Forschungsbericht

Research Report

Medizinische Fakultät

2004 – 2006

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorwort des Dekans der Medizinischen Fakultät

Mit dem Forschungsbericht zu den Jahren 2004 bis 2006 möchten wir zum vierten Mal einen Überblick über die Forschungsschwerpunkte und Forschungsprojekte der Vorklinischen und Klinisch-Theoretischen Institute sowie der Kliniken und Klinischen Abteilungen in der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg vorlegen. Die Fakultät möchte Rechenschaft geben über ihre Leistungen in der Grundlagenforschung und in den Klinischen Forschungsprojekten. Der Bericht ist der interessierten Öffentlichkeit gewidmet; er richtet sich an jeden Interessierten innerhalb und außerhalb der Universität. Er dient der internen und interdisziplinären Information und möchte Anregungen für künftige Kooperationen geben. Inhalt des Forschungsberichtes ist nicht nur eine Zusammenfassung der einzelnen Forschungsprojekte in den Instituten und Kliniken, sondern auch die Auflistung von Publikationen, akademischen Veranstaltungen für die Fort- und Weiterbildung, Promotionen, Habilitationen und weiteren Graduierungsverfahren sowie der Drittmittel-Projekte. Im Namen des Fakultätsvorstands möchte ich allen Mitgliedern der Medizinischen Fakultät danken, die an der Gestaltung dieses Forschungsberichtes mitgewirkt haben. Ein besonderer Dank gilt der Geschäftsführerin der Medizinischen Fakultät, Frau Dr. Esther Schnetz, und der Forschungsreferentin, Frau Dr. Annette Pfeiffer, für ihre äußerst engagierte Mitarbeit in der Formulierung dieses Berichtes. Der Forschungsbericht ist auch über die Homepage des Dekanats der Medizinischen Fakultät abzurufen (http://www.dekanat.med.uni-erlangen.de). Wir wünschen den Lesern dieses Forschungsberichts Freude daran, wenn sie sich in die viel gestaltete Forschung unserer Fakultät einlesen. Die beteiligten Wissenschaftler werden immer gerne bereit sein, auch im schriftlichen Austausch und im persönlichen Gespräch ihre Projekte noch weiter zu erläutern.

Erlangen, im März 2007

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein
Dekan

Preface by the Dean of the Medical School

This research report for 2004-2006 marks the fourth time we have presented an overview of the research areas concentrated on and the projects carried out by the various institutes and clinics at the University of Erlangen Medical School. The aim is to provide an account of the work that was done in the framework of projects on basic and clinical research during the report period. It is meant to be read by a wider audience comprised of interested parties both inside and outside the university sphere. It is intended to serve as a source of information both for internal and interdisciplinary use and to encourage suggestions for future cooperative projects. The content of the report is not just a summary of the various research projects carried out by our institutes and clinics. It also lists publications, supplementary training seminars, graduation ceremonies for the recipients of doctoral and postdoctoral degrees, other graduation procedures, as well as externally funded projects. On behalf of the Board of Directors I would like to thank all those members of the Medical School staff who helped to produce this report. Particular thanks go to the Administrative Director, Dr. Esther Schnetz, and the Scientific Referee, Dr. Annette Pfeiffer, for their active involvement in formulating the text. The report can be downloaded from the website maintained by the Office of the Dean of the Medical School (http://www.dekanat.med.uni-erlangen.de). We hope our readers enjoy the information we have provided on the wide range of research carried out by our Medical School. The scientists who were involved will be happy to respond to questions sent in by mail or asked in person.

Erlangen, March 2007

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein
Dean

Inhalt

2 Vorwort

12 Einleitung

A Vorklinische Institute

Anatomisches Institut
24 *Lehrstuhl für Anatomie I*
29 *Lehrstuhl für Anatomie II*

36 Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie

42 Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

47 Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum
48 *Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin*
57 *Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie*

B Klinisch-Theoretische Institute

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie
65 *Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie*
73 *Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik*

78 Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

84 Pathologisches Institut

90 Neuropathologisches Institut

95 Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

103 Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
111 *Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie*
118 *Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Toxikologie*
124 *Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz*

129 Humangenetisches Institut

136 Institut für Rechtsmedizin

141 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

148 Institut für Medizinische Physik

Nikolaus Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
154 *Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)*
162 *Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)*

Table of Contents

3 Preface

13 Introduction

A Preclinical Institutes

Anatomical Institute
24 *Chair of Anatomy I*
29 *Chair of Anatomy II*

36 Institute of Physiology and Experimental Pathophysiology

42 Institute of Cellular and Molecular Physiology

47 Institute of Biochemistry – Emil-Fischer-Center
48 *Chair of Biochemistry and Molecular Medicine*
57 *Chair of Biochemistry and Pathobiochemistry*

B Clinical Theoretical Institutes

Institute of Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology
65 *Chair of Medical Biometry and Epidemiology*
73 *Endowed Chair of Medical Informatics*

78 Institute of the History of Medicine and Medical Ethics

84 Institute of Pathology

90 Institute of Neuropathology

95 Institute of Clinical Microbiology, Immunology, and Hygiene

103 Institute of Clinical and Molecular Virology

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
111 *Chair of Pharmacology and Toxicology*
118 *Chair of Clinical Pharmacology and Toxicology*
124 *Doerenkamp-Chair of Innovations in Animal and Consumer Protection*

129 Institute of Human Genetics

136 Institute of Forensic Medicine

141 Institute and Outpatient Clinic of Occupational, Social, and Environmental Medicine

148 Institute of Medical Physics

Nicolaus Fiebiger-Center of Molecular Medicine
154 *Chair of Experimental Medicine I (Connective Tissue Research*
162 *Chair of Experimental Medicine II (Molecular Oncology)*

Inhalt

C Klinische Institute ausserhalb des Universitätsklinikums

167 Institut für Biomedizin des Alterns

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus
174 *Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie*
179 *Orthopädisch – Rheumatologische Abteilung*

D Universitätsklinikum

183 Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

190 Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie, Immunologie und Onkologie
198 *Lehrstuhl für Innere Medizin 3 (Immunologie, Rheumatologie, Hämatologie und Internistische Onkologie)*
209 *Molekular-Immunologische Abteilung*

213 Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

222 Nuklearmedizinische Klinik

Radiologisches Institut
227 *Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie*
234 *Neuroradiologische Abteilung*

Chirurgische Klinik
238 *Lehrstuhl für Chirurgie*
247 *Kinderchirurgische Abteilung*
253 *Unfallchirurgische Abteilung*
260 *Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung*

266 Plastische und Handchirurgische Klinik

274 Herzchirurgische Klinik

281 Urologische Klinik

285 Anästhesiologische Klinik

292 Frauenklinik

301 Strahlenklinik

309 Kinder- und Jugendklinik

320 Hautklinik

Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie
332 *Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde*
341 *Phoniatrische und Pädaudiologische Abteilung*

347 Augenklinik

358 Neurologische Klinik

Table of Contents

C Clinical Chairs additionally to the University Hospital

167 Institute of Biomedicine of Aging

Department of Orthopaedics
174 *Chair of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery*
179 *Division of Orthopaedic Rheumatology*

D University Hospital

183 Department of Medicine 1 – Gastroenterology, Lung Diseases, and Endocrinology

190 Department of Medicine 2 – Cardiology and Angiology

Department of Medicine 3 – Rheumatology, Immunology, and Oncology
198 *Chair of Medicine 3 (Immunology, Rheumatology, Haematology, and Oncology)*
209 *Division of Molecular Immunology*

213 Department of Medicine 4 - Nephrology and Hypertensiology

222 Department of Nuclear Medicine

Institut of Radiology
227 *Chair of Diagnostic Radiology*
234 *Division of Neuroradiology*

Department of Surgery
238 *Chair of Surgery*
247 *Division of Paediatric Surgery*
253 *Division of Trauma Surgery*
260 *Division of Transfusion Medicine and Haemostaseology*

266 Department of Plastic and Hand Surgery

274 Department of Cardiac Surgery

281 Department of Urology

285 Department of Anaesthesiology

292 Department of Obstetrics and Gynaecology

301 Department of Radiation Therapy and Oncology

309 Department of Paediatrics

320 Department of Dermatology

Department of Ear, Nose, and Throat - Head and Neck Surgery
332 *Chair of Otorhinolaryngology*
341 *Division of Phoniatrics and Paediatric Audiology*

347 Department of Ophthalmology

358 Department of Neurology

Inhalt

368 Neurochirurgische Klinik

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik
374 *Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie*
383 *Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit*
386 *Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung*

391 Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

401 Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

406 Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik

412 Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

E Interdisziplinäre Zentren

416 Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

419 Franz-Penzoldt-Zentrum für Experimentelle Biomedizin

424 Interdisziplinäres Zentrum für Public Health

426 Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie

428 Interdisziplinäres Zentrum für Funktionelle Genomik

F Sonderforschungsbereiche und Forschergruppen mit Beteiligung der Medizinischen Fakultät

430 Sonderforschungsbereich 423: Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen

432 Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz

434 Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription

435 Sonderforschungsbereich 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom

437 Sonderforschungsbereich 603: Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten

438 Sonderforschungsbereich 643: Strategien der zellulären Immunintervention

440 Klinische Forschergruppe der DFG 106: Endorganschäden bei arterieller Hypertonie: Pathogenetische Bedeutung von nicht-hämodynamischen Prozessen

441 Klinische Forschergruppe der DFG 130: Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzverarbeitung

442 Nationales Genomforschungsnetzwerk – Genomnetz „Infektion und Entzündung“, Standort Erlangen

Table of Contents

368 Department of Neurosurgery

Department of Psychiatry and Psychotherapy
374 *Chair of Psychiatry and Psychotherapy*
383 *Division of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy*
386 *Division of Psychosomatics and Psychotherapy*

391 Department of Oral and Maxillofacial Surgery

401 Department of Operative Dentistry and Periodontology

406 Department of Prosthetic Dentistry

412 Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics

E Interdisciplinary Centers

416 Interdisciplinary Center of Clinical Research

419 Franz-Penzoldt-Center of Experimental Biomedicine

424 Interdisciplinary Center of Public Health Studies

426 Interdisciplinary Center of Gerontology

428 Interdisciplinary Center of Functional Genomics

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

430 DFG Collaborative Research Center 423: Kidney Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms

432 DFG Collaborative Research Center 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency

434 DFG Collaborative Research Center 473: Switch Processes of Transcription

435 DFG Collaborative Research Center 539: Glaucomas Including Pseudoexfoliation Syndrome

437 DFG Collaborative Research Center 603: Model-based Analysis and Visualization of Complex Scenes and Sensor Data

438 DFG Collaborative Research Center 643: Strategies of Cellular Immune Intervention

440 DFG Clinical Research Unit 106: Target Organ Damage in Hypertension: Pathogenetic Effects of Non-Hemodynamic Mechanisms

441 DFG Clinical Research Unit 130: Determinants and Modulators of Postoperative Pain

442 National Genome Research Network - Genome Network „Infection and Inflammation“, Research Site Erlangen

Inhalt

444 Nationales Referenzzentrum für Retroviren

445 Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz: Neue persitierende Viren

G Graduiertenkollegs

446 Graduiertenkolleg 244: Dreidimensionale Bildanalyse und –synthese

447 Graduiertenkolleg 516: Kulturtransfer im europäischen Mittelalter

448 Graduiertenkolleg 592: Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation

450 Graduiertenkolleg 750: Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik

451 Graduiertenkolleg 805: Protein-Protein-Interaktionen in der Signaltransduktion

452 Graduiertenkolleg 1071: Viren des Immunsystems

454 Internationales Doktorandenkolleg des Elitenetzwerks Bayern: Leitstrukturen der Zellfunktion

H Forschungsförderung an der Medizinischen Fakultät

456 ELAN Programm – Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum

458 Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

459 Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung

I Akademische Gesellschaften

461 Medizinische Gesellschaft Erlangen

462 Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen

J Studiengänge an der Medizinischen Fakultät

463 Humanmedizin

466 Zahnmedizin

467 Diplomstudiengang Molekulare Medizin

Table of Contents

444 National Reference Center for Retroviruses

445 Position of the Academy of Sciences and Literature, Mainz: New Persisting Viruses

G DFG Research Training Groups

446 Research Training Group 244: Three Dimensional Image Analysis and Synthesis

447 Research Training Group 516: Cultural Transfer in the European Middle Ages

448 Research Training Group 592: Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation

450 Research Training Group 750: Vascular Injury in Heart and Kidneys: Pathogenesis and Diagnostics

451 Research Training Group 805: Protein-Protein Interactions in Signalling

452 Research Training Group 1071: Viruses of the Immune System

454 Bavarian International Graduate School of Sciences: Lead Structures of Cell Function

H Programmes and Foundations for Research Support

456 ELAN Programme for Supporting Clinical Research and Teaching

458 Johannes and Frieda Marohn-Foundation

459 Foundations for Research Support

I Academic Societies

461 Erlangen Medical Society

462 Society for Physics and Medicine

J Degree Programmes at the Faculty of Medicine

463 Medicine

466 Dentistry

467 Degree Program in Molecular Medicine

Medizinische Forschung in Erlangen: Vom Wettbewerb der Ideen bis zu neuen Verfahren für Diagnostik und Therapie

Medizinische Forschung zielt auf eine ständige Verbesserung unseres Verständnisses von Krankheitsursachen, von Diagnostik, Therapie und Prävention. Sie lebt von einem internationalen Wettbewerb der Ideen und Forschungsergebnisse, aber auch von engen Beziehungen zwischen Klinik und Labor. Exzellente Forschung muss sich auf Strukturen stützen können, die erfolgreiche Forscher und deren Kooperation fördern, sich frühzeitig an Neuentwicklungen der Wissenschaft anpassen und innovative Forschungsmethoden ermöglichen. Wie internationale Vergleiche zeigen, kann sich medizinische Forschung dort entfalten und frühzeitig in der Praxis bewähren, wo translationale Ansätze und Synergien nachhaltig gefördert, Barrieren zwischen Forschungsinstituten und Kliniken abgebaut und transparente Organisationsstrukturen geschaffen werden. Dementsprechend wandelt sich die Forschungslandschaft der Medizin: Wachsender Wettbewerbsdruck, zunehmende Internationalisierung und die Einführung kostspieliger, technisch aufwändiger Methoden stellen Universitätskliniken und Universitätsinstitute vor große Herausforderungen. Die Medizinische Fakultät in Erlangen hat sich diesen Herausforderungen bereits frühzeitig gestellt und eine gezielte Profilbildung in definierten Forschungsschwerpunkten betrieben. Zugleich wurden eine effiziente, fakultätsinterne Forschungs- und Nachwuchsförderung sowie fachübergreifende Forschungseinrichtungen geschaffen.

