology and Hygiene (1p), Institute for Biochemistry (1p)

Der Sonderforschungsbereich 466 ist derzeit der einzige Sonderforschungsbereich der DFG, der sich auf breiterer Basis mit den molekularen Grundlagen und der Immunbiologie von AIDS befasst. In seiner derzeit dritten Förderperiode (2003-2005) konnte eine Nachwuchsgruppe eingerichtet werden. Inhaltlich befaßt der SFB sich mit der Pathogenese des erworbenen Immundefizienzsyndroms (AIDS) und viraler lymphatischer Tumoren sowie der Aktivierung, Differenzierung, Wachstumskontrolle, und Destruktion von Lymphozyten. 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 involvieren vielfach die gleichen Signalketten; entsprechend gilt ein Schwerpunkt der Analyse intrazellulärer Signalübertragung in T-Zellen und dem Einfluß von viralen Proteinen auf diese Prozesse.

Wesentliche Themenfelder sind:
- Aktivierung und Wachstumskontrolle von T- und B-Lymphozyten
- Funktion Dendritischer Zellen (DZ) in der T-Zell-Aktivierung
- Zytokin-Regulation in der Lymphozyten-Differenzierung

The Collaborative Research Centre SFB-466 is currently the only SFB with a major focus on the molecular basis and immunobiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In its actual third funding period it was complemented for the first time with a junior research group (Nachwuchsgruppe). The SFB investigates the pathogenesis of AIDS or virally-induced lymphatic tumors as well as activation, differentiation, growth control and destruction of lymphocytes. The research center aims at the elucidation of basic mechanisms of the acquired immunodeficiency, the physiologic T-cell activation and the malignant lymphocyte transformation. It is confined to the analysis of the foundation of pathogenicity and focuses on the thematic overlap of lymphocytic growth control and 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.

Relevant research fields are:
- Activation and growth control of B- and T-lymphocytes
- Function of dendritic cells in T-cell activation
- Cytokine regulation in lymphocyte differentiation
- Immunopathogenesis of AIDS
- Membrane receptors for retroviruses
- Retroviral regulatory proteins
- Foundation of the anti-HIV therapy

- Immunpathogenese von AIDS
- Membranrezeptoren für Retroviren
- Retrovirale Regulatorproteine
- Grundlagen der anti-HIV Therapie
- Immunevasion von Viren
- Signaltransduktion und Transkriptionskontrolle in hämatopoetischen Zellen
- Zellzyklus- und Apoptoseregulation in hämatopoetischen Zellen
- Onkogene für hämatopoetische Zellen

- Immune evasion of lymphotropic viruses
- Signal transduction and transcriptional control in haematopoetic cells
- Cell cycle and apoptosis regulation in lymphocytic cells
- Oncogenes for haematopoetic cells

Finanzierung / Funding

2002: 1.257.578 € 2003: 1.654.000 €

Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription

DFG Collaborative Research Center 473: Switch Processes of Transcription

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Wolfgang Hillen
Naturwissenschaftliche Fakultät II,
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Staudtstraße 5, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-28081
Fax: ++49 (0)9131 / 85-28082

SFB-Sekretariat / Secretary
Frau Heidemarie Prell
Naturwissenschaftliche Fakultät,
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Staudtstraße 5, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-228088
Fax: ++49 (0)9131 / 85-228082

Erste Förderperiode: 1997-2000
Zweite Förderperiode: 2000-2003
Dritte Förderperiode: 2004-2006
Anzahl der Teilprojekte: 13

Inhaltliche Gliederung:
Projektbereich B: Modulation und Interaktionen von Schaltern der Transkription;
Projektbereich C: Signalwege zu Schaltern der Transkription,
Projektbereich D: Schaltvorgägnge der Transkription bei der Differenzierung.

Beteiligte Fachrichtungen: Naturwissenschaftliche Fakultät II: Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik, Lehrstuhl für Molekulare Pflanzenphysiologie, Computer Chemie Centrum; Medizinische Fakultät: Institut für Klinische und Molekulare Virologie; Institut für Biochemie/Med. Fak, Institut für Molekulare Medizin (Nikolaus Fiebiger Zentrum).

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.

First Period: 1997-2000
Second Period: 2000-2004
Third Period: 2004-2006
Number of projects: 13

Subdivisions:
B: Modulation and interactions of transcriptional regulators,
C: Signalling pathways towards transcriptional regulators,
D: Transcriptional regulators in differentiation.

Participating institutions: Naturwissenschaftliche Fakultät II: Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik Lehrstuhl für Molekulare Pflanzenphysiologie, Computer Chemie Centrum; Medizinische Fakultät: Institut für Klinische und Molekulare Virologie; Institut für Biochemie/Med. Fak, Institut für Molekulare 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 over yeasts and plants to 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 Center 539: Glaucomas including pseudoexfoliation syndrome

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. Elke Lütjen-Drecoll
Anatomisches Institut, Lehrstuhl II
Universitätsstraße 19, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22864
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22862
E-Mail: anat2.gl@anatomie2.med.uni-erlangen.de

Sekretär / Secretary
Prof. Dr. Matthias Korth
Augenklinik mit Poliklinik der Universität
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34595
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34415
E-mail: Matthias.Korth@augen.imed.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 1997
Anzahl der Teilprojekte (TP): 16
Beteiligte Einrichtungen: Augenklinik mit Poliklinik (7 TP), Anatomisches Institut II (3 TP), Institut für Biochemie (2 TP), Institut für Humangenetik (2 TP), Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (2 TP), Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (1 T TP), Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (1 TP), Lehrstuhl für Informatik 6 (1 TP), Lehrstuhl für Medizinische Informatik (1 TP), Lehrstuhl für Mustererkennung (1 TP).

Der Schwerpunkt des Sonderforschungsbereiches liegt auf der Erforschung der Ätiologie, Frühdiagnose, Pathogenese und Verlaufskontrolle chronischer Glaukomerkrankungen. Im Teilbereich A werden zunächst klinisch neue Methoden zur frühdiagnostischen Messung von funktionellen Ausfällen der Netzhaut sowie Laser-tomographische Verfahren zur Bestimmung des morphometrisch nachweisbaren Sehnervenschadens entwickelt. Durch systematische Screening-Untersuchungen einer großen Zahl von subjektiv gesunden Bürgern wird dadurch wahrscheinlich in Kürze eine automatische Glaukom-Früherkennung möglich werden. In Grundlagenwissenschaftlichen Projekten werden Rezeptormechanismen der Glutamatexzitotoxizität analysiert, die bei der Degeneration retinaler Ganglienzellen eine Rolle spielen. (B) Im Rahmen der Erforschung möglicher pathogenetischer Faktoren wird die Ursache der Erhöhung des Abflusswiderstandes der intraokulären Flüssigkeit sowie der Einfluss von COX-2-abhängigen Prostaglandinen auf die Erhöhung des Augeninnendruckes analysiert. Das Pseudoexfoliations-Syndrom stellt eine generalisierte Erkrankung der extrazellulären Matrix dar, die außer dem Auge auch zahlreiche andere Organe befallen kann. Es dient als Modell zur Analyse der Pathogenese der Glaukomentwicklung. Transgene Mausmodelle mit Glaukomen wurden entwickelt, um die morphologischen Veränderungen in den intraokulären Abflussgeweben sowie im Bereich des Sehnervenkopfes dieser Tiere genauer charakterisieren zu können. Störungen der okulären Blutzirkulation werden klinisch mit Hilfe von Ultraschall- und Laserscanningverfahren sowie durch spektrometrische Messun-