Wettbewerb um Haushalts- und Fördermittel. Medizinische Forschungseinrichtungen beziehen heute einen höheren Anteil ihres Haushaltes aus flexiblen, kompetitiv vergebenen Mitteln als es noch vor wenigen Jahren der Fall war. Zugleich wurde die stabile Grundfinanzierung aus dem Staatshaushalt mit der Umsetzung weitreichender Sparpläne und Stelleneinzüge deutlich reduziert. Die kompetitive Vergabe soll den Mitteleinsatz stärker am Forschungserfolg ausrichten und damit weniger intensiv genutzte Ressourcen mobilisieren, aber auch den Abfluss von Mitteln in forschungsfremde Aufgaben oder klinische Versorgung verhindern. Damit sehen sich Kliniken und Institute, die einen steigenden Anteil ihres Haushalts durch leistungsorientierte Vergabeverfahren einwerben müssen, einem wachsenden Wettbewerbsdruck gegenüber. Während inzwischen ein großer Teil der Zuwendungen des Freistaats Bayern für Forschung und Lehre in der Medizin der leistungsorientierten Mittelvergabe unterliegen, gelten bei der Verteilung dieser Mittel in Klinikum und Universität bisher noch unterschiedliche Modalitäten. Einerseits treten die bayerischen Universitätsklinika durch die leistungsorientierte Steuerung der Mittelvergabe miteinander auf Landesebene in Wettbewerb, andererseits konkurrieren innerhalb des Universitätsklinikums Erlangen wiederum die einzelnen Kliniken und Institute miteinander. Die nicht zum Klinikum gehörenden Institute der Medizinischen Fakultät werden demgegenüber über den Haushalt der Universität finanziert. Der Fluss der Haushaltsmittel an den staatlichen Universitäten und ihren Instituten wird in vergleichbarer Weise gesteuert. Aufgrund der Haushaltstrennung innerhalb der Medizinischen Fakultät konkurrieren die medizinischen Universitätsinstitute allerdings nicht mit denen des Klinikums, sondern mit Einrichtungen fachfremder Fakultäten. Langfristig sind für Kliniken und Institute der Medizinischen Fakultät einheitliche Maßstäbe und gemeinsame Instrumente der Mittelvergabe allerdings unverzichtbar.

Medical Research in Erlangen:
From a competition of ideas to new procedures in diagnostics and therapy

The objective of medical research is to continuously improve our understanding of the causes of illnesses as well as of their diagnosis, therapy, and prevention. This effort is furthered by international competition as well as by a close relationship between clinics and laboratories. Achieving excellent results presupposes the existence of structures that are designed to encourage mutual cooperation among medical scientists and to help them attain their objectives. It must be possible to adjust these structures quickly to take new scientific developments into account and open up the way for the application of innovative methods. International comparisons show that medical research can develop and prove its value in practice where consistent support is provided for translational approaches and synergies, where barriers are removed between research institutes and clinics, and where transparent organizational structures are created. There has been a corresponding evolution of the research landscape. Growing competitive pressures, increasing internationalization, as well as the introduction of expensive and technically complex methods pose major challenges for university clinics and institutes. The University of Erlangen Medical School began addressing these challenges early on by focusing its attention on specific fields of research. An effective program was set up and interdisciplinary research facilities created with a view to supporting research and encouraging young scientific talent.

Competition for budget funds and subsidies. At present, medical research establishments draw a larger proportion of their budgets from flexible, competitively allocated subsidies than was the case just a few years ago. At the same time, the level of basic government funding has been reduced considerably in the wake of extensive budget and job cuts. Allocating funds competitively in line with success in research mobilizes less intensively used resources and prevents funds from flowing into non-research-related projects or clinical care. Thus, clinics and institutes, which are being forced to obtain an increasing proportion of their budget on the basis of allocation procedures that make use of performance criteria, are coming under growing competitive pressures. A large portion of the grants provided by the Bavarian government for research and training in medicine is based on performance criteria. However, different modalities come into play in the distribution of these funds. On one level, Bavarian university medical centers compete with each other for state government funding under an allocation system that makes use of performance criteria. On another level, the specialist clinics and institutes that make up these university medical centers compete with each other for funding, such as is the case at the University of Erlangen. Medical school institutes that are not part of the medical centers are funded out of the university budgets. The flow of funds at state universities and their institutes is regulated in a similar fashion. As a result of the tradition of separate budgeting for these two kinds of institutes in the medical school framework, university medical institutes do not compete with their clinical counterparts but rather with institutes in non-medical areas. Over the long term, a uniform system of standards and rules for budget allocation will be indispensable for all specialist clinics and institutes at medical schools.

Auch in den strukturbildenden Förderprogrammen des Bundes und der Länder wird eine zunehmende Wettbewerbskomponente deutlich. Vielfach werden Ausbau- und Fördermittel nicht mehr standortbezogen vergeben, sondern in offenen Wettbewerben ausgeschrieben, wie es zum Beispiel im Genomnetzwerk Bayern der Fall ist. Im Rahmen dieses Verfahrens gelang der Medizinischen Klinik 3 die Einwerbung der Arbeitsgruppe für Experimentelle Immunologie und Immuntherapie. Eine besondere Aufmerksamkeit hat die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder erzielt, bei der die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Wissenschaftsrat eine hochdotierte, langfristige Förderung im einem international begutachteten Wettbewerb zwischen den Universitäten vergeben. In der ersten Vergaberunde der Exzellenzinitiative im Jahr 2006 war die Friedrich-Alexander-Universität mit der Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies erfolgreich, an der die Medizinische Fakultät mit sechs Projektleitern beteiligt ist.

Wissenschaftliche Fokussierung und Schwerpunktbildung. Steigende methodische Anforderungen und wachsender Wettbewerbsdruck zwingen die Medizinischen Fakultäten zur Schärfung ihres wissenschaftlichen Profils und zum gezielten Ausbau leistungsstarker Forschungsbereiche. Forschungsschwerpunkte entfalten Synergien und fördern Kooperationen. Die Ausweisung eines Forschungsschwerpunkts beruht auf klaren Leistungskriterien und extern begutachteter Drittmitteleinwerbung, insbesondere auf Sonderforschungsbereichen oder Forschergruppen der DFG, aber auch auf Clustern von Einzelverfahren der DFG oder gleichwertigen Förderungen. Die Medizinische Fakultät legt Wert auf mehrere, sich nicht überlappende Schwerpunkte, die sich nicht zu thematischen Monopolen entwickeln sollen. Nach den Kriterien Forschungsstärke, Originalität des Forschungsansatzes und strukturelle Vernetzung hat die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität vier überregional bedeutsame Forschungsschwerpunkte definiert:

- **Infektionsforschung und Immunologie,**
- **Nieren- und Kreislaufforschung,**
- **Neurowissenschaften (inklusive Glaukome),**
- **Tumorforschung.**

Der Wissenschaftsrat hat in seinem Votum vom Mai 2006 die Profilbildung durch Forschungsschwerpunkte und die Entwicklung der Medizinischen Forschung an der Friedrich-Alexander-Universität sehr positiv bewertet. Geradezu als Alleinstellungsmerkmal dieser vier Forschungsschwerpunkte gilt die enge Verzahnung klinischer und experimenteller Ansätze und ihre Einbettung in national und international sichtbare Forschungsverbünde. Auch wenn diese Forschungsschwerpunkte von der Medizinischen Fakultät ausgehen, ist ein hoher Grad an fakultätsübergreifender Interdisziplinarität für ihre Themengebiete geradezu charakteristisch. Wesentliches Kennzeichen dieser Interdisziplinarität sind die gemeinsam mit der Naturwissenschaftlichen und der Technischen Fakultät getragenen Promotionsverfahren. Tatsächlich ist eine attraktive Graduiertenbildung, wie sie von der durch die Exzellenzinitiative geförderten Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies sowie den DFG-geförderten Graduiertenkollegs „Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation" (GK 592) und „Viren des Immunsystems" (GK 1071) angeboten wird, untrennbar mit der Ausweisung dieser Forschungsschwerpunkte verbunden. Ergänzt werden diese schwerpunktbezogenen Aktivitäten durch das vom Elitenetzwerk Bayern (ENB) geförderte Internationale Doktorandenkolleg „Leitstrukturen der Zellfunktion". Um ihre Sichtbarkeit auf diesen Gebieten weiter zu erhöhen, sollte die Medizinische Fakultät mittelfristig auch für das Medizinstudium ein an diesen Forschungsstärken orientiertes Lehrprofil entwickeln.

A competitive element is coming into play to an increasing extent in federal and state government funding programs. In many cases development and support grants are not allocated directly but rather by public competition, as for example in the case of the Bavaria Genome Network ('Genomnetzwerk Bayern'). Medical Clinic 3 succeeded in obtaining funds for its Working Group on Experimental Immunology and Immune Therapy in the framework of this procedure. Particular attention was given to the federal-and-state-government-sponsored Excellence Initiative, in the framework of which the DFG (German Research Society) and the Science Council award sizeable amounts of long-term funding in an internationally monitored competition between universities. The University of Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies was successful in the first Excellence Initiative funding competition, held in 2006. The Medical School was involved in six of the winning projects.

Establishment of research focuses. Stricter standards and growing competitive pressures are forcing medical schools to bring their scientific profiles into sharper definition and to develop specialized areas of research. The establishment of research focuses produces synergies and promotes cooperation. The recognition of a research focus is based on clear-cut performance criteria and the awarding of peer-reviewed third-party funding, such as DFG funding of special research areas or groups, DFG funding of individual clusters, or similar grants. The University of Erlangen Medical School attaches importance to the development of areas of research in which there is no overlap. It has defined four nationally important focuses based on the following criteria: strength of research, originality of approach, and networking structures:

- **Immunology and Infection Research,**
- **Renal and Vascular Research,**
- **Neurosciences (including glaucoma),**
- **Tumor Research.**

In a vote taken in May 2006 the Science Council gave a very high rating to the profile created by the establishment and expansion of the above-listed research focuses at the University of Erlangen. An almost unique characteristic of the efforts being undertaken in these four areas is the close coordination of clinical and experimental work as well as integration in national and international networks. Although these fields of research were established in the context of a medical school, they have a strong interdisciplinary component. An example of this is the joint doctoral procedure shared with the science and engineering departments. Attractive graduate programs, such as those offered in the framework of the Excellence Initiative by the Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies and the DFG-funded graduate programs on 'Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation' (GK592) and on 'Viruses of the Immune System' (GK 1071) are inseparably linked with the defined research focuses. These activities are supplemented by an international doctoral program on 'Main Structures of Cell Function' funded by the Bavarian Elite Network (ENB). The University of Erlangen Medical School should develop a curriculum for medical students based on these research focuses, doing so in a medium-term timeframe with a view to continuing to increase its visibility in these areas.

Einerseits sollen Forschungsschwerpunkte eine kritische Masse an wissenschaftlichen Aktivitäten zusammenführen, andererseits kann die Ausweisung von Schwerpunkten keine dauerhafte Festlegung bedeuten. Stattdessen muss die Themenwahl die aktuelle wissenschaftliche Entwicklung der Fakultät und ihre Wandlungen widerspiegeln. Diese Anpassungsfähigkeit hat das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) unter Beweis gestellt, das als wichtige Brücke zwischen Kliniken und Instituten seine bisherige Fokussierung auf Entzündungsforschung durch eine Neuausrichtung an den Forschungsschwerpunkten der Fakultät ergänzt und sich für Fragestellungen der Neurowissenschaften und der Tumorforschung geöffnet hat. Damit hat sich das IZKF zum wichtigsten Instrument der intramuralen Forschungsförderung gewandelt. Doch auch außerhalb der Forschungsschwerpunkte findet exzellente Forschung statt: Um für neue Themensetzungen und Herausforderungen offen zu bleiben, fördert die Fakultät wissenschaftliche Kreativität und Flexibilität in allen Bereichen der Medizin. So ist die Förderung von Nachwuchsprojekten durch den im Bereich des Klinikums aktiven ELAN-Fonds (Erlanger leistungsbezogene Anschubfinanzierung und Nachwuchsförderung) thematisch offen gestaltet. Zudem wird erwartet, dass diese als Anschubfinanzierungen vergebenen Nachwuchsprojekte in Projektförderungen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft münden. Damit kann das ELAN-Programm wissenschaftliche Neuentwicklungen nachhaltig fördern und Umstrukturierungen ermöglichen. Der vom Wissenschaftsrat angemahnten Öffnung des ELAN-Programms für den außerhalb des Klinikums angesiedelten Institutsbereich steht gegenwärtig jedoch noch die haushaltliche Trennung der Medizinischen Fakultät entgegen.

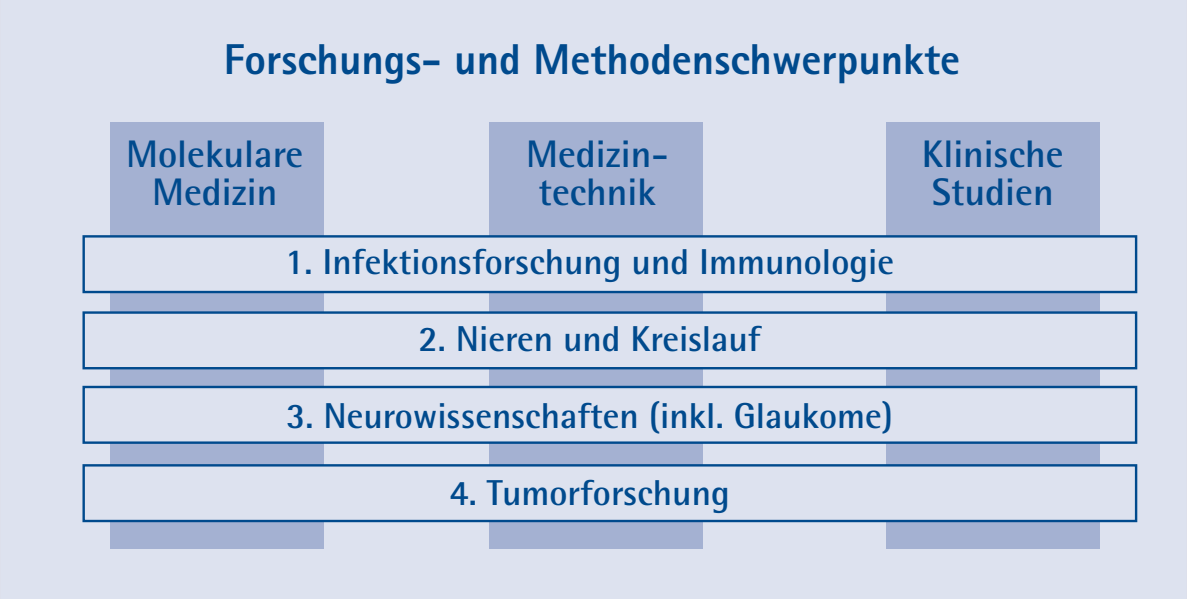

Abbildung 1: Neben der Ausweisung von vier thematisch definierten Forschungsschwerpunkten fördert die Medizinische Fakultät die methodische Fokussierung auf Verfahren der Molekularen Medizin, der Medizintechnik, insbesondere der Bildgebung sowie der Klinischen Studien. Über die Methodenschwerpunkte werden die inhaltlichen Ebenen eng miteinander vernetzt.

Forschungsschwerpunkt Infektionsforschung und Immunologie. Zu den Flaggschiffen der Medizinischen Fakultät zählt dieser Fragestellungen von Infektionsbiologie, immunologischer Abwehr und Entzündungsmechanismen, aber auch von Autoimmunität und Transplantationsimmunologie bearbeitende Schwerpunkt, der zugleich Keimzelle des die gesamte klinische Forschung in Erlangen nachhaltig prägenden Interdisziplinären Zentrums für Klinische

These research focuses are intended to generate a critical mass of scientific activity. However, they are not intended to be permanently defined as they are at present. The choice of focus should reflect the current state of scientific developments and change at the Medical School. The Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF) has shown that adaptability is an important bridge between specialist clinics and institutes. It expanded its previous focus on inflammation research to include new facets in the areas of neuroscience and tumor research and, in doing so, became a key instrument of intramural research promotion. But excellent work is also being done outside the focal research areas. The Medical School promotes scientific creativity and flexibility in all areas of medicine so as to remain open to new topics and challenges. ELAN (Erlangen performance-based start-up financing and promotion of young scientific talent) funding of projects proposed by young scientists is not restricted in terms of subject area. It is hoped that these start-up projects will lead to further project funding by the DFG. In this way the ELAN program will be able to provide strong support for new scientific developments and facilitate restructuring. Opening the ELAN program up to institutes outside the medical center framework, as called for by the Science Council, is currently being prevented by medical school budget rules requiring separate funding.

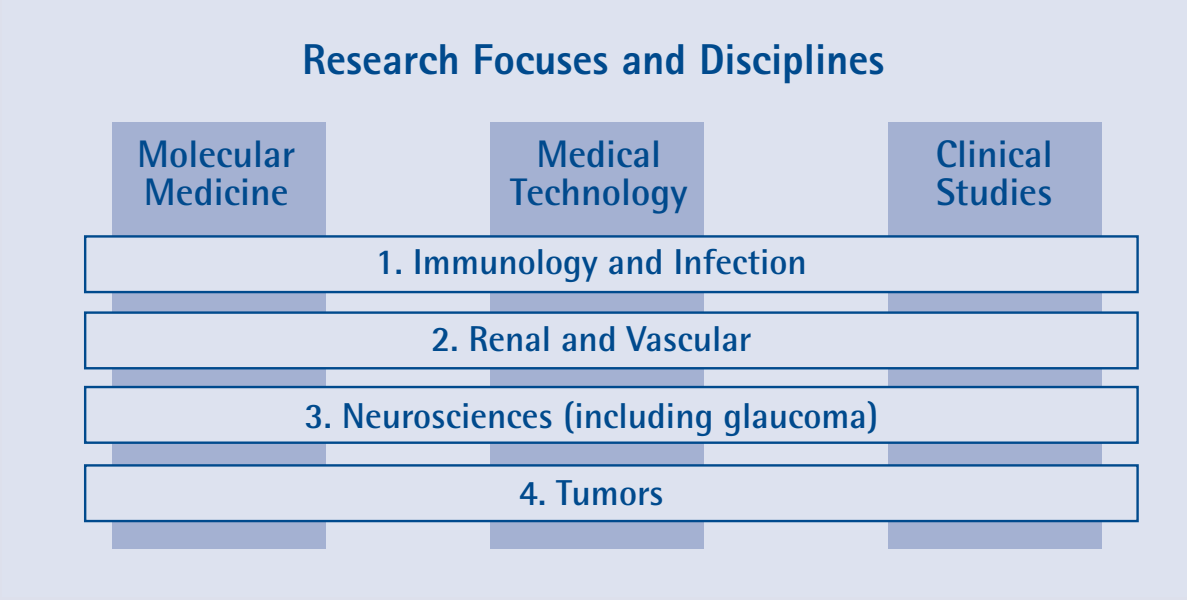

Figure 1: In addition to having established four main research focuses, the Medical School places special emphasis on the following disciplines: Molecular Medicine, Medical Technology (imaging in particular), and Clinical Studies. The research focuses are closely networked across these disciplines.

Immunology and Infection Research. This key area of interest at the Medical School is focused on infection biology, immunological resistance, inflammation mechanisms, autoimmune reactions, and transplantation immunology. This was the initial core interest of the Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF) and the latter, in turn, had a formative influence on clinical research as a whole in Erlangen. Having concentrated consistently on 'Inflammatory Processes – Genesis, Diagnosis, and Therapy' in its initial working periods, the IZKF has now opened itself up to the Medical School's other fields of research. DFG-funded special research such as project 466 on

Forschung (IZKF) war. Während sich das IZKF in seinen ersten Arbeitsperioden konsequent auf das Themengebiet „Entzündungsprozesse – Genese, Diagnostik und Therapie" konzentriert hatte, öffnet es sich gegenwärtig für die übrigen Forschungsschwerpunkte der Fakultät. Zum Kernbereich des Forschungsschwerpunktes Immunologie und Entzündungsforschung gehören die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereiche 466 „Lymphoproliferation und Virale Immundefizienz" und 643 „Strategien der zellulären Immunintervention" sowie der Forschergruppe 832 „Regulation der humoralen Immunantwort", deren Thematik vom Infektionsmechanismus bis zur molekularen Steuerung der Abwehrreaktion und ihrer therapeutischen Modulation reichen. Derartige Steuerungsmechanismen sind nicht nur für die Entwicklung von spezifischen Impfungen gegen Tumoren und Infektionen wie HIV, sondern auch zur Behandlung von Allergien und Autoimmunerkrankungen von großer Bedeutung. Der international ausgerichteten Nachwuchsförderung auf diesem Themengebiet dienen die Graduiertenkollegs 592 „Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation" und 1071 „Viren des Immunsystems". Durch das Bayerische Genomforschungsnetzwerk wird die Forschergruppe „Experimentelle Immunologie und Immuntherapie" gefördert. Zur weiteren Vertiefung der Schwerpunktbildung strebt die Medizinische Fakultät die Einrichtung eines Leibniz-Instituts für Immundefizienz an.

Forschungsschwerpunkt Nieren- und Kreislaufforschung. Durch ihren vielfach chronischen Verlauf betreffen Nieren- und Kreislauferkrankungen nicht nur große Patientenzahlen, sie verursachen zudem hohe sozioökonomische Folgekosten. Zugleich liegt in der frühen Diagnostik von Risikofaktoren die große Chance einer effektiven Prävention, in der Aufklärung von regenerativen Mechanismen die Chance einer früheren Rehabilitation nach Erkrankungen. Durch eine besonders enge Vernetzung von patientennahen Fragestellungen, darunter der Einrichtung einer klinischen Forschungsstation (CRC), und experimentellen Forschungsansätzen erfüllt dieser Schwerpunkt in geradezu idealer Weise die an translationale Forschungsvorhaben gerichteten Anforderungen. Die beiden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in diesem Schwerpunkt geförderten Forschungsverbünde, der Sonderforschungsbereich 423 „Nierenschäden – Pathogenese und regenerative Mechanismen" und die Klinische Forschergruppe 106 „Endorganschäden bei arterieller Hypertonie" werden durch klinische Sprecher geleitet. Beide Forschungsverbünde zeichnen sich zudem durch tiefe thematische Verknüpfungen zu anderen Schwerpunkten der Fakultät aus, wie der immunologischen Forschung und zellulären Mechanismen des Ionenflusses in den Neurowissenschaften.

Forschungsschwerpunkt Neurowissenschaften (inklusive Glaukome). Sowohl experimentelle als auch klinische Neurowissenschaften zeichnen sich durch eine ungewöhnliche inhaltliche und methodische Breite aus. Thematisch reicht dieser Bogen von Mechanismen der neuralen Signaltransduktion über die Sensorik, die in Erlangen vor allem durch die Glaukomforschung vertreten ist, bis zu Reizverarbeitung und Perzeption in der Schmerzforschung. Fragestellungen der neuralen Signaltransduktion wurden während der Berichtsperiode im Sonderforschungsbereich 473 „Schaltvorgänge der Transkription", im DFG-Graduiertenkolleg „Protein-Protein-Interaktionen in der Signaltransduktion" sowie mit Förderung des Bayerischen Forschungsverbundes Prionen (Forprion) bearbeitet. In Erlangen koordiniert wurde das DFG-Schwerpunktprogramm 1026 „Molekulare Physiologie der synaptischen Interaktion". Spleißvorgänge im Nervensystem wurden im Rahmen eines Exzellenznetzwerks der Europäischen Union und des Deutsch-Israelischen Projektes „Pre-mRNA-Splicing of Ion Channels" untersucht. Eine hohe internationale Sichtbarkeit konnte die daraus hervorgegangene Aufklärung von neuralen Spleißstörungen beim Prader-Willi-Syndrom erzielen, die im führenden Wissenschaftsjournal Science publiziert wurde. Eingebettet in die

'Lymph Proliferation and Viral Immune Deficiency', 643 on 'Strategies of Cellular Immune Intervention', and 832 on 'Regulation of the Humoral Immune Response', the subject matter of which ranges from infection mechanisms to the molecular regulation of immune responses and their therapeutic modulation, are also core areas of immunology and infection research. These types of regulatory mechanisms are not only very important for the development of vaccines for specific tumors and infections such as HIV, but also for the treatment of allergies and autoimmune diseases. Graduate program 592 on 'Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation' and 1071 on 'Viruses of the Immune System' are aimed at the development of new international projects in these fields. The research group for 'Experimental Immunology and Immune Therapy' is funded by the Bavarian Genome Research Network (BayGene). The Medical School is aspiring to set up a Leibniz Institute for Immune Deficiency with a view to expanding this field of research.