Start of Support: 1997
Number of Projects (p): 16
Participating Institutions: Department of Ophthalmology (7 p), Department of Anatomy II (3 p), Department of Biochemistry (2 p), Institute of Human Genetics (2 p), Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (2 p), Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (1 p), Department of Experimental Medicine (1 p), Department of Computer Science 6 (1 p), Department of Computer Science in Medicine (1 p), Department of Pattern Recognition (1 p)

The focus of the Research Center, which integrates clinical and basic research as well as biometric, epidemiologic and genetic approaches, lies on the etiology, early diagnosis, pathogenesis and follow-up of chronic glaucomas. Section A comprises projects developing and applying novel clinical diagnostic methods for the early diagnosis of functional defects of the sensory retina as well as three-dimensional laser-tomographic procedures for the detection of optic nerve damage. Systematic screening of a large number of subjectively healthy individuals will provide the basis for an automatic early recognition of glaucomas in the general population before long. Basic research projects are dealing with the analysis of receptor mechanisms of glutamate excitotoxicity, which are involved in the degeneration of retinal ganglion cells, and with differential gene expression analyses of dying ganglion cells. Projects in Section B aim at the investigation of potential pathogenetic factors of glaucoma development, in particular the causes of an increase in outflow resistance of the intraocular fluid and thereby rise of intraocular pressure, as well as the effect of COX-2 dependent prostaglandines on pressure elevation. Pseudoexfoliation syndrome represents a generalized disorder of the extracellular matrix affecting many intra- and extraocular tissues, which serves as a suitable model for the analysis of the pathogenesis and development of a pressure-dependent glaucoma type. Furthermore, transgenic mouse models with glaucomas have been developed in order to characterize the morphologic alterations of the intraocular outflow pathways

gen der retinalen Sauerstoffversorgung bestimmt. Parallel dazu werden mit morphologischen Methoden die verschiedenen intraokulären Gefäßgebiete einschließlich der zugehörigen Nerven an Glaukomspenderaugen sowie in Tierversuchen weiter analysiert. (C) Die Identifizierung von Genen über genetische Kopplungs- und Assoziationsstudien verspricht neue Erkenntnisse über die Ätiologie und Pathogenese der verschiedenen Glaukomerkrankungen. Die Planung der klinischen und epidemiologischen Studien sowie die Auswertung der Untersuchungsergebnisse soll durch neue Ansätze des maschinellen Lernens und der Modellierung weitergeführt werden. Schließlich sollen die erhobenen medizinischen Daten durch Schaffung vernetzter integrierter und anpassbarer IT-Systeme in einen konsistenten, aufeinander abgestimmten Zustand gebracht und dadurch nicht nur die klinische sondern auch die Grundlagenforschung wirkungsvoll unterstützt werden.

and of the optic nerve head. Disturbances in the ocular blood circulation as another pathogenetic factor involved are clinically determined by means of ultrasound- and laser scanning technologies as well as by spectrometric measurements of the retinal oxygen supply. In parallel, various intraocular vascular beds including their accompanying innervation are analyzed in glaucomatous donor eyes and animal models by using morphologic methods. Section C: The identification of involved genes by means of genetic linkage and association studies of glaucoma patients and their relatives may allow new insights into the etiology and pathogenesis of various forms of hereditary glaucomas. Instructed planning of clinical and epidemiologic studies as well as the statistical evaluation of research data will be further improved by novel approaches of computerized learning and modelling. Finally, the medical data collected will be adjusted and coordinated by creation of networked and integrated IT systems in order to support not only the clinical but also the basic research projects.

Sonderforschungsbereich 603: Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten

DFG Collaborative Research Center 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, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-27774
Fax: ++49 (0)9131 / 303811

Stellvertretender Sprecher / Deputy Speaker
Prof. Dr. Günther Greiner
Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung
Am Weichselgarten 9, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29919
Fax: ++49 (0)9131 / 85-29931

SFB-Sekretariat / Secretary
Frau Martina Montel-Kandy
Technische Fakultät,
Lehrstuhl für Mustererkennung
Martensstraße 3, 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 für 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 3-D-Oberflächen, für zeitveränderliche 3-D-Oberflächenund für Volumina und höherdimensionale Strukturen untersucht.

Start of promotion: 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 develop an uniform and practically approved methodology for analysis and design of information processing systems which interprete and visualize pictures, sensor data, and scene descriptions of realistic complexity. Application examples will be taken from medicine and engineering systems which autonomously recognize, analyze, model, track in motion or use in a simulation real objects and relations between objects have to meet high requirements. Innovative solutions of corresponding problems should be applicable for image analysis and computer graphics. Central topics of long term research programs are model based approaches, optimization procedures, resolution hierachies 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 three project fields.

Finanzierung / Funding
2002: 1.012.684 €2003: 990.200 €

Klinische Forschergruppe 106 der DFG: Endorganschäden bei arterieller Hypertonie: Pathogenetische Bedeutung von nicht-hämodynamischen Prozessen

DFG Clinical Research Unit 106: Target Organ Damage in Arterial Hypertension

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Roland E. Schmieder
Medizinische Klinik IV
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
E-Mail: roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de

KFG-Sekretariat / Secretary
Frau Sabine Thümmler
Medizinische Klinik IV
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36245
Fax: ++49(0)9131 / 85-39209
E-Mail: kfg.schmieder@med4.med.uni-erlangen.de

Beteiligte Einrichtungen: Augenklinik mit Poliklinik, Medizinische Klinik II (Kardiologie) mit Poliklinik, Medizinische Klinik IV (Nephrologie und Hypertensiologie) mit Poliklinik, Pathologisch-Anatomisches Institut.

Die KFG 106 wurde im Jahre 2001 begutachtet und mit eigener klinischer Forschungsstation (Clinical Research Center) an der Medizinische Klinik IV eingerichtet.
Forschungsschwerpunkt des Programms:
Bei erhöhtem Blutdruck kommt es zur Entwicklung von Endorganschäden an Herz, Niere, Auge und Gefäßen. Die Ausprägung dieser Schäden ist individuell sehr unterschiedlich und offensichtlich nicht alleine von der Höhe des Blutdruckes abhängig. Ziel der klinischen Forschergruppe ist daher die Identifizierung von nicht-hämodynamischen Faktoren, die bei der arteriellen Hypertonie zu Endorganschäden führen. Dabei werden in den Teilprojekten dieser Forschergruppe vor allem hormonale, neuronale, genetische und inflammatorische Mechanismen untersucht. Zur Identifizierung nicht-hämodynamischer Faktoren werden in einem interdisziplinären Ansatz molekularbiologische, zellbiologische, tierexperimentelle und patientennahe Methoden der klinischen Forschung benutzt.
Im Rahmen der klinischen Forschergruppe wurde an der Medizinischen Klinik IV eine klinische Forschungseinheit speziell für die Durchführung klinischer Studien am Patienten zu diesen Fragen aufgebaut. Langfristig sollen auf der Basis der Ergebnisse neue diagnostische und therapeutische Ansätze entwickelt werden, die es erlauben, diejenigen Hypertoniker zu identifizieren und dann gezielt mit bestimmten therapeutischen Ansätzen zu behandeln, die ein hohes Risiko haben, Organschäden an Herz, Niere, Augen und Gefäßsystem zu erleiden.

Participating institutions: Ophthalmology, Medicine II (Cardiology), Medicine IV (Nephrology), Pathology.

Fields of Research:
Arterial hypertension induces clinically relevant injury in several target organs, including heart, kidney, eye, and blood vessels. The highly variable extent of injury to these target organs cannot be explained solely by the degree of blood pressure elevation. The aim of this Clinical Research Group is the identification of factors other than blood pressure which contribute to the development of hypertensive target organ injury. To this end, modern methods of molecular and cell biology as well as experimental pathophysiology and clinical studies in patients will be combined in an interdisciplinary approach. A specialized clinical research unit devoted exclusively to studies in hypertensive patients will be established. The development of novel therapeutic and diagnostic approaches to identify and treat especially those hypertensive patients who carry a high risk for target organ damage is the ultimate aim of the group.

Nationales Genomforschungsnetzwerk – Genomnetz „Krebs“, Standort Erlangen

National Genome Research Network - Genome Network „Cancer“, Research Site Erlangen

Koordinatoren / Coordinators
Prof. Dr. Jürgen Behrens,
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
Glückstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29109
Fax: ++49 (0)9131 / 85-29111
E-Mail: jbehrens@molmed.uni-erlangen.de

Prof. Dr. Thomas Kirchner,
Pathologisch-Anatomisches Institut
Krankenhausstraße 8-10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22856 ,-22287
Fax: ++49 (0)9131 / 85-24745
E-Mail: thomas.kirchner@patho.imed.uni-erlangen.de

Sekretariat / Secretary
Angela Döbler,
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum
Glückstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29110
Fax: ++49 (0)9131 / 85-29111
E-Mail: adoebler@molmed.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 2001
Anzahl der Teilprojekte: 10
Beteiligte Einrichtungen: Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin, Institut für Pathologie, Chirurgische Klinik, Medizinische Klinik I mit Poliklinik, Klinik für Strahlentherapie, Institut für Pathologie (Universität Regensburg), Institut für Immunologie (Medizinische Hochschule Hannover)

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 wiederspiegeln. 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. Das Forschungsvorhaben soll langfristig die Herstellung eines „Kolonkarzinom-Chips“ für die Diagnose, Prognose und Therapie ermöglichen. Im Berichtszeitraum erfolgte zunächst der Aufbau der Infrastruktur zur Gewinnung, Registrierung und pathologischen Einstufung des klinischen Materials, sowie die Etablierung der Methodik für die Mikroarrays. Zur Vergleichbarkeit der Daten erfolgte die Etablierung von SOPs (standard operating procedures) für die

Start of promotion: 2001
Number of projects: 10
Participating institutions: Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin, Institut für Pathologie, Chirurgische Klinik, Medizinische Klinik I mit Poliklinik, Klinik für Strahlentherapie, Institut für Pathologie (Universität Regensburg), Institut für Immunologie (Medizinische Hochschule Hannover)

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 criterias that allow to predict the patients at risk for recurrence and to identify tumors that respond to radio- or chemotherapy. To identify such molecular parameters gene expression profiles of tumor samples reflecting different clinical aspects of CRC are determined using DNA microarrays, and patterns are correlated with clinical data. 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. 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. To allow comparisons of profiles and genetic markers and to promote the mutual exchange of data between the projects at the research site and within the NGFN1 CancerNet standard operating procedures (SOPs) were established for
- the sampling and storage of tissue within the tissue bank,
- the documentation of pathohistological and clinical data
- the preparation of RNA (morphological control of the tissue, microdissection)

- Sammlung und Lagerung der Gewebe
- Die Dokumentation der histopathologischen und klinischen Daten
- Die RNA Präparation nach histologischer Kontrolle der Gewebe und gegebenenfalls Mikrodissektion
- Die Hybridisierung und Analyse der Arrays.

Durch die enge Zusammenarbeit der beteiligten klinischen Einrichtungen mit dem Pathologisch-Anatomischen Institut und dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II gelang der Aufbau einer Tumorbank mit mehreren hundert klinisch-dokumentierten kryokonservierten Kolontumorproben und entsprechenden Normalgeweben, sowie die Erstellung von Genexpressionsprofilen dieser Proben und deren bioinformatische Auswertung. Es wurden Genmuster identifiziert, die charakteristisch sind

- für das Auftreten der Lymphknotenmetastasierung und die Vorhersage der Invasivität und Metastasierung
- für das Ansprechen auf Radiochemotherapie von rektalen Tumoren, bzw. auf Chemotherapie von Lebermetastasen
- für aktivierte Signalwege bei kolorektalen Karzinomen, die auf diagnostische oder therapeutische Kandidatengene hinweisen.

- the hybridisation and analysis of the arrays.

Through the close collaboration of the different groups a tumorbank containing several hundreds of cryo-conserved colon tumor samples with documented clinical data as well as corresponding normal tissues was established. Expression profiles were obtained characteristic for

- the presence of lymph node metastasis and the prediction of invasion and metastases
- the response of rectal carcinomas and of liver metastases to neoadjuvant radiochemotherapy and chemotherapy, respectively.
- signal transduction pathways activated in colorectal cancer that could lead to the identification of therapeutic targets.

Finanzierung / Funding

2002: 1.185.439 €2003: 1.147.068 €

Graduiertenkolleg: Pathobiologie der Schmerzentstehung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbekämpfung

Research Training Group: Pathobiology of Initiation, Processing and Handling of Pain

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Kay Brune
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsstraße 22, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85- 22293
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22774
E-Mail: brune@pharmakologie.uni-erlangen.de

Prof. Dr. Hermann Otto Handwerker
Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
Universitätsstraße 17, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22400
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22497
E-Mail: handwerker@physiologie1.uni-erlangen.de

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", mehr als 10 „summa cum laude". Einige 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, Nature Neuroscience Science und FASEB. Das Graduiertenkolleg beendete 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". More than 10 students 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, Nature Neuroscience Science and FASEB. The Graduiertenkolleg finished its activities at the end of 2002.

Graduiertenkolleg: Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation

Research Training Group: Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck
Abteilung für Molekulare Immunologie, Medizinische Klinik III
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum, Glückstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49(0)9131 / 85-35912
Fax: ++49(0)9131 / 85-39343
http://www.lympozyten.de

Beginn der 1. Förderperiode: 1. Mai 2000
Beginn der 2. Förderperiode: 1. Mai 2003

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Land Bayern fördern seit dem 1. Mai 2000 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. 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. Das Kolleg befindet sich seit dem 1. Mai 2003 in der 2. Förderperiode, die bis zum 30. April 2006 läuft. Detaillierte Informationen sind auf der Internetseite des Graduiertenkollegs zusammengefasst (http://www.lymphozyten.de).

Start of the 1st funding period: May 1, 2000
Start of the 2nd funding period: May 1, 2003.

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. The Training Group is currently in it5s 2nd funding period (May 1, 2003 – April 30, 2006). We refer for further details about the Program to our home page under www.lymphozyten.de (currently only in German).