Renal and Vascular Research. Due to the fact that they are often chronic in nature, renal and vascular diseases not only affect large numbers of patients, they also constitute a considerable socioeconomic cost factor. Early diagnosis of risk factors offers the best chance of effective prevention. Making use of regenerative mechanisms offers the best chance of early rehabilitation once illness has been diagnosed. The creation of a relevant network, including a clinical research station (CRC) and experimental trials, ideally fulfils the requirements for translational research projects. Special research in this area is being carried out in project 423 on 'Renal Damage – Pathogenesis and Regenerative Mechanisms' and by clinical research group 106 on 'Organ Damage in Connection with Arterial Hypertension'. Both are funded by the DFG and headed by clinical spokespersons. Both of these special research areas have strong links to other Medical School focuses such as immunological research and cellular ion flow mechanisms in the neurosciences.

Neurosciences (including glaucoma). The experimental and clinical neurosciences are characterized by an unusually broad range of research topics and methods. They extend from neural signal transduction mechanisms and the sensory system (which in Erlangen would fall within the area of glaucoma research for the most part) to stimulus processing and perception in the field of pain research. Questions relating to neural signal transduction were investigated during the report period in special research area 473 on 'Switching Processes in Transcription', in the DFG graduate program on 'Protein-Protein Interactions in Signal Transduction', and in connection with prion research funded by the Bavarian Prion Research Network (Forprion). DFG focus program 1026 on 'Molecular Physiology of Synaptic Interaction' was coordinated in Erlangen. Splicing processes in the nervous system were examined in the framework of an EU Network of Excellence and in the German-Israeli project 'Pre-mRNA Splicing of Ion Channels'. The resulting explanation of neural splicing disorders connected with the Prader-Willi syndrome elicited international acclaim when published in Science. Special research project 539 on 'Glaucoma and the Pseudoexfoliation Syndrome' is being carried out in the Ophthalmology Section of the Cranial Clinic. It is comprised of an internationally known team that includes working groups from experimental medicine as well as other areas of science and technology. The transfer of knowledge gained in glaucoma research to general medical care is being studied in a prevention project with a translational objective ('t@lkingeyes'). Pain research has a particularly long history in Erlangen. The painkiller Phenazon (Antipyrin®), the world's first synthetic pharmaceutical product, was developed in Erlangen 125 years ago. A leading international study on molecular processes in cryalgesia was carried out in DFG-funded clinical research project 130 on 'Postoperative Pain' at the Institute of Physiology and Experimental Pathophysiology and was published in Nature.

ophthalomologische Maximalversorgung im Kopfklinikum bietet der Sonderforschungsbereich 539 „Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom" ein international sichtbares Umfeld, zu dem auch Arbeitsgruppen aus der experimentellen Medizin, den Naturwissenschaften und der Technik gehören. Im translational konzipierten Präventionsprojekt „t@lkingeyes" wird die Anwendung von Erkenntnissen der Glaukomforschung auf die medizinische Breitenversorgung untersucht. Auf eine besonders lange Tradition zurückblicken kann die Schmerzforschung in Erlangen: Vor 125 Jahren wurde das Schmerzmittel Phenazon (Antipyrin®) als erstes synthetisches Arzneimittel der Welt in Erlangen entdeckt. Aus dem Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie sowie der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe 130 „Postoperativer Schmerz" ist mit der molekularen Aufklärung des Kälteschmerzes eine weitere international führende Studie hervorgegangen, die im Journal Nature publiziert wurde.

Forschungsschwerpunkt Tumorforschung. Mit Forschungsvorhaben zur Entstehung, Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome ist Erlangen am nationalen Genomforschungsnetzwerk beteiligt. Fragestellungen zur Entstehung des Nierenzellkarzinoms werden im Sonderforschungsbereich 423 „Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen" untersucht. Tumore des blutbildenden und lymphatischen Systems werden durch Teilprojekte der Sonderforschungsbereiche SFB 466 „Lymphoproliferation und virale Immundeffizienz" und SFB 643 „Strategien der zellulären Immunprävention" sowie die von der Wilhelm-Sander-Stiftung geförderte Therapieeinheit „Hochrisikomalignome bei kindlichen und erwachsenen Patienten" behandelt. Epidemiologische Daten zu Tumorerkrankungen werden durch das in Erlangen angesiedelte Epidemiologische Krebsregister Bayern erfasst. Über das Universitätsklinikum und die Forschungsinstitute der Universität hinaus bindet das Tumorzentrum Erlangen-Nürnberg die Kliniken und Versorgungseinrichtungen der Region in den Schwerpunkt Tumorforschung ein. Mit einer Studie zum Vergleich von prä- und postoperativer Chemoradiotherapie bei Rektumkarzinom, die unter Federführung von Wissenschaftlern der Strahlenklinik und der Chirurgischen Klinik im New England Journal of Medicine äußerst hochrangig publiziert wurde, hat dieser Forschungsschwerpunkt im Berichtszeitraum eine besondere internationale Sichtbarkeit erlangt.

Methodenschwerpunkt Molekulare Medizin. Neben ihren thematisch definierten Forschungsschwerpunkten hat die Medizinische Fakultät eine gezielte methodische Fokussierung auf Verfahren der Molekularen Medizin, der Medizintechnik, insbesondere der Bildgebung sowie der Klinischen Studien betrieben. In dieser methodischen Fokussierung, die die inhaltlichen Ebenen eng miteinander vernetzt, wird der wissenschaftliche Strukturwandel der forschenden Medizin besonders deutlich: An die Stelle des allein stehenden Instituts, das alle für sein Fachgebiet erforderlichen Methoden beherbergt, tritt eine interdisziplinäre Forschungseinrichtung oder *Core-Unit*, deren technischen Dienstleistungen besser vernetzt und intensiv genutzt werden. Als zentrale Einrichtung der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät dient das Franz-Penzoldt-Zentrum der tierschutzgerechten Haltung von Versuchstieren und der Durchführung von Tierversuchen. Zum Zentrum gehören das Gebäude an der Palmsanlage und die Tierhaltung des Biologisch-Technologischen-Entwicklungslabors (BTE) auf dem Südgelände. Durch fakultätsübergreifende Forschungszentren wie dem Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin und dem Emil-Fischer-Zentrum, in dem massenspektrometrische Methoden zusammenkommen, wurden klinische Fragestellungen und molekulare Arbeitsrichtungen miteinander verknüpft. Das Interdisziplinäre Zentrum für Funktionelle Genomik (FUGE) hat technische Plattformen für aufwändige Verfahren der molekulargenetischen Analyse, u.a. die Chip-basierte Transkriptomanalyse (Affymetrix-Station) und die Hochdurchsatzsequenzierung von DNA, eingerichtet, die fakultätsübergreifend in Anspruch genommen werden können. Da genetische Prädisposition zur multifaktoriellen

Tumor Research. Erlangen Medical School is part of a national genome research network involved in studying the origin, diagnosis, and treatment of colorectal cancer. Questions relating to the genesis of renal cell carcinoma are being studied in special research area 423 on 'Renal Damage: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms'. The causes of tumors of the hematogenic and lymphatic systems are being investigated in subprojects of special research area SFB 466 on 'Lymph Proliferation and Viral Immune Deficiency', SFB 643 on 'Strategies of Cellular Immune Prevention', as well as by the therapy unit on 'High Risk Malignoma in Children and Adults' (funded by the Wilhelm Sander Foundation). Epidemiological data on tumors is kept in the Bavarian Epidemiological Cancer Register in Erlangen. The Erlangen-Nuremberg Tumor Center includes data from regional hospitals and clinics engaged in the field of tumor research, in addition to Erlangen University's Medical Center and its various separate research institutes. A study comparing the effects of preoperative and postoperative chemotherapy in the treatment of rectal cancer was published in the New England Journal of Medicine by scientists working at the Radiotherapy Clinic and the Surgical Clinic, thus drawing international attention to this focal area of research within the report period.

Molecular Medicine. In addition to its defined research focuses, the Medical School has placed consistent emphasis on the disciplines of Molecular Medicine, Medical Technology (particularly imaging), and Clinical Studies. The close networking of research topics within each discipline clearly underscores the structural change that has taken place in medical research. Instead of a single institute having to house all the disciplines needed for its given area of expertise, we now have an interdisciplinary research unit or core unit with highly networked and extensively used technical services. The Franz Penzoldt Center is responsible for providing appropriate housing for animals used in experiments as well as for carrying out experiments with animals. It is a central facility which the Medical School shares with the other science departments. It is made up of the Palms Estate Building and the Animal Husbandry Section of the Biotech Development Laboratory (BTE) on the South Campus. Clinical questions are studied from a molecular point of view in interdepartmental research centers such as the Nikolaus Fiebiger Center for Molecular Medicine and the Emil Fischer Center, where mass spectrometry methods are applied. The Interdisciplinary Center for Functional Genomics (FUGE) has set up technical platforms for complex molecular-genetic analysis, including chip-based transcriptom analysis ('Affymetrix Station') and high-throughput sequencing of DNA. These facilities are used on an interdepartmental sharing basis. As genetic predisposition contributes substantially to multifactor pathogenesis in many diseases, this method could open up far-reaching opportunities for predicting risks and providing individualized therapies in the foreseeable future. Diagnostics based on molecular medicine has an extraordinarily high innovation potential. The combined effects of work in immunology, neuroscience, vascular, and tumor research could create considerable synergies.

Medical Technology. Novel developments and applications in imaging rapidly find their way from the Medical School to other science and engineering departments. There are also excellent links to the medical technology industry in the Erlangen area. Translational approaches aimed at shortening the transitional phase from preclinical development to clinical use are characteristic of imaging research. Siemens Medical Solutions founded the Imaging Science Institute (ISI) with a view to promoting translational research and it works closely together with the Medical School. DFG research group 661 on 'Multimodal Imaging in Preclinical Research' have excellent small animal imaging systems: 'Micro CT' (micro computer tomography), 'Small Animal PET' (positron emission tomography), and 'Small Animal MR' (magnetic resonance tomography). A professorship in Molecular Imaging, created with innovation funds from the Bavarian government, will be focused on the study of imaging processes at the molecular

Pathogenese vieler Erkrankungen wesentlich beiträgt, kann diese Methodik bereits in absehbarer Zeit weitreichende Möglichkeiten der Risikoprädiktion und individualisierten Therapie eröffnen. Molekularmedizinische Diagnostik besitzt ein außerordentlich hohes Innovationspotenzial, das durch Verbindung von immunologischer und neurowissenschaftlicher Forschung sowie Kreislauf- und Tumorforschung starke Synergien freisetzen wird.

Methodenschwerpunkt Medizintechnik. Die in der Bildgebung betriebenen experimentellen Entwicklungen und klinischen Applikationen strahlen nicht nur von der Medizinischen in die Technische und die Naturwissenschaftliche Fakultät aus, sondern sind auch mit dem industriellen Schwerpunkt Medizintechnik im Raum Erlangen hervorragend verknüpft. Charakteristisch für die Bildgebungsforschung sind translationale Ansätze, die auf eine Verkürzung der Übergangsphase von der präklinischen Entwicklung zur klinischen Anwendung zielen. Zur Förderung der translationalen Forschung hat Siemens Medical Solutions das mit der Medizinischen Fakultät eng kooperierende Imaging Science Institute (ISI) gegründet. Die DFG-Forschergruppe 661 „Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung" verfügt auf dem Gebiet der Kleintierbildgebung über eine hervorragende Infrastruktur mit Mikro-CT (Mikro-Computertomographie mit Röntgenstrahlung), Kleintier-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und Kleintier-MR (Magnet-Resonanz-Tomographie). Mit Bildgebungsverfahren auf molekularer und zellulärer Ebene soll sich die durch den Innovationsfonds des Freistaats Bayern eingerichtete Professur für „Molekulare Bildgebung" befassen. Neue Verfahren der Bildverarbeitung und –interpretation wurden in dem inzwischen abgeschlossenen Sonderforschungsbereich 603 „Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten" entwickelt. Während des Berichtszeitraums wurde vom bayerischen Innovationsfonds eine Förderung für den Studiengang „Medical Process Management" neu eingeworben, der an der Schnittstelle von Medizintechnik und Wirtschaftswissenschaften angesiedelt ist.