Graduiertenkolleg: Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik

Research Training Group: Vascular Injury in Heart and Kidneys: Pathogenesis and Diagnostics

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Margarete Goppelt-Strübe
Medizinische Klinik IV
Loschgestraße 8, 91054 Erlangen
Tel.: ++49(0)9131 / 85-39201
Fax: ++49(0)9131 / 85-39202
E-Mail: goppelt-struebe@rzmail.uni-erlangen.de

Stellvertretende Sprecher / Deputy Speaker
Prof. Dr. Kerstin Amann,
Priv.-Doz. Dr. Christoph Garlichs,
Prof. Dr. Karl Hilgers,
Prof. Dr. Torsten Kuwert

Beginn der Förderung: 10/2001

Schäden des Gefäßsystems stellen zentrale pathophysiologische Mechanismen der häufigsten Erkrankungen des Menschen dar, die zu langfristiger Behinderung und zum Tode führen, d.h. von koronaren Herzkrankheiten, Hypertonie, 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). Die einzelnen Projekte kommen aus den Bereichen Kardiologie, Nephrologie, Pharmakologie, Pathologie und Zellbiologie. Besonders wichtig erscheint die Interaktion zwischen Arbeitsgruppen aus der molekular orientierten Grundlagenforschung, der krankheitsorientierten tierexperimentellen und der anwendungsorientierten klinischen Forschung. Das Graduiertenkolleg sieht sich als Mittler zwischen dem naturwissenschaftlichen und medizinischen Bereich: die Ausbildung soll den Medizinern einen vertieften Einblick in die zellulären und molekularen Zusammenhänge bieten und den Naturwissenschaftlern die medizinischen Implikationen ihrer Forschungsarbeit nahe bringen. Durch die vielfältigen Interaktionen zwischen den Gruppen soll den Kollegiaten neben einem breiten und fundierten theoretischen Fachwissen ein erweitertes Repertoire an methodischen und praktischen Fähigkeiten vermittelt werden. Es gehört zum Konzept des Graduiertenkollegs, den Kollegiaten möglichst frühzeitig die Gelegenheit zu geben, ihre Daten auch außerhalb des Graduiertenkollegs auf Kongressen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften vorzustellen, um so den Austausch mit anderen jungen Wissenschaftlern zu fördern. Das Graduiertenkolleg soll die Kollegiaten motivieren, auch nach ihrer Promotion wissenschaftlich tätig zu sein, und will damit einen Beitrag zur Förderung der biomedizinischen Nachwuchsforscher leisten.

Start of support: 10/2001

Injury to the vascular system is 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. A 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 Kidney: Pathogenesis and Diagnostics' is meant to contribute. The Graduiertenkolleg is addressed to medical and science graduates, and medical students after their first exam. The projects belong to the areas of cardiology, nephrology, pharmacology, pathology and cell biology. There is a special emphasis on the interaction between groups working in basic sciences, groups using animal models related to clinically relevant diseases and groups working with patients. An important objective of the Graduiertenkolleg is to improve the communication between science and medicine. Medical students and graduates are intended to get a deeper insight into the basics of cellular and molecular biology, and the science graduates shall learn about the medical implications of their research. Based on the multiple co-operations within the Graudiertenkolleg, the graduates are supposed to get a broader theoretical knowledge, and also to improve their practical and methodological skills. One of the aims of the Graduiertenkolleg is to provide the graduates with the opportunity to present their data at meetings of the national or international societies as early as possible, in order to support the exchange with other young scientists. The Graduiertenkolleg intends to motivate the graduates to continue research after finishing their theses, and by doing so the Graduiertenkolleg will help to support young investigators in biomedical research.

Graduiertenkolleg: Protein-Protein Interaktionen in der Signaltransduktion

Research Training Group: Protein-Protein Interactions in Signalling

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Wolfgang Hillen
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Staudtstraße 5, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-28081
Fax: ++49 (0)9131 / 85-28082
E-Mail: whillen@biologie.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 2002

Das Graduiertenkolleg umfasst ein interdisziplinäres Forschungs- und Studienprogramm, dessen Schwerpunkte in den Proteinerkennungsreaktionen bei der Signalleitung liegen. An ihm beteiligen sich 13 Arbeitsgruppen aus zwei Fakultäten. Die Themen reichen von der Theorie der Proteinerkennung zu angewandten Frageen in menschlichen, pflanzlichen, und bakteriellen Zellen.

Start of promotion: 2002

The Graduate Course comprises an interdisciplinary research and study program focussing on protein-protein interactins in signalling pathways. 13 participants from two faculties collaborate on projects spanning the theory of protein-protein recognition and signalling pathways in human, plant and bacterial cells.

Graduiertenkolleg: Dreidimensionale Bildanalyse und -synthese

Research Training Group: Three Dimensional Image Analysis and Synthesis

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Günther Greiner
Institut für Informatik 9, Graphische Datenverarbeitung
Am Weichselgarten 9, 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
dritte und letzte Förderphase 2002-2004.

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. Das Kolleg vergibt 10 erhöhte Promotionsstipendien und ein Postdoc-Stipendium. Interdisziplinäre Themen und Arbeitsgebiete sind Voraussetzung für vielfältige Querbezüge, die sich in fruchtbaren Kooperationen niederschlagen und die durch das Graduiertenkolleg verstärkt werden. Neben der Informatik sind am Kolleg die Elektrotechnik und die Physik beteiligt sowie die folgenden Institutionen der Medizinischen Fakultät: Neuorchirurgische Klinik (Prof. Dr. R. Fahlbusch), Orthopädische Klinik (Prof. Dr. H. Hirschfelder), Lehrstuhl für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. Kalender)

Start of promotion: 1996
third and final period 2002-2004

The Postgraduate Research Program comprises an interdisciplinary research and study program focusing 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. The program awards ten grants for PhD-students and one grant for a postdoc.
Interdisciplinary topics and research areas require the cooperation between different research groups. The program supports such activities among computer scientists, engineers and physicians. Besides computer science, electrical engineering and physics are involved. From the Faculty of medicine, the follwing institutions actively participate in the postgraduate research program: Clinic for Neuosurgery and Neuro Center (Prof. Dr. R. Fahlbusch), Clinic for Orthopeadics (Prof. Dr. H. Hirschfelder), Institute of Medical Physics (Prof. Dr. W. Kalender)

Graduiertenkolleg: Kulturtransfer im europäischen Mittelalter

Research Training Group: Cultural Transfer in the European Middle Ages

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Hartmut Kugler
Institut für Germanistik, Lehrstuhl für Germanische und Deutsche Philologie
Bismarckstraße 1, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22418
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26997
E-Mail: htkugler@phil.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 1999

Das Kolleg umfasst ein interdisziplinäres Forschungs- und Studienprogramm, an dem neben den beiden Philosophischen Fakultäten Mitglieder der Theologischen, der Technischen und der Medizinischen Fakultät beteiligt sind. Kernthema sind die Transferprozesse, die in der Zeit von der Spätantike bis in die Frühe Neuzeit im europäischen Kulturraum abgelaufen sind. Dabei stehen einerseits die verschiedenen Träger der Prozesse, ihre Anlässe, die Wege und Ziele im Blickpunkt, andererseits liegt besonderes Gewicht auf den Veränderungen, die das übertragene Kulturgut während des Transfers in die Zielkultur erfuhr. Von seiten der Medizinischen Fakultät ist der Lehrstuhl für Medizingeschichte an diesem Programm mit einem größeren Projektbereich beteiligt, in dem die Arabisierung der westlichen mittelalterlichen Medizin im 11. und 12. Jahrhundert sowie die Verdrängung der arabischen Einflüsse durch die Humanisten im beginnenden 16. Jahrhundert untersucht werden.