Methodenschwerpunkt Klinische Studien. Die Medizinische Fakultät hat darüber hinaus vor kurzem beschlossen, den Methodenschwerpunkt Klinische Studien als ein drittes und gleichberechtigtes Segment auszuweisen.

Internationalisierung. Unter dem Eindruck europäischer und industrieller Förderprogramme gewinnen internationale Kooperationen und Netzwerke zunehmend an Bedeutung. Um im internationalen Forschungswettbewerb erfolgreich zu sein, fördert die Medizinische Fakultät internationale Mobilität durch Berufungen aus dem Ausland und beteiligt sich an zahlreichen europäischen Netzwerken sowohl auf der Ebene von Exzellenznetzwerken (Network of Excellence, NoE) als auch von Strategic Targeted Research Projects (STREP). Als binationale Forschungseinrichtung befasst sich das vom Erlanger Biochemischen Institut und der Hebrew University in Jerusalem gemeinsam getragene Deutsch-Israelische Projekt „Pre-mRNA-Splicing of Ion Channels" mit Ionenkanalkrankheiten des Nervensystems und der Atemwege. Neue Wege der internationalen Mobilität eröffnet das am Institut für Virologie und der Harvard Universität angesiedelte Graduiertenkolleg „Viren des Immunsystems" (GK 1071), das Promotionsarbeiten von Nachwuchswissenschaftlern auf beiden Seiten des Atlantiks fördert und betreut.

Perspektiven. Durch ihre inhaltliche und methodische Fokussierung sieht sich die Medizinische Fakultät für die wissenschaftlichen und klinischen Herausforderungen der Zukunft gerüstet.

and cellular levels. New processes in imaging and image interpretation were developed in special research project 603 (now completed) on 'Model-Based Analysis and Visualization of Complex Scenes and Sensor Data'. During the report period renewed funding was secured from the Bavarian Innovation Fund for a degree program in Medical Process Management, a subject that is at the interface between Medical Technology and Economics.

Clinical Studies. The Erlangen Medical School recently decided to list Clinical Studies as a third discipline on an equal footing with the other two.

Internationalization. EU and industrial support programs have contributed towards the growing importance of international cooperation and networking. The Medical School seeks to promote international mobility and to improve its chances of success in international competition by accepting invitations to cooperate with universities in other countries as well as through its involvement in European Networks of Excellence (NoE) and in Strategic Targeted Research Projects (STREP). In a German-Israeli project on 'Pre-mRNA Splicing of Ion Channels' the Erlangen Biochemistry Institute and the Hebrew University of Jerusalem are jointly studying ion channel diseases of the nervous and respiratory systems. In a graduate program on 'Viruses of the Immune System' (GK 1071) the Institute of Virology and Harvard University are opening up new opportunities for international mobility by providing support for and overseeing the writing of doctoral theses by young scientists on both sides of the Atlantic.

Prospects. With the focuses it has established in terms of research topics and disciplines the Erlangen Medical School feels it is well positioned to address the scientific and clinical challenges of the future.

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: 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	-22835, -22264
Brehmer, Axel	Prof. Dr. med.	axel.brehmer@anatomie1.med.uni-erlangen.de	-22267, -22831
Wörl, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	juergen.woerl@anatomie1.med.uni-erlangen.de	-22835, -22870
Kressel, Michael	Priv.-Doz. Dr. med.	michael.kressel@anatomie1.med.uni-erlangen.de	-22835, –22872
Schrödl, Falk	Priv.-Doz. Dr. med.	falk.schroedl@anatomie1.med.uni-erlangen.de	–22267, –22867
Raab, Marion	Priv.-Doz. Dr. med	marion.raab@anatomie1.med.uni-erlangen.de	–22835, –23707

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

Die enterische Co-Innervation der quergestreiften Ösophagusmuskulatur des Menschen wurde gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. Jürgen Wörl studiert. Der erfolgreiche Nachweis dieser ungewöhnlichen Innervationsform beim Menschen legt die Möglichkeit nahe, dass Störungen der Co-Innervation bei der Pathogenese von Schluckstörungen eine Rolle spielen. Als interessanten Nebenbefund zeigten diese Untersuchungen eine Heterogenität motorischer Endplatten hinsichtlich des nikotinischen Azetylcholinrezeptors. Im Rahmen eines Aufenthalts im Labor von Prof. Takewaki (Gifu University, Japan) konnte Priv.-Doz. Dr. Wörl neue Hinweise auf die funktionelle Bedeutung der enterischen Co-Innervation im Sinne einer hemmenden Modulation der vagal induzierten Kontraktion der Ösophagusmuskulatur erarbeiten. Detaillierte Studien zur Ontogenese der enterischen Co-Innervation bei der Maus wiesen auf eine große Bedeutung dieser Innervationsbesonderheit in der prä- und frühen postnatalen Entwicklung der quergestreiften Ösophagusmuskulatur hin. In einer ultrastrukturellen Studie zur Ontogenese der Ösophagusmuskultur konnte gezeigt werden, dass glatte und quergestreifte Muskulatur sich getrennt entwickeln und letztere nicht, wie unlängst behauptet, durch Transdifferenzierung aus ersterer hervorgeht. Diese detaillierte Kenntnis der Ontogenese der Ösophagusmuskulatur und ihrer Innervation wird für das Studium der Ösophagusatresie an der Maus genutzt (Zusammenarbeit mit Dr. C. Breuer, Kinderklinik Erlangen). Die afferente, sensorische Innervation wird gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. Marion Raab untersucht. 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, konnten hinsichtlich ihrer chemischen Ausstattung mit vesikulären Glutamattransportern und purinergen P2X2/3 Rezeptoren weiter charaktersiert werden. Befunde zu engen Kontakten zwischen IGLEs und verschiedenen neuronalen und glialen Strukturen der myenterischen Ganglien, die auf komplexe Wechselwirkungen hindeuten, wurden durch solche zur Verteilung von glutamatergen Rezeptoren ergänzt. Studien zur internen Organisation des Enterischen Nervensystems (ENS), insbesondere zu morphologisch-chemischen Charakteristika myenterischer Neuronentypen beim Menschen und dem Schwein als Tiermodell werden von Prof. Dr. Axel Brehmer durchgeführt (Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut und der Chirurgischen Klinik Erlangen, der Chirurgie des Klinikums Fürth und der Abteilung für Pathologie des Klinikums Bamberg). Im Berichtszeitraum zeigte sich insbesondere, dass eine unmittelbare Übertragung vieler an Tiermodellen (Meerschweinchen, Schwein, u.a.) gewonnener Kenntnisse über enterische Neuronen auf den Menschen weder aufgrund allein chemischer noch allein morphologischer Merkmale möglich ist. Vielmehr erscheint hier eine vergleichende, mehrere Spezies und Methoden einbeziehende Betrachtungsweise zielführend. In den nächsten Jahren soll die bereits erarbeitete Neuronentypisierung im Plexus myentericus des Menschen weiterentwickelt und durch Einbeziehung der submukösen Gangliengeflechte zur Basis der neurohistopathologischen Diagnostik von „funktionellen" Darmerkrankungen ausgebaut werden.

1. Innervation of the gastrointestinal tract

Enteric coinnervation of striated muscle in the human esophagus was studied together with Priv.-Doz. Dr. Jürgen Wörl. Presence of this unusual innervation in the human esophagus suggests a role for disturbed coinnervation in pathogenesis of swallowing disorders. Aa a corollary, these studies provided evidence for heterogeneity of nicotinic acetylcholine receptors in motor endplates of the esophagus. During a visit in Prof. Takewaki's laboratory (Gifu University, Japan) Dr. Wörl was able to find novel indications for an inhibitory modulation by enteric coinnervation of vagally induced contractions of esophageal striated muscle. Developmental studies suggested a main role in establishment of proper innervation of esophageal muscle in the early postnatal period. An ultrastructural study could demonstrate independent origins of smooth and striated esophageal muscle fibers in contrast to a recently proposed transdifferentiation of the latter from the former. This detailed knowledge about ontogeny of esophageal muscle and its innervation is pivotal for ongoing studies on esophageal atresia in mouse models (collaboration with Dr. C. Breuer, Pediatric Clinic Erlangen). The afferent innervation of the esophagus is being investigated together with Priv.-Doz. Dr. Marion Raab. Afferent vagal terminals around myenteric ganglia, so-called IGLEs, fulfilling most likely mechanosensory and probably also other integrative functions were further characterized as to their equippment with vesicular glutamate transporters and purinergic P2X2/3 receptors. Findings of close contacts of IGLEs and various neuronal and glial structures in myenteric ganglia were complemented by data on glutamatergic receptors. Studies on the organization of the enteric nervous system (ENS), in particular morpho-chemical phenotyping of myenteric neurons in the human end porcine gastrointestinal tract, are performed by Prof. Dr. Axel Brehmer in collaboration with the Departments of Pathology and Surgery of the FAU, the Department of Surgery in Fürth and the Department of Pathology in Bamberg. It turned out that direct transfer of phenotyping concepts from animal models to the human ENS is possible neither on chemical nor morphological grounds alone. Rather, a comparative approach using complementary methods in several different species appears more promising. Over the next years, neuronal phenotyping in the human myenteric plexus as already established will be extended to submucous ganglia, thus providing a sound basis for neurohistopathological diagnostics of so-called functional gastrointestinal disorders.

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

Prof. C. Chiang, Vanderbilt University Medical Center, Department of Cell and Developmental Biology, Nashville, TN, USA

Dr. N. Clerc, CNRS, Marseille, France

Prof. G.-L. Ferri, Istituto di Citomorfologia, Università di Cagliari, Cagliari, Italia

Prof. J.B. Furness, Department of Anatomy and Cell Biology, University of Melbourne, Australia

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

Dr. H. Kuramoto, Department of Applied Biology, Kyoto Institute of Technology, Kyoto, Japan

Prof. T. Takewaki, Dr. T. Shiina, Dr. A. Boudaka, Department of Basic Veterinary Science, Laboratory of Physiology, The United Graduate School, Gifu University, Gifu, Japan

Prof. J.-P. Timmermans und Prof. D Adriaensen, Institute of Histology and Cell Biology, UA, Antwerpen, Belgium

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brehmer A, Blaser B, Seitz G, Schrodl F, Neuhuber W (2004) Pattern of lipofuscin pigmentation in nitrergic and non-nitrergic, neurofilament immunoreactive myenteric neuron types of human small intestine. Histochem Cell Biol 121: 13-20

Brehmer A, Croner R, Dimmler A, Papadopoulos T, Schrodl F, Neuhuber W (2004) Immunohistochemical characterization of putative primary afferent (sensory) myenteric neurons in human small intestine. Auton Neurosci 112: 49-59

Brehmer A, Schrodl F, Neuhuber W, Tooyama I, Kimura H (2004) Co-expression pattern of neuronal nitric oxide synthase and two variants of choline acetyltransferase in myenteric neurons of porcine ileum. J Chem Neuroanat 27: 33-41

Breuer C, Neuhuber WL, Worl J (2004) Development of neuromuscular junctions in the mouse esophagus: morphology suggests a role for enteric coinnervation during maturation of vagal myoneural contacts. J Comp Neurol 475: 47-69

Kraus T, Neuhuber WL, Raab M (2004) Vesicular glutamate transporter 1 immunoreactivity in motor endplates of striated esophageal but not skeletal muscles in the mouse. Neurosci Lett 360: 53-6

Raab M, Neuhuber WL (2004) Intraganglionic laminar endings and their relationships with neuronal and glial structures of myenteric ganglia in the esophagus of rat and mouse. Histochem Cell Biol 122: 445-59

Brehmer A, Lindig TM, Schrodl F, Neuhuber W, Ditterich D, Rexer M, Rupprecht H (2005) Morphology of enkephalin-immunoreactive myenteric neurons in the human gut. Histochem Cell Biol 123: 131-8

Raab M, Neuhuber WL (2005) Number and distribution of intraganglionic laminar endings in the mouse esophagus as demonstrated with two different immunohistochemical markers. J Histochem Cytochem 53: 1023-31

Worl J, Neuhuber WL (2005) Ultrastructural analysis of the smooth-to-striated transition zone in the developing mouse esophagus: emphasis on apoptosis of smooth and origin and differentiation of striated muscle cells. Dev Dyn 233: 964-82

Brehmer A, Schrodl F, Neuhuber W (2006) Morphology of VIP/nNOS-immunoreactive myenteric neurons in the human gut. Histochem Cell Biol 125: 557-65

Ewald P, Neuhuber WL, Raab M (2006) Vesicular glutamate transporter 1 immunoreactivity in extrinsic and intrinsic innervation of the rat esophagus. Histochem Cell Biol 125: 377-95

Ganns D, Schrodl F, Neuhuber W, Brehmer A (2006) Investigation of general and cytoskeletal markers to estimate numbers and proportions of neurons in the human intestine. Histol Histopathol 21: 41-51