Start of support: 1999

The Graduate Training Group comprises an interdisciplinary research and study program in which the medical faculty collaborates with the philosophical, theological and technological faculties. In the center of this program lays the European cultural transfer during the middle ages. The main focus is on the identification of the process itself in terms of the persons, the ways, methods and aims of transfer. On the other hand research is directed to the changes which knowledge or human artefacts undergo by being assimilated within a different culture. The project of the chair of medical history concentrates on the impact of the Arabian medicine on Western medicine from the 11th century onwards and the 16th century restaurative efforts in occidental science.

ELAN-Programm – Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum

ELAN programme for supporting clinical research and teaching

ELAN-Referentin / Administrator
Dr. Annette Pfeiffer
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-23708
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22863
E-Mail: annette.pfeiffer@anatomie1.med.uni-erlangen.de

Geschäftsstelle / Office
Krankenhausstraße 9, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-23708
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22863
E-Mail: annette.pfeiffer@anatomie1.med.uni-erlangen.de

Vorsitzender des Vergabeausschusses / Chairman of the Committee
Prof. Dr. med. Winfried Neuhuber
Tel.: +49 (0)9131/85-22264
Fax: +49 (0)9131/85-22863
E-Mail: 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 1,7 Mio € 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 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 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 Finanzierungslücken bei laufenden Projekten. Das Ziel ist, eine möglichst breite Ausgangsbasis zu schaffen, von der aus Drittmittel für umfangreichere Forschungsvorhaben eingeworben 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 2003 wurden 322 Anträge an den ELAN-Fonds gestellt (1998: 49; 1999: 32; 2000: 50; 2001: 69; 2002: 51; 2003: 71). Die Anträge stammten aus allen klinischen Einrichtungen einschließlich des IZKF. In der Zahl der Anträge aus den einzelnen Kliniken spiegelten sich sowohl deren Größe als auch

The ELAN programme has been designed, according to the guidlines of the National Science Council and the Conference of Ministers of Cultural Affairs, for supporting clinical research and teaching. A total of 1.7 Mio € anually 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 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 the research administration office, to promote innovative didactic models and internationalization of clinical teaching as well as its evaluation, and the ELAN administrative office.

Research project support

First of all, funding is to be provided for projects of highly qualified young researchers 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 qualified investigators as possible to raise further funding from large scale grant providers. A short term support for personal and running costs for 6 to 12 months appeared best suited for this purpose. From mid 1998 until end of 2003, a total of 322 grant applications have been submitted (1998: 49; 1999: 32; 2000: 50; 2001: 69; 2002: 51; 2003: 71), with increasing tendency, comimg 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 33.500 € in 2002 but dropped to 31.000 € in 2003, probably reflecting the applicants' more realistic attitude towards the possibilities of the ELAN programme. The total amount of funding requested ranged from 1.7 Mio € in 2002 to 2.2 Mio € in 2003. The total amount of granted

Forschungsaktivität wider, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Die erbetenen Mittel pro Antrag lagen 2002 im Schnitt bei fast 33.500 €, sanken in 2003 jedoch auf etwa 31.000 € ab. Dies mag auch Ausdruck einer realistischeren Einschätzung der Möglichkeiten des ELAN-Fonds durch die Antragsteller sein. Die Gesamtsumme der beantragten Mittel belief sich 2002 auf 1,7 Mio € und stieg in 2003 auf 2,2 Mio € an. Die Summe der bewilligten Mittel pendelte, entsprechend der gleich bleibenden zur Verfügung stehenden Mittel, um 850.000 € pro Jahr. Aus demselben Grund war die Bewilligungsrate 2002 bei 76%, sank jedoch im Jahr 2003 wegen der deutlich gestiegenen Zahl von Anträgen auf 66% ab. Bei der Begutachtung der Anträge ist die Konsultation externer Gutachter bei Antragssummen ab 50.000 € obligat, darunter 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 237 bewilligten Projekten 185 abgeschlossen werden, die mit einer Summe von insgesamt 3,6 Mio € unterstützt worden waren. Aus diesen abgeschlossenen Projekten sind 96 Publikationen (2002: 18; 2003: 37), größtenteils in führenden oder angesehenen Fachjournalen, hervorgegangen; in 58 Fällen (2002: 16; 2003: 8) erfolgte eine Weiterförderung (2002: 1.484.700 €; 2003: 1.759.000 €) durch einen externen Drittmittelgeber (2002: DFG 951.000 €, Staedtler-Stiftung 283.700 €, BMBF 250.000 €; 2003: DFG 1.365.000 €, Sander-Stiftung 183.000 €, Dt. Krebshilfe 160.000 €, Marohn-Stiftung 31.000 €, Dt. Gesellsch. f. Klin. Chemie 20.000 €). So steht einer ELAN-Fördersumme seit 1998 von insgesamt etwa 3,6 Mio € eine Summe an neu eingeworbenen Drittmitteln von etwa 7,9 Mio € 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 angesehene 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.

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 gezeigt, sei es in Form einer Publikation, sei es in Form einer Weiterförderung durch externe Drittmittelgeber. Somit wird deutlich, dass der ELAN-Fonds ein effizientes Instrument zur Förderung der klinischen Forschung und insbesondere des wissenschaftlichen Nachwuchses geworden ist.

money oscillated around 850.000 € anually according to unchanged total resources. For the same reason, and because of increasing application numbers, the rate of granted projects dropped from 76% in 2002 to 66% in 2003. External peer review of grant proposals is required for funding requests from 50.000 € 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 185 out of 237 projects were completed, representing a total funding of 3.6 Mio €. From these projects, 96 papers (2002: 18; 2003: 37), mostly in high ranking or well respected journals and 58 (2002: 16; 2003: 8) forthcoming grant applications to external funding providers (2002: 1.484.700 €; 2003: 1.759.000 €) amounting since 1998 to a total of 7.9 Mio € 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 year 2000, also young investigators groups of the IZKF are entitled to an overhead.
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 Fachbereichrates 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 Vorsitzende(n) 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 3. April 2003 wurden gewählt:

Mitglieder:	**Vertreter:**
Frau Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll	Herr Prof. Dr. C.-M. Becker
Herr Prof. Dr. W. G. Daniel	Herr Prof. Dr. W. Rascher
Herr Prof. Dr. T. J. G. Kirchner	Herr Prof. Dr. E. Gebhart
Herr Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam	Herr Prof. Dr. J. Behrens
Herr Prof. Dr. H. Iro	Herr Prof. Dr. G. Schuler

Vorsitzender: Herr Prof. Dr. Dr. F. W. Neukam

Haushaltsjahr	Zur Verfügung stehende Mittel	Anzahl der Bewilligungen
2002	400.212,- €	12 = 274.275,- €
2003	365.814,- €	12 = 271.500,- €

Abgeschlossene Projekte (Bewilligungszeitraum 2000 - 2001)

Anzahl der Projekte *	Anzahl der Publikationen	Weiterförderung durch andere Drittmittelgeber
15	28 (aus 14 Projekten)	8 Projekte *

* DFG = 6 Projekte; andere Drittmittelgeber = 2 Projekte
7 Projekte haben keine Weiterförderung erfahren

Essentials of the guidelines:
According to the founders' will, the purpose of the J.FM. 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 explicitily 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 definde, 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 (April 3rd 2003) 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:	**Representatives:**
Frau Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll	Herr Prof. Dr. C.-M. Becker
Herr Prof. Dr. W. G. Daniel	Herr Prof. Dr. W. Rascher
Herr Prof. Dr. T. J. G. Kirchner	Herr Prof. Dr. E. Gebhart
Herr Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam	Herr Prof. Dr. J. Behrens
Herr Prof. Dr. H. Iro	Herr Prof. Dr. G. Schuler

Chair: Prof. Dr. Dr. F. W. Neukam

Financial year	Budget	Number of accepted applications
2002	400.212,- €	12 = 274.275,- €
2003	365.814,- €	12 = 271.500,- €

Finalized projects (time of funding 2000 - 2001)

Number of projects	Number of publications	Continued funding by other foundations *
15	28 (from 14 projekts)	8 projekts

* DFG = 6; 2 other foundations
7 projects found no continuing support

Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung

Foundations for Research Support

Neben den großen Fördereinrichtungen und Stiftungen, wie dem ELAN-Fonds 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. 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 damit deren Forschungsaufenthalt an einem ausländischen Gastlabor.

Umweltmedizinische Forschungsvorhaben können durch die Adolf Rohrschneider-Stiftung unterstützt werden (Ansprechpartner: Herr H. Häberlein Ref. IV/4*)*. Im Jahr 2002 wurde das Projekt „Immunologisches Biomonitoring zur Risikoerfassung bei Exposition gegenüber sensibilisierenden Arbeitsstoffen" von Dr. C. Broding aus dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin gefördert. 2003 wurde ein Projekt von Herrn Prof. Dr. D.-P. Häder aus der Naturwissenschaftlichen Fakultät II durch die Beschaffung eines Cyclone 96 Thermocyclers unterstützt.

Der Dr. Fritz-Erler-Fond fördert die wissenschaftlich-medizinische Forschung, insbesondere in den operativen Fächern an der Friedrich-Alexander-Universität durch die Vergabe des international hoch angesehenen Dr. Fritz-Erler-Wissenschaftspreis an eine auf dem Gebiet der operativen Medizin international anerkannte Persönlichkeit. Die Preisverleihung erfolgt im dreijährigen Turnus. 2002 ging der Preis an Herrn Prof. Dr. P. Jannetta, USA für seine bahnbrechenden Entwicklungen zur neurochirurgischen Behandlung der neurovaskulären Kompression.

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 H. Häberlein Ref. IV/4).

In addition to the ELAN programme and the Marohn Foundation a number of foundations and endowments with the aim to support research are established at the medical faculty.

The Ria Freifrau von Fritsch Foundation was established to support cancer research and presents the Ria Freifrau von Fritsch-Price for an outstanding research project. 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. Examples for supported projects are "Risk assessment of occupational sensitising agents by immunological biomonitoring" by Dr. C. Broding, Department of Occupational Social and Environmental Medicine, in the year 2002 and the support of a research project in the faculty of Natural Sciences II, by financing a Cyclone 96 Thermocycler in 2003.

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 2002 the price was given to Prof. Dr. P. Jannetta, USA, for his outstanding developments in the field of neurosurgical treatment of vascular compressions. 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. 2002 Priv.-Doz. Dr. S Stenger was awarded for his work on "New defence strategies of the human immune response against *Mycobacterium tuberculosis*". In 2003 Priv.-Doz. Dr. C. Nau was honoured for her research work on "Molecular characteristics of binding affinities and stereoselectivity of local anesthetics on Na+ channels". Most outstanding doctoral theses are awarded by the Staedtler-Prize. In the year 2002 the price was given to Dr. T. Derfuss for his doctoral thesis "Antiapoptotic Activity of the *Herpesvirus Saimiri*-Encoded Bcl-2 Homolog: Stabilization of Mitochondria and Inhibition of Caspase-3-Like Activity". In 2003 Dr. D. Wolf was awarded with the Staedtler–Price for his work on "TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the liver is under the control of TNFR1- relevance for concanavalin - A-induced hepatitis". The Novartis research grant 2002 was given to Dr. Ch. Maihöfner for his work on "Mech-

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. Der Preisträger 2002 war Herr Priv.-Doz. Dr. S. Stenger mit seiner Habilitation über „Neue Abwehrmechanismen des menschlichen Immunsystems gegen *Mycobacterium tuberculosis*". 2003 ging der Preis an Frau Priv.-Doz. Dr. Carla Nau für ihre Arbeit „Molekulare Charakterisierung der Bindungsstelle für Lokalanästetika an verschiedenen Isoformen spannungsabhängiger Na+-Kanäle". Besonders herausragende Promotionsarbeiten werden jährlich mit dem Staedtler-Preis ausgezeichnet. 2002 ging der Preis an Herrn Dr. T. Derfuss für seine Dissertation „Anti-apoptotische Aktivität des *Herpesvirus saimiri* kodierten Bcl-2 Homologs durch Stabilisierung von Mitochondrien und Blockierung von Caspase-3", 2003 wurde Herr Dr. D. Wolf für seine Arbeit "Die Tumor Nekrose Faktor a-induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen in der Leber der Maus wird über den TNF-Rezeptor 1 (p55) reguliert – Bedeutung für die Cancanavalin A-induzierte Hepatits". Das Novartis-Forschungsstipendium wurde 2002 an Herr Dr. Ch. Maihöfner in Anerkennung seiner Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der "Mechanismen von Schmerz und Hyperalgesie bei neuropathischem Schmerzsyndrom: Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung" verliehen. 2003 wurde Herr Dr. M. Sixt für die Untersuchungen zu „Molekularen Mechanismen der Wanderung Dendritischer Zellen" ausgezeichnet.

Zur Förderung und Verbesserung der universitären Lehre und der Ausbildung von jungen Medizinern wurde die Stiftung für Lehre an der Medizinischen Fakultät eingerichtet (Ansprechpartner: Fr. Dr. Herrmannsdörfer, Med. Klinik I). 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.

anisms of pain and hyperalgesia in the neuropathic pain syndrome", 2003 it was awarded to Dr. M. Sixt for his research on "Molecular mechanisms of migration of dentritic cells".

The *Stiftung für Lehre* was founded to support and improve the education of young clinicians, by giving financial aids for lectures and research projects, and to provide grants for national and international students and lecturers exchange programs.

Medizinische Gesellschaft Erlangen

Medical Society Erlangen

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. André Reis
Institut für Humangenetik
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
E-Mail: sekretariat@humgenet.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 vier 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. Ein Liste bisheriger Redner ist auf der Internetseite des Dekanats der Medizinischen Fakultät einsehbar (http://www.dekanat.med.uni-erlangen.de).

'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 four 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 represent 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. A list of previous lecturers can be found on the webpage of the Dean of the Medical Faculty (http://www.dekanat.med.uni-erlangen.de).

Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen

Society of Physics and Medicine Erlangen

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Willi Kalender
Institut für Medizinische Physik
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22309, -22310
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22824
E-Mail: 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 ca. 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. Als „Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen" (ISSN 0371-2117) sind in den Jahren 1984-2002 insgesamt acht 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 Erlangen Society for Physics and Medicine was founded on March 20, 1808 in order to exchange "ideas, observations and experiences between all the areas 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 admitted.
At present, the Society has about 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 2002 eight volumes of reports were published, each of them consists of four single issues (ISSN 0371-2117). Beside 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 faculty of medicine of the University of Erlangen.