Jungbauer C, Lindig TM, Schrodl F, Neuhuber W, Brehmer A (2006) Chemical coding of myenteric neurons with different axonal projection patterns in the porcine ileum. J Anat 209: 733-43

Kallmunzer B, Sorensen B, Neuhuber WL, Worl J (2006) Heterogeneity of neuromuscular junctions in striated muscle of human esophagus demonstrated by triple staining for the vesicular acetylcholine transporter, alpha-bungarotoxin, and acetylcholinesterase. Cell Tissue Res 324: 181-8

Kapp S, Schrodl F, Neuhuber W, Brehmer A (2006) Chemical coding of submucosal type V neurons in porcine ileum. Cells Tissues Organs 184: 31-41

Shiina T, Shimizu Y, Boudaka A, Worl J, Takewaki T (2006) Tachykinins are involved in local reflex modulation of vagally mediated striated muscle contractions in the rat esophagus via tachykinin NK1 receptors. Neuroscience 139: 495-503

2. Autonome Innervation des Auges

Da die Kenntnis der Innervation der Aderhaut ein Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese der Glaukomerkrankung ist, sind von Untersuchungen der intrinsischen choroidalen Neurone (ICN) und ihrer Verbindungen neue Einblicke in die Genese dieser Erkrankung, aber auch anderer Störungen der okulären Homöostase zu erwarten. Gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. Falk Schrödl und Prof. Dr. Axel Brehmer, und in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppe von Dr. M.E. De Stefano (Rom), Prof. D. Nickla (Boston), Prof. M.E. Fitzgerald (Memphis, TN), Prof. J.-P. Timmermans (Antwerpen) und Frau Prof. E. Lütjen-Drecoll (Institut für Anatomie LS II) werden diese choroidalen Neurone bei Mensch und verschiedenen Vogelspezies mittels Immunzytochemie, Elektronenmikroskopie, Tracingtechniken und Elektrophysiologie näher charakterisiert. In der Berichtsperiode wurde eine umfangreiche vergleichend-anatomische Studie an zahlreichen Vogelspezies abgeschlossen. Auch konnten neue Erkenntnisse über die Verbindungen des Ganglion pterygopalatinum beim Vogel, aus dem ein Großteil der parasympathischen Innervation des Auges stammt, gewonnen werden. Daneben wurde in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. C. Cursiefen, Priv.-Doz. Dr. A. Bergua und Prof. A. Jünemann (Augenklinik Erlangen) die ontogenetischen Grundlagen der Avaskularität der Cornea untersucht.

2. Autonomic innervation of the eye

Since detailed knowledge of choroidal innervation is of key importance for understanding glaucoma pathogenesis, investigation of intrinsic choroidal neurons (ICN) and their connections is expected to provide new insights in this and other fields of ocular homeostasis. Together with Priv.-Doz. Dr. Falk Schrödl and Prof. Dr. Axel Brehmer, and in collaboration with Dr. M.E. De Stefano (Rome), Prof. D. Nickla (Boston), Prof. M.E. Fitzgerald (Memphis, TN), Prof. J.-P. Timmermans (Antwerp) and Prof. E. Lütjen-Drecoll (Institute of Anatomy II), ICN in various bird species and humans are studied using immunocytochemistry, electron microscopy, neuronal tracing and electrophysiology. In particular, an extensive comparative anatomical study on several avian species was completed. In addition, novel findings on the connectivity of the pterygopalatine ganglion, a main source of parasympathetic innervation of the eye, were provided. Besides, ontogeny of the avascularity of the human cornea was studied in collaboration with Priv.-Doz. Dr. C. Cursiefen, Priv.-Doz. Dr. A. Bergua and Prof. A. Jünemann (Department of Ophthalmology, Erlangen).

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

Prof. Dr. D. Nickla, The New England College of Optometry, Boston, MA, USA

Prof. Dr. M. E. Fitzgerald, Department of Biology, Anatomy and Neurobiology, University of Tennessee, College of Medicine, Memphis, TN, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

May CA, Neuhuber W, Lütjen-Drecoll E (2004) Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 45: 361-7

Schroedl F, De Stefano ME, Reese S, Brehmer A, Neuhuber WL (2004) Comparative anatomy of nitrergic intrinsic choroidal neurons (ICN) in various avian species. Exp Eye Res 78: 187-96

Schrodl F, De Stefano ME, Minvielle F, Brehmer A, Neuhuber WL (2005) Somatostatin immunoreactivity in quail pterygopalatine ganglion. J Anat 206: 249-55

Cursiefen C, Rummelt C, Junemann A, Vorwerk C, Neuhuber W, Kruse FE, Schroedl F (2006) Absence of blood and lymphatic vessels in the developing human cornea. Cornea 25: 722-6

Schrodl F, Brehmer A, Neuhuber WL, Nickla D (2006) The autonomic facial nerve pathway in birds: a tracing study in chickens. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 3225-33

3. Nervensystem, Entzündung und Schmerz

Gemeinsam mit Frau Prof. G. Tiegs und Priv.-Doz. Dr. G. Sass (Institut für exp. u. klin. Pharmakologie u. Toxikologie, Erlangen) wurden Untersuchungen zur Beeinflussung von experimentell induzierten Entzündungsprozessen in der Leber durch das autonome Nervensystem weitergeführt. Dabei konnten unsere bisherigen Ergebnisse zur Schlüsselrolle von Substanz P, die aus primärafferenten Axonen peripher freigesetzt wird, und des Neurokinin-1-Rezeptors erhärtet und erweitert werden. Wir begannen auch mit Untersuchungen zur Rolle von CGRP bei diesen Entzündungsvorgängen. Dessen Wirkung scheint jener von Substanz P zum Teil entgegengesetzt, jedenfalls aber komplexer als diese zu sein. Diese Befunde könnten die Vorraussetzung für neuartige Ansätze zur Therapie der Hepatitis und anderer immuntoxischer Leberschädigungen bilden. In Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. S. Sauer und Prof. P. W. Reeh (Institut für Physiologie und exp. Pathophysiologie, Erlangen) wurden funktionelle Befunde zu einer durch Protonen über den TRPV1- (Capsaicin-) Rezeptor vermittelten CGRP-Freisetzung aus präterminalen Axonen ultrastrukturell verifiziert.

3. Nervous system, inflammation and pain

Modulation of immunologic and inflammatory processes in the liver by the autonomic nervous system are studied together with Prof. G. Tiegs and Priv.-Doz. Dr. G. Sass (Institute of Pharmacology and Toxicology, Erlangen) in various mouse models of experimental hepatitis. Our previous results demonstrating a pivotal role of Substance P which is released from peripheral afferent axon terminals and of neurokinin-1 receptor could be corroborated and extended. These results may provide new options for hepatitis therapy. We also started investigating the role of CGRP in these inflammatory processes which is partly antagonistic to substance P and more complex. Ultrastructural immunohistochemical studies in collaboration with Priv.-Doz. Dr. S. Sauer and Prof. P. W. Reeh (Institute of Physiology and exp. Pathophysiology, Erlangen) led to confirmation of functional data on proton-induced TRPV1-mediated CGRP release from preterminal axons.

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bang R, Biburger M, Neuhuber WL, Tiegs G (2004) Neurokinin-1 receptor antagonists protect mice from CD95- and tumor necrosis factor-alpha-mediated apoptotic liver damage. J Pharmacol Exp Ther 308: 1174-80

Bernardini N, Neuhuber W, Reeh PW, Sauer SK (2004) Morphological evidence for functional capsaicin receptor expression and calcitonin gene-related peptide exocytosis in isolated peripheral nerve axons of the mouse. Neuroscience 126: 585-90

Sass G, Seyfried S, Parreira Soares M, Yamashita K, Kaczmarek E, Neuhuber WL, Tiegs G (2004) Cooperative effect of biliverdin and carbon monoxide on survival of mice in immune-mediated liver injury. Hepatology 40: 1128-35

4. Zellbiologie von Tumorsuppressor-Genen

Das Neurofibromatose Typ2 (NF2)-Gen ist ein Tumorsuppressor-Gen, dessen Deletion typischerweise 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. Michael Kressel konnte neue, bisher unbekannte Isoformen dieses Proteins identifizieren, die zytoplasmatisch und vor allem auch im Zellkern lokalisiert sind. Das Zellwachstum ist vermutlich abhängig von der relativen Expression dieser Isoformen. Die Funktionen der Isoformen und die Mechanismen, die ihre zytoplasmatische bzw. nukleäre Lokalisation bestimmen, werden mit einem Repertoire von molekularbiologischen und morphologischen Methoden studiert. Insbesondere kommen dabei artifizielle NF2-Konstrukte zur Anwendung, die bereits zur Eingrenzung spezifischer Proteindomänen führten, welche den Transport bestimmter Isoformen in den Zellkern regulieren.

4. Cell biology of tumor suppressor genes

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

artificial NF2 constructs led to the recognition of specific protein domains regulating transport of certain isoforms to the nucleus.

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

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

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 111.959 € 2005: 149.149 € 2006: 98.209 €

Habilitationen / Lecturat qualification

Dr. med. Falk Schrödl: Intrinsische choroidale Neurone – Morphologie und mögliche Funktion (2004)

Dr. med. Marion Raab: Morphologisch-neurochemische Studien an viszeralen Sensoren: die intraganglionären laminären Endigungen (IGLEs) im Ösophagus (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Breuer, Christian Dr. med.: Entwicklung der vagalen und enterischen Innervation von motorischen Endplatten der quergestreiften Ösophagusmuskulatur bei C57Bl6-Mäusen (2004)

Dütsch, Frank Dr. med.: Entwicklung der Enterischen Co-Innervation bei NMRI- und BALB/c-Mäusen (2004)

Kaiser, Matthias Dr. med.: Die enge topographische Beziehung Dynorphin-immunoreaktiver Nervenfasern zu Lymphozyten in der Leber deutet auf opioiderge Neuroimmunmodulation – eine morphologische Studie (2004)

Krauß, Friederike Dr. med., „Verteilung Dil-markierter afferenter Vagusfasern im Verdauungstrakt der Ratte" (2005)

Beyer, Sibylle Dr. med.: Nitrerg Co-Innervation am pharyngo-ösophagealen Übergang der Ratte (2006)

Dentsch, Christian Dr. med.: Elektrophysiologische und elektronenmikroskopische Charakterisierung des Nervus laryngeus recurrens (2006)

Jungbauer, Carsten Dr. med.: Chemische Kodierung von myenterischen Neuronen mit unterschiedlichen axonalen Projektionsmustern im Ileum des Schweins (2006)

Müller, Andrea Dr. med.: Vergleich der Innervation mit Substanz P-, NPY-, VIP- und GRP-ergen Fasern in gesundem, tumorösem und entzündlich verändertem Pankreasgewebe (2006)

Wachter, Ronny Dr. med.: Kompartimente des Fußes mit besonderer Berücksichtigung des Fußrückens (2006)

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

Prof. Dr. Winfried L. Neuhuber
Associate Editor, Cells Tissues Organs
Editorial Board, Histochemistry and Cell Biology; The Anatomical Record

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

Distraktion versus Augmentation – Moderne Behandlungskonzepte zur Knochenregeneration, 26./27.03.2004 (gemeinsam mit Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Erlangen)

2. Internationaler Operationskurs – Diagnostik und Chirurgie von Speicheldrüsenerkrankungen, 29.09.-01.10.2004 (gemeinsam mit HNO-Klinik, Erlangen)

Anatomie für Anästhesisten, (gemeinsam mit Klinik für Anästhesiologie, Erlangen)

XXIII. Nürnberger Arthroskopiekurs, 25./26.11.2004 (gemeinsam mit Klinik für Unfallchirurgie, Klinikum Nürnberg-Süd)

TEE in der Anästhesie und Intensivmedizin, 24.-26.01.2005 (gemeinsam mit Klinik für Anästhesiologie, Erlangen)

Anatomie für Anästhesisten, 14./15.10.2004, 10./11.03., 07./08.04. und 13./14.10.2005 sowie 30./31.03. und 12./13.10.2006 (gemeinsam mit Klinik für Anästhesiologie, Erlangen)

4. Internationaler Operationskurs – Diagnostik und Chirurgie von Speicheldrüsenerkrankungen, 04.-06.10.2006 (gemeinsam mit HNO-Klinik, Erlangen)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Curriculum Implantologie, 2 mal jährlich (gemeinsam mit der Bayerischen Landeszahnärztekammer und der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie)

Regelmäßige anatomische Fortbildungen für die Arbeitsgemeinschaft Manuelle Medizin (Physio Akademie), das Deutsche Fortbildungsinstitut für Osteopathie und die Osteopathieschule Deutschland

Regelmäßige anatomische Demonstrationen für medizinisches Fachpersonal

Anatomisches Institut
Lehrstuhl für Anatomie II

Anatomical Institute
Chair for Anatomy II

Universitätsstraße 19, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22864
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22862
http://www.anatomie2.med.uni-erlangen.de
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
Eichhorn, Michael	Prof. Dr. med.	m.eichhorn@anatomie2.med.uni-erlangen.de	-22830
Tamm, Ernst *(bis Ende 2004)*	Prof. Dr. med.	ernst.tamm@anatomie2.med.uni-erlangen.de	-26745
May, Christian Albrecht *(bis Ende 2004)*	PD Dr. med.	albrecht.may@anatomie2.med.uni-erlangen.de	-26732