Medizin und Zahnmedizin

Medicine and Dentistry

Die Medizinische Fakultät ist für drei Studiengänge verantwortlich: **Humanmedizin**, **Zahnmedizin** und **Molekulare Medizin**. Zum WS 2002/03 wurden in diesen drei Studiengängen 2760 Studierende zugelassen, 55% waren Frauen, 7% Ausländer. Zum ersten Fachsemester wurden 261 Studierende zugelassen, hier war der Frauenanteil 67%, der Ausländeranteil 10%. Zur Zulassung zum Studium der Molekularen Medizin ist anzumerken, dass hier die Zahl der Bewerber die der 30 Studienplätze, die pro Jahr angeboten werden, etwa um das 10-fache übersteigt. Die Auswahl erfolgt nach ZVS - Kriterien, was in einem numerus clausus von ca 1,2 resultierte.

Das Studium der Humanmedizin wird derzeit (ab WS 2003/04) auf eine neue Approbationsordnung umgestellt. Für die Umstellung auf Blockunterricht war ein neues Melde- und Buchungssystem zu schaffen, über das die Studierenden über einen Internetzugang Kurse selbständig buchen können. Dadurch gelang es, den Übergang zu Blockpraktika reibungsarm zu gestalten und einen überschneidungsfreien Unterricht zu gewährleisten. Die Zahl der Studierenden, die an unserer Fakultät nach der Mindeststudienzeit die ärztliche Vorprüfung ablegen, liegt im Jahresdurchschnitt bei ca. 60% und damit über dem Bundesdurchschnitt (55%). Das deutet darauf hin, dass die Studienorganisation intakt ist. Der Anteil der Studierenden, die unsere Universität mit einem Doktordiplom verlassen liegt weit über dem Bundesdurchschnitt. Für die interne Evaluation haben wir - wie für die Kursanmeldungen - ein EDV-gestütztes System entwickelt.

Es ist nun gelungen, eine Vereinbarung mit der Naturwissenschaftlichen Fakultät zu treffen, die den Studierenden des Studiengangs Molekularmedizin den Zugang zum Doktor der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.) eröffnet. Künftig soll dieser wissenschaftsorientierte Studiengang stärker internationalisiert werden. Dazu gehört die Entwicklung eines "Bachelor - Master Curriculums", das langfristig den Diplomstudiengang ersetzen wird. Gleichzeitig sollen die Synergieeffekte zwischen den Studiengängen der Fakultät verstärkt werden, indem wissenschaftlich orientierten Medizinstudenten der Zugang zu Kursen für Molekulare Mediziner eröffnet wird. Das Ziel ist die Etablierung eines "MD-PhD" Abschlusses.

The Medical Faculty of the University Erlangen-Nürnberg has been organizing three study courses: Medicine, Dental Medicine and Molecular Medicine. In the years 2002/2003, 2760 students were admitted to these study courses, 55% were female, 7% were foreigners.

261 students were admitted to the first semester term, among them 67% female, 10% non-Germans. All three study courses of our Faculty are subject to "numerus clausus". This restriction is particularly strict for the study course of "Molecular Medicine". 30 students are permitted per year, but the number of applicants is about 10 times higher. The selection of the students for this course is in the hands of the ZVS (Zentrale Vergabestelle for German Universities) and an average grade of 1.2 in the final German school examinations was required to get access.

At present, we have to reorganize the study course of Medicine according to a new "Approbationsordnung", i.e. a new federal law. This law requires more clinical teaching in full day block courses which have to be organized with the help of newly installed Internet-based booking system. By introduction of this booking software, we were able to organize the new block courses smoothly. The number of students in our faculty, which undergo the state examinations after the minimal study time is 60%, i.e. above German average (55%). This indicates that our study organization is effective. Likewise, the number of students, which receive a doctor degree is above German average. For the internal evaluation of the study courses we have introduced an Internet-based system as for the booking of courses.

Recently, we were successful in coming to an agreement with the Faculty of Natural Sciences allowing the students of Molecular Medicine to promote to "Doktor der Naturwissenschaften" (Dr. rer.nat.). It is our intention to internationalize this study course to a greater extent in future, and to this purpose to change it into a "Bachelor – Master" study course which will replace the diploma study course, on the long run. At the same time we try to increase the synergy effects between the different study courses of our Faculty by allowing scientifically oriented students of Medicine to participate in courses of Molecular Medicine. The final aim is to establish a "MD – PhD" curriculum.

Diplomstudiengang Molekulare Medizin

Degree Program in Molecular Medicine

Koordinator / Coordinator
Prof. Dr. Cord-Michael Becker
Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin
Institut für Biochemie, Emil-Fischer-Zentrum
Fahrstraße 17, 91054 Erlangen
http://www.MolMed.de
Email: 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 (2003) über 450 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 Studiengängen, die sich nicht mit der *Molekularen Medizin* befassen. Stattdessen werden die Inhalte der *Molekularen Medizin* vielfach 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*

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 450 applications in 2003.

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 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

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 Kurrikulum mit molekularmedizinischen und naturwissenschaftlichen Fächern an. Lehrangebote von klinischen Einrichtungen sind in die kurrikularen Fächer des Grund- und Hauptstudiums integriert. 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 sind und zeitlich überlappen. In der *Aufbauphase* wird das Kurrikulum um Fragestellungen der Pathogenese und experimentellen Therapie erweitert. Ausbildungsziel der *Vertiefungsphase* ist der an Originalpublikationen orientierte Erwerb von wissenschaftlichen Kenntnissen und methodischen Erfahrungen. Das Studium schließt mit der Diplomprüfung und einer Diplomarbeit von 6 Monaten Dauer ab. Aus drei Fachgruppen (A, B, C) werden ein Hauptfach und zwei komplementäre Nebenfächer gewählt:

A. Struktur und Entwicklung
1. Molekulare Zellfunktionen
2. Architektur von Biopolymeren
3. Embryologie / Entwicklungsbiologie
4. Versuchstierkunde / Reproduktionsbiol.

B. Signalketten und Wirkstoffe
5. Humangenetik
6. Pharmakologie und Toxikologie
7. Neurowissenschaften
8. Wissenschaftsgeschichte und Ethik

C. Infektion und Pathogenese
9. Mikrobiologie
10. Immunologie
11. Virologie
12. Molekulare Pathomechanismen

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. Contributions by clinical institutions are integrated into the basic science curricula. The program covers four years, plus one semester for examinations and thesis work. The undergraduate phase (*Grundstudium*) comprizes 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 overlap and are 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. The program results in a final examination (Diplomprüfung) and a mandatory thesis (Diplomarbeit) covering 6 months of laboratory work. Students choose one major and two complementary minors from three scientific areas (A, B, C):

A. Structure and Development
1. Molecular cell functions
2. Architecture of biopolymers
3. Embryology and development
4. Animal science / Reproductice biology

B. Signals and Mediators
5. Human genetics
6. Pharmacology and toxicology
7. Neurosciences
8. History and ethics of science

C. Infection and Pathogenesis
9. Microbiology
10. Immunology
11. Virology
12. Molecular pathogenesis

Der Diplomstudiengang *Molekulare Medizin* wird durch ein Mentorenprogramm begleitet, in dem jeder Student durch einen am Grundstudium beteiligten Dozenten betreut wird. Das Mentorenprogramm bietet eine zusätzliche Unterstützung und gewährleistet und eine enge Rückmeldung von Studierenden zu Dozenten. Die neu zugelassenen Studenten werden zu Beginn ihres Studiums durch ein Symposium begrüßt, das den Studiengang *Molekulare Medizin* und die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg vorstellt. Diese Symposien stoßen bei den Erstsemestern ausnahmslos auf großes Interesse.

Bewerbersituation, Entwicklung der Studentenzahlen und Studienverlauf

Der Studiengang *Molekulare Medizin* stellt sich durch die Studienberatungen des Lehrstuhls für Biochemie und Molekulare Medizin und der Universität, durch Broschüren sowie die Internetseite *www.MolMed.de* dar. Das Studienangebot ist zudem bei Informationsdiensten (studieren.de) und Internet-Suchmaschinen (Google, Lycos etc.) registriert. Bei Umfragen unter Erstsemestern zeigt 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 15 Bewerbungen. Mit einer Grenznote von 1,1 hat sich der Studiengang *Molekulare Medizin* im Wintersemester 2003/2004 durch sehr strenge Zulassungskriterien ausgezeichnet. Das Auswahlverfahren folgt der Bayerischen Hochschulzulassungsverordnung, wobei inzwischen 90 % der Studienplätze nach dem Abiturdurchschnitt und 10 % 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 der Universität anerkannt, auch zulassungsbeschränkte Studiengänge an aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen anzupassen.

Zum Wintersemester 2003/2004 konnte bereits der fünfte Studienjahrgang *Molekulare Medizin* zugelassen werden; damit waren 136 Studenten in Regelstudienzeit immatrikuliert. Wie unsere bisherigen Erfahrungen gezeigt haben, kommt es im ersten Semester und erneut kurz vor dem Vordiplom zu einem geringen Schwund der Studentenzahl. Die befragten Studienabbrecher nennen überwiegend den hohen Anteil naturwissenschaftlicher Studieninhalte als Grund für die Aufgabe ihres Studiums. Zukünftig soll möglichen Fehlein-

Students enrolled in the degree program in *Molecular Medicine* are offered support by academic advisors ('Mentorenprogramm'). The mentors are recruited among the lecturers involved in the undergraduate phase of the program, ensuring a close feedback from students to faculty. 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 extraodinary 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 central advisory service of the Friedrich-Alexander-Universität, as well as by brochures and the newly revised internet homepage *www.MolMed.de*. The program has been registered with internet services (studieren.de) and search engines (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 originate from other German 'Länder' (states) or are international students. This situation demonstrates the nationwide attractiveness of our study program.

Presently, more than 15 applicants compete for one admission slot in *Molecular Medicine*. For the Winter term of 2003/2004, admission requirements had reached the highly selective grade point average of 1.1, representing extremely strict criteria. Admission procedures follow mandatory federal and state laws (Bayerische Hochschulzulassungsverordnung). Accordingly, 90 % of admissions are exclusively based on the Gymnasium grade point average, while another 10 % 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 2003/2004 marks the fifth year that students were admitted to the program in *Molecular Medicine*, raising the total number of students enrolled to 136. It has been our experience that a small number of students drop out of the program before completing the first semester and, again, after the forth semester when the 'Vordiplom' exami-

schätzungen der Studienanforderungen durch eine Intensivierung der Studienberatung und einen Online-Eignungstest unter *www.MolMed.de* vorgebeugt werden. Dieser geringen Abwanderung steht allerdings ein erheblich höherer Zulassungsdruck durch Seiteneinsteiger aus den Studiengängen Medizin, Biochemie und Biotechnologie gegenüber. Die Beratung dieser Interessenten erfolgt jedoch zurückhaltend mit dem Ziel des Studienerhalts. Das Grundstudium der *Molekularen Medizin* wird mit dem Vordiplom abgeschlossen. Der Anteil von Studenten, der diese Prüfung bereits nach der Mindeststudienzeit erfolgreich abgelegt hat, war bei den bisherigen Jahrgängen mit 87 - 93% erfreulich hoch. Im Herbst 2003 fanden die ersten mündlichen Diplomprüfungen statt, denen sich 22 Studenten des ersten Jahrgangs (82%) bereits nach Mindeststudienzeit erfolgreich unterzogen haben. Nachdem das gesamte Grund- und Hauptstudium damit wie geplant umgesetzt ist, sollten die sich anschließenden Diplomarbeiten im Sommersemester 2004 fristgerecht abgeschlossen sein.

Der Aufbau 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 das Nikolaus-Fiebiger-Zentrum getragen. Realisierbar war der Studiengang *Molekulare Medizin* daher nur, weil in den Instituten der Medizinischen Fakultät, der Chemie und Physik viele 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. 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 kurrikularen Lehraufgaben zu bewegen. Dem interdisziplinären Ansatz der *Molekularen Medizin* entsprechend ergeben sich 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. Dem Erlanger Modell folgende Studienangebote wurden inzwischen auch an den Universitäten Freiburg, Würzburg, Bonn, Göttingen und Ulm eingeführt.

Perspektiven

Der grundständige Studiengang *Molekulare Medizin* bietet die Voraussetzungen für hochwertige Promotionen an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. In Zu-

nations are due. These examinations mark the transition from the undergraduate to the graduate phase of the program. When asked for their reasons to quit, the students leaving the program frequently attribute their decision to the demanding requirements of basic science studies. In the meantime, we have responded to this drop out rate by intensifying counseling of applicants and offering an online admission test at *www.MolMed.de.* The number of students leaving, however, is exceeded by the number of applicants currently enrolled in medicine, biochemistry or biotechnology who would like to switch to *Molecular Medicine.* Generally, these applicants are advised to continue their current academic programs. The undergraduate phase of the program ends with the 'Vordiplom' examinations. The fraction of students, who successfully passed these examinations in the minimum amount of time required, amounted to 87 - 93%. In Fall of 2003, 22 students of the class first admitted to the program successfully passed the examinations of the 'Diplom', amounting to 82% of students reaching the final examinations in the minimum amount of time required. Following the successful and timely implementation of the undergraduate *(Grundstudium)* and graduate *(Hauptstudium)* study phases, thesis work should be completed be in the summer of 2004.

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, and the Nikolaus-Fiebiger-Center. 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* have resulted a slight reduction in the number of medical students, yet with a considerable delay in time. This situation has resulted in a overload of teaching that has caused substantial problems for the preclinical personnel involved. This shortage has made it necessary that scientists supported by research grants also contribute to the teaching program. Still, the number of clinical research groups actively contributing to the program's undergraduate study phase still 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. Since the Erlangen program in *Molecular Medicine* has been established, similar courses have alos been introduced by the Universities of Freiburg, Würzburg, Bonn, Göttingen and Ulm.

sammenarbeit mit den Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Friedrich-Alexander-Universität wird den Absolventen des Diplomstudiengangs *Molekulare Medizin* anschließend die Möglichkeit zur Promotion zum Dr. rer. nat. geboten. 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.

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. Graduates may enroll in a novel doctoral program (Dr. rer. nat.) offered in collaboration with the Faculty of Sciences. In general, the degree program in *Molecular Medicine* 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

Satz/Setting: Sebastian Beck
cybeck publishing
Tel.: 09131-89 89 39, Fax: 09131-89 89 38
E-Mail: info@cybeck.de