Forschungsschwerpunkte

- Glaukom
- Altern und altersbedingte degenerative Augenerkrankungen, Akkommodation
- 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

Die morphologische und molekularbiologische Analyse der Pathogenese verschiedener Glaukomformen ist zentraler Forschungsschwerpunkt am Anatomischen Institut. Ein typischer diagnostischer Faktor primärer Glaukome ist ein erhöhter Augeninnendruck (IOD). Die ursprüngliche Hypothese, dass die IOD-Erhöhung durch vermehrte Ablagerung von extrazellulärem Material (EZM) in der Kammerwasserabflussregion (sog. „SD-Plaques") des Auges verursacht wird, wurde durch korrelative und physiologische Studien überprüft. Diese Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Douglas Johnson von der Mayo Clinic Rochester/USA durchgeführt. Von dort wurden und werden dem Anatomischen Institut Glaukomspenderaugen zur Verfügung gestellt, zu denen detaillierte klinischen Diagnosen, wie z.B. IOD-Verläufe und Medikation, vorhanden sind. In den erwähnten Studien wurden ultrastrukturelle Veränderungen sowie die Zusammensetzung des extrazellulären Materials in verschiedenen Glaukomformen mit elektronenmikroskopischen und immunhistochemischen Methoden qualitativ und quantitativ analysiert und in Korrelation mit den klinischen Daten sowie dem Axonverlust im Sehnerv gesetzt (PD. Dr. Johannes Gottanka, Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll, Dr. Michael Scholz, Ozan Tektas). Das Ergebnis dieser Studien war, dass es offenkundige Unterschiede in der Pathogenese und den Pathomechanismen zwischen den verschiedenen Glaukomtypen gibt. Für das Pseudoexfoliationsglaukom (PEXG) wurde die ursprüngliche Hypothese verifiziert, d.h. bei dieser Form der Glaukomerkrankung wird EZM, sog. PEX-Material, vermehrt in der Abflussregion abgelagert, was zu einer Erhöhung des Abflusswiderstandes und damit des IOD führt, der schließlich die Nervendegeneration im Sehnerv (Optikusneuropathie) zur Folge hat. Beim primären Offenwinkelglaukom (POWG) dagegen besteht keine Korrelation zwischen IOD-Steigerung und EZM im Abflussbereich bzw. Axonverlust im N. opticus. Allerdings besteht eine Korrelation zwischen Nervenfaserdegeneration im Sehnerven und vermehrtem EZM in der Kammerwasserabflussregion. Daraus wurde für das POWG die Hypothese formuliert, dass Faktoren im Auge zirkulieren, die sowohl die EZM-Vermehrung in der Abflussregion induzieren, gleichzeitig aber auch kausal an der Nervendegeneration im Sehnerv beteiligt sind. Dieser Hypothese wurde in Zell- und Organkulturexperimenten des vorderen Augenabschnittes und Zellkulturen von Astrozyten des N. opticus nachgegangen. Die Kulturen wurden mit glaukomassoziierten Faktoren, wie z.B. TGF-β_2, in-vitro behandelt und die faktorinduzierten strukturellen sowie transkriptionellen Veränderungen mit morphologischen bzw. biochemischen Verfahren untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass TGF-β_2 sowohl in Zellen der Abflussregion als auch in Astrozyten des Sehnerven die Synthese von EZM-Komponenten aktiviert, gleichzeitig den proteolytischen Abbau von EZM reprimiert. Darüber hinaus ergaben diese Studien, dass die Zellen der beiden Kompartimente (Abflussregion und Sehnerv) unterschiedliche EZM-Komponenten nach TGF-β_2 Induktion exprimierten, was mit den Befunden der immunhistochemischen Untersuchungen über die EZM-Veränderungen an Spendermaterial übereinstimmt. (Dr. R. Fuchshofer, Dr. Marco Birke, Carolin Neumann, Christian Hammer, Prof. Dr. Michael Eichhorn, Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll).
Neben der morphologischen Analyse des Nervenfaserverlustes und Änderungen der EZM an Spenderaugen stand auch das Gefäßsystem und dessen Veränderungen als eventuell kausaler Faktor der Glaukomentstehung im Mittelpunkt der Forschung. (PD Dr. Albrecht May, PD Dr. Johannes Gottanka, Dr. Michael Scholz, Ozan Tektas, Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll). Im Primatenzentrum in Madison/Wisconsin/USA wurde von Prof. Paul Kaufman bei Affenaugen durch Laserkoagulation des Kammerwasserabflussgewebes der Augeninnendruck erhöht und dadurch glaukomatöse Veränderungen des hinteren Augenabschnittes induziert. In Zusammenarbeit mit Prof. Thomas Mittag, Mount Sinai/New York untersuchten wir Mäuse mit spontan auftretendem Glaukom. Alle Tiere wurden eingehend physiologisch und ophthalmologisch untersucht. In unserem Labor wurden 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 wurden. Unterschiedliche transgene Mäuse werden z. Zt. im Institut gezüchtet und analysiert (PD Dr. Albrecht May, Dr. Marco Birke, Dr. Michael Scholz, Dr. Edith Adamek, Ozan Tektas, Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll).

1. 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. Douglas Johnson) we analyzed the composition of the extracellular material in the outflow pathways of donor eyes suffering from different kinds of glaucoma. The clinical data were correlated with the quantitative and qualitative data obtained by electronmicroscopy and immunohistochemistry and with the axon loss in the optic nerve (Prof. Dr. Lütjen-Drecoll, PD Dr. Johannes Gottanka, Dr. Michael Scholz, Ozan Tektas). 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 was investigated by morphological and biochemical methods. In addition, the morphology of eyes of mice with different gene defects were 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. Rudolf Fuchshofer, Dr. Marco Birke, Carolin Neumann, Christian Hammer, Prof. Dr. Michael Eichhorn, Prof. Dr. Elke 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 vas-

culature of the choroid, the optic nerve and the changes of the neuronal retina are analyzed (PD Dr. Albrecht May, PD Dr. Johannes Gottanka, Dr. Michael Scholz, Ozan Tektas, Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll). In the Wisconsin Regional Primate Research Center, Madison/Wisconsin/USA, Prof. Paul 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. Thomas Mittag (Mount Sinai Hospital/New York), we also investigated the morphological changes in mice eyes with spontaneous development of glaucoma to correlate the morphology with different stages and severities of glaucomatous changes (PD. Dr. Albrecht May, Dr. Marco Birke, Dr. Michael Scholz, Ozan Tektas, Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll).

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

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

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Fuchshofer R, Birke M, Welge-Luessen U, Kook D, Lütjen-Drecoll E (2004) Transforming growth factor-β2 modulated extracellular matrix component expression in cultured human optic nerve head astrocytes. Invest Ophthalmol & Vis Sci 46: 568-578

Gottanka J, Chan D, Eichhorn M, Lütjen-Drecoll E, Ethier R (2004) Effects of TGF-β2 in perfused human eyes. Invest Ophthalmol & Vis Sci 45: 153-158

Gottanka J, Kuhlmann A, Scholz M, Johnson DH, Lütjen-Drecoll E(2004) Pathophysiologic changes in the optic nerves of eyes with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. Invest Ophthalmol & Vis Sci 46

Lütjen-Drecoll E (2004) Morphological changes in glaucomatous eyes and the role of TGFβ2 for the pathogenesis of the disease. Exp Eye Res. 81: 1-4

May CA, Lütjen-Drecoll E (2004) Choroidal ganglion cell changes in human glaucomatous eyes. Journal of Glaucoma 13: 389-399

May CA, Neuhuber W, Lütjen-Drecoll E (2005) Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells. Invest Ophthalmol & Vis Sci 45: 361-367

Selbach JM, Rohen JW, Lütjen-Drecoll E (2005) Angioarchitecture and innervation of the primate anterior episclera. Current Eye Research 30: 337-344

Bachmann B, Birke M, Kook D, Eichhorn M, Lütjen-Drecoll E (2006) Ultrastructural and biochemical evaluation of the porcine anterior chamber perfusion model. IOVS 47: 2011-2020

Fuchshofer R, Welge-Lüßen U, Lütjen-Drecoll E, Birke M (2006) Biochemical and morphological analysis of basement membrane component expression in corneoscleral and cribriform human trabecular meshwork cells. IOVS 47: 794-801

May C A, Kaufman P L, Lütjen-Drecoll E, Scholz M (2006) Choroidal innervation and optic neuropathy in macacque monkeys with laser- or anterior chamber perfusion-induced short-term elevation of intraocular pressure. Exp Eye Res 82: 1060-1067

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 (PD. Dr. Albrecht May, Prof. Dr. Elke 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. Hans Bloemendal) und dem Eye Research Institute, Oakland Universität, Rochester, USA (Prof. Venkat N. Reddy) durchgeführt (Prof. Dr. Elke 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) wurden 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. Elke Lütjen-Drecoll).

2. 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 (PD. Dr. Albrecht May, Prof. Dr. Elke 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. Hans Bloemendal) and the Eye Research Institute at Oakland University, Rochester, USA (Prof. Venkat N. Reddy) (Prof. Dr. Elke 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) were examined in cooperation with the local Department of Ophthalmology and the Human Optics company, in order to gather the basic knowledge for an improved application of flexible accommodating lenses (Prof. Dr. Elke Lütjen-Drecoll).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Hans Bloemendal, Department of Biochemistry, Nijmegen, Holland

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ohlmann AV, Adamek E, Ohlmann E, Lütjen-Drecoll E (2004) Norrie gene production is necessary for repression of hyaloid vessels.Invest Ophthalmol & Vis Sci 45: 2384-2390

May C A, Lütjen-Drecoll E (2005) Choroidal ganglion cells in prenatal, young, and middle-aged human donor eyes. Current Eye Research 30: 667-672

May C A, Lütjen-Drecoll E, Narfström K (2005) Morphological changes in the anterior segment of the Abyssinian cat eye with hereditary Rod-cone degeneration. Curr Eye Res 30: 855-862

Ohlmann AV, Ohlmann A, Welge-Lüßen U, May CA (2005) Localization of collagen XVIII and endostatin in the human eye. Current Eye Res. 3: 27-34

Fuchshofer R, Welge-Lüßen U, Lütjen-Drecoll E, Birke M (2006) Biochemical and morphological analysis of basement membrane component expression in corneoscleral and cribriform human trabecular meshwork cells. IOVS 47: 794-801

3. Immunprivileg des Auges

Das Auge ist ein immunologisch privilegiertes Organ. Dies äußert sich darin, dass allogene Transplantate – wie z.B. der Hornhaut – über einen längeren Zeitraum in Kompartimenten des Auges verweilen können, ohne abgestoßen zu werden. Diese Besonderheit des Auges ist bereits seit über 100 Jahren bekannt und wurde dadurch erklärt, dass es im Auge kein echtes Lymphgefäßsystem gibt. Heute ist bekannt, dass antigenpräsentierende Zellen (APZ) diese Schranken passieren können und in den Augengeweben nachweisbar sind. In den letzten 20-30 Jahren haben Untersuchungen der Arbeitsgruppe von W. Streilein gezeigt, dass der Zytokinspiegel innerhalb der Augenkompartimente essenziell für die Aufrechterhaltung des Immunprivilegs ist (Übersichtsartikel: Streilein & Cousins, 1990, Streilein, 1999 a-c, Streilein et al., 1999). Diese Arbeitsgruppe zeigte darüber hinaus, dass bei Nagern die typische Typ IV-Immunreaktion nach subkutaner Injektion eines Antigens ausbleibt, wenn das gleiche Antigen zuvor in die Augenvorderkammer injiziert wurde. Streilein bezeichnete dieses Phänomen als anterior chamber associated immune deviation (ACAID; Streilein, 1990). In Zusammenarbeit mit W. Streilein zeigte unsere Arbeitsgruppe, dass ACAID auch bei nicht humanen Primaten nachweisbar ist. Die genauen Mechanismen, die diesem intraokulären Phänomen zu Grunde liegen, werden weiter untersucht (Dr. Edith Adamek, Dr.Thomas Buder). Der Kammerwasserabfluss aus dem Auge erfolgt im wesentlichen auf 2 Wegen: 1. über den so genannten konventionellen Weg durch das Trabekelwerk und den Schlemm Kanal in die episkleralen Gefäße und damit direkt in das Blut, und 2. über den uveoskleralen Weg durch Bindegewebsspalten im Ziliarmuskel, den suprachoroidalen Spalt und die Bindegewebsscheiden der Gefäß-Nervenstraßen durch die Sklera in die Orbita. In der Orbita sind Lymphgefäße vorhanden, die den Anschluss an regionale Lymphknoten (submandibulär, cervical etc.) ermöglichen. Es wird untersucht, in welcher Form die Immunantwort verändert wird, wenn die APZ und/oder löslichen Antigene über den uveoskleralen Abflussweg in regionale Lymphknoten gelangen. In ersten Pilotstudien wurden bezüglich dieser Fragestellung Affenaugen durch lokale Appliation mit Prostaglandin F2α-Präparaten behandelt. Prostaglandin F2α und Prostanoide werden seit Jahren in der Glaukomtherapie angewandt, da sie den Augeninnendruck effektiv herabsetzen. Die Augeninnendruck senkende Wirkung beruht im Wesentlichen auf einer Erhöhung des uveoskleralen Abflusses. In früheren Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass die intramuskulären Bindegewebsspalten im Ziliarmuskel durch PGF2α-Gabe erweitert werden. Zusätzlich war bei Tieren, die für 5 Tage mit PGF2α behandelt worden waren, ACAID nicht mehr auslösbar). Da es sich hierbei um Versuche an Affen handelte, konnten aufgrund der geringen Fallzahl keine definitiven Aussagen gemacht werden. Inzwischen wurde der Augendruck senkende Effekt von Prostaglandin-Applikation auch bei Mäusen nachgewiesen. Erste experimentelle Befunde unserer Arbeitsgruppe deuten an, dass auch im Mausmodell nach ca. 5 Tagen PGF2α Behandlung die ACAID-Reaktion nicht mehr auslösbar ist.
In enger Zusammenarbeit mit Prof. B. Ehinger, Augenklinik Lund/Schweden, und Prof. A. Kampik, Augenklinik München, ist es uns gelungen nachzuweisen, dass auch die gefäßreiche Uvea immunologisch privilegiert ist. Die Mechanismen, die diesem Privileg zugrunde liegen, werden weiter analysiert (Dr. Edith Adamek, Dr. Thomas Buder, Prof. Elke Lütjen-Drecoll).

3. 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 Wayne Streilein/Boston/USA. Anterior chamber associated immune deviation (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. model (retinal degeneration

(rd)-mice) which loose ACAID with age. To study the mechanisms that are evoked during elicitation of ACAID, we inject antigens into the anterior chamber of the eye and investigate 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. Bernd Ehinger (Department of Ophthalmology, Lund/Sweden), and Prof. Anselm Kampik (Eye Department Munich) we discovered, that the highly vascularized uvea is also immune privileged. The mechanisms responsible for this privilege are investigated (Dr. Edith Adamek, Dr. Thomas Buder, Prof. Elke Lütjen-Drecoll). One prerequisite for the ACAID phenomenon is the migration of APC through the trabecular meshwork into the spleen. It is presently analyzed which factors can influence these migration of the cells using tissue and organ culture methods.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

May CA, Lütjen-Drecoll E (2004) Choroidal ganglion cell changes in human glaucomatous eyes. Journal of Glaucoma 13: 389-399

May CA, Neuhuber W, Lütjen-Drecoll E (2004) Immunohistochemical classification and functional morphology of human choroidal ganglion cells. Invest Ophthalmol & Vis Sci 45: 361-367

May C A, Lütjen-Drecoll E (2005) Choroidal ganglion cells in prenatal, young, and middle-aged human donor eyes. Current Eye Research 30: 667-672

Nilsson S F E, Drecoll E, Lütjen-Drecoll E, Toris C B, Krauss A H-P, Kharlamb A, Nieves A, Guerra T, Woodward D F (2006) The prostaglandin EP_2 receptor agonist Butaprost increases uveoscleral outflow in the Cynomolgus monkey. IOVS 47: 4042-4049

Selbach JM, Rohen JW, Lütjen-Drecoll E (2006) Angioarchitecture and innervation of the primate anterior episclera. Current Eye Research 30: 337-344

4. Molekulare Anatomie und Embryologie

Die Forschungsschwerpunkte der Professur für Molekulare Anatomie und Embryologie (Prof. Dr. Ernst 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 (Markus 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. Andreas Goldwich, Dr. med. Andreas Ohlmann, Markus Zillig, PD Dr. med. Cassandra 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. Andreas Goldwich, Daniela Baulmann). Weiterhin werden in vitro die regulative 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 verantwortliche 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 βB1-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. Andreas Ohlmann, Dr. rer. nat. Michael 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 (Markus Zillig, PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Daniela 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 (PD Dr. med. Cassandra 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.

4. Molecular Anatomy and Embryology

The section on Molecular Anatomy and Embryology (Prof. Dr. Ernst 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. Andreas Goldwich, Dr. med. Andreas Ohlmann, Markus Zillig). The localization of myocilin is analyzed in vitro and in situ. In addition, an analysis of the transcriptional control of the myocilin promoter is performed. The function of myocilin is investigated in anterior eye segment perfused organ cultures. Transgenic animals are established that overexpress 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. Andreas Ohlmann, Dr. rer. nat. Michael 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. (Markus Zillig, PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch, Daniela 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. (PD Dr. med. Cassandra Flügel-Koch)

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

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

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Tamm ER, Carassa RG, Albert DM, Gabelt BT, Patel S, Rasmussen CA, Kaufman PL (2004) Viscocanalostomy in rhesus monkeys. Arch Ophthalmol.122: 1826-38

Flugel-Koch C, Ohlmann A, Fuchshofer R, Welge-Lussen U, Tamm ER (2004) Thrombospondin-1 in the trabecular meshwork: localization in normal and glaucomatous eyes, and induction by TGF-beta1 and dexamethasone in vitro. Exp Eye Res. 79: 649-63

Sock E, Rettig SD, Enderich J, Bosl MR, Tamm ER, Wegner M (2004) Gene targeting reveals a widespread role for the high-mobility-group transcription factor Sox11 in tissue remodeling. Mol Cell Biol. 24: 6635-44

Cvekl A, Tamm ER (2004) Anterior eye development and ocular mesenchyme: new insights from mouse models and human diseases. Bioessays. 26: 374-86. Review.

Knaupp C, Flugel-Koch C, Goldwich A, Ohlmann A, Tamm ER (2004) The expression of myocilin during murine eye development. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 242: 339-45

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 695.154 € 2005: 304.033 € 2006: 298.400 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 152.000 € 2005: 140.040 € 2006: 35.000 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Ernst Tamm, Universität Regensburg, Lehrstuhl für Humananatomie und Embryologie (27.10.2004)

PD Dr. Albrecht May, Medizinische Fakultät der TU Dresden, Institut für Anatomie (Ende 2004)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Johannes Gottanka: Untersuchungen zu Veränderungen der Kammerwasserabflusswege und des Sehnerven bei Augen mit verschiedenen Glaukomformen und mit Retinitis pigmentosa (2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Adamek, Edith Dr. med. vet.: Entwicklung und Innervation von Antigen präsentierenden Zellen in Iris und Ziliarkörper von BALB/c Mäusen und jungen und alten DBA/2J Mäusen ohne und mit Immunprivileg" (2004)

Konz, Dirk: Myocilin/TIGR im Glaukomauge. (2005)

Kahl, Christine: Regionale Unterschiede in der Innovation der Uvea. (2006)

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

Prof. Dr. Lütjen-Drecoll
Präsidentin der Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz
Mitglied des Vorstandes des Universitätsbundes Erlangen
Mitglied der Sachverständigenkommission im IMPP Mainz (Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen) bis 2005
Ehrenmitglied der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft
Mitglied in der Akademie der Naturforscher Leopoldina
Mitglied des Vorstandes der Internationalen Gesellschaft für Augenforschung
Mitglied der Europäischen Akademie der Wissenschaften und Künste in Salzburg/ Österreich
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. Michael Eichhorn
Studienberater für die Vorklinik
Fakultätsvertreter im Arbeitskreis Hochschullehre

Herausragende Preise und Auszeichungen / Honors and awards

Prof. Dr. Lütjen-Drecoll
Aufnahme in die Akademie der Naturforscher Leopoldina, 2004
Verleihung des „Award of the International Glaucoma Symposium (AIGS)" in Florenz, 2004
Ernst H. Bárány-Preis, verliehen in Sidney/ICER-Congress, 2004
EVER-Preis verliehen in Alicante/Spanien, 2004
ALCON Research Institute Annual Award, Fort Worth / Texas / USA, 2005

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

09. – 10. 01.2004: Symposium Glaucoma 2004, Basic and Clinical Aspects

23./24. 07. 2004: SFB-internes Symposium, „Klinik der Glaukome"

21. – 22.10.2005: SFB-internes Symposium, "Basic Aspects of Glaucoma Research"

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Medical Fundamentals – Anatomy, als Teil des International Workshop: Diagnostic Imaging Basics von Siemens-Med: 24.06.2004, 12.02.2005, 31.05.2005, 11.10.2005, 17.01.2006, 09.05.2006 und 10.10.2006

Workshop Anatomie in der Manuellen Therapie (in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Manuelle Therapie, Bremen): 14.02.2004, 28.11.2004, 12.02.2005, 26.11.2005, 11.02.2006 und 25.11.2006

Workshop Anatomie in der Manuellen Therapie (in Kooperation mit dem Rotmain-Institut, Bayreuth): 07.02.2004, 10.07.2004, 15.01.2005, 09.04.2005, 07.05.2005, 04.02.2006, 13.05.2006, 24.06.2006, 23.09.2006 und 11.10.2006

Monatliche Fortbildung im Rahmen des SFB-Seminars 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX): 06. 07. 2004: Bruce Ksander, Ph.D., Assistant Professor, Harvard Medical School, USA: "The role of Fas Ligand and Immune Privilege in the Pathogenesis of Glaucoma"; 07. 12. 2004: Prof. Dr. Solon Thanos, Universitäts-Augenklinik-Münster: „Glaukomentwicklung und Charakterisierung im Rattenmodell"; 11. 01. 2005: Prof. Dr. Franz Grehn, Universitäts-Augenklinik Würzburg: „Klinik des Pigmentglaukoms"; 14. 01. 2005: Douglas H. Johnson, MD, Dep. of Ophthalmology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota: "Pigmentary Syndrome and Glaucoma as seen in the Mayo Clinic, Rochester"; 01. 02. 2005: Prof. Dr. Günter K. Krieglstein, Universitäts-Augenklinik Köln: „Neue Wege der Glaukom-Chirurgie"; 18. 07. 2005: David F. Woodward, Ph.D., Allergan, Irvine, CA, USA: "Prostanoids as ocular hypotensive agents; recent unexpected and fascinating results"; 08. 08. 2006: Prof. Walter Born, Zürich, Schweiz: „Description of a new glaucomatous mouse"; 03.10. 2006: David Woodward, Ph.D., Allergan Inc., Irvine, CA, USA: "Effects of prostaglandins"; 31.10. 2006: Paul R. Martin, Ph.D., Director of Research, National Vision Research Institute of Australia, Dept. of Optometry & Vision Sciences, University of Melbourne, Australia: "Colour vision and colour blindness: studies of the primate eye and brain"; 05.12. 2006: Prof. Dr. Manfred Lutz, Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg: „Toleranz dendritischer Zellen"; 15.12. 2006: PD Dr. Alexander Flügel, Max-Planck-Institut für Neurobiologie, München: „Methoden zur Analyse T-Zell-vermittelter Autoimmunität des ZNS"

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Zeiss Konfok. Laserscanning Mikroskop

Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie

Institute of Physiology and Experimental Pathophysiology

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. sc. hum. 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 Instituts / 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
Forster, Clemens	apl. Prof. Dr. sc. hum.	forster@physiologie1.uni-erlangen.de	-22492
Sauer, Susanne	PD Dr. rer.nat.	sauer@physiologie1.uni-erlangen.de	-26729

Forschungsschwerpunkte

- Schmerz und Nozizeption
- Mikroneurographie
- 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 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" (mechano-insensive C Fasern). Diese sind unter normalen physiologischen Bedingungen nicht durch mechanische Reize aktivierbar, können aber durch Entzündungsprozesse mechanisch empfindlich werden und so die Überempfindlichkeit für Druck- und Berührungsreize 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. Die markant unterschiedlichen biophysikalischen Eigenschaften der Axonmembran zeigen, dass die beiden Klassen von Nociceptoren unterschiedliche Populationen von Membranrezeptoren aufweisen. Funktionell hat dieser Fasertyp über die periphere Sensibilisierung hinaus auch eine zentrale Rolle bei der Erzeugung von synapischer „Überempfindlichkeit" im Zentralnervensystem. Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen gelang es uns erstmals, Symptome der Patienten und veränderte Empfindlichkeit von „schlafenden" Nozizeptoren zu korrelieren. Zudem konnten wir erstmals eine spezielle Untergruppe dieser Faserklasse identifizieren, die sehr empfindlich für Histamin ist und daher als spezifische „Juckrezeptoren" angesehen werden können. Bei Patienten mit chronischem Juckreiz konnten wir deren Aktivierung nachweisen. Auf diesem Hintergrund konnten wir zeigen, dass Jucken durch verschiedene Typen von afferenten Nervenfasern induziert werden kann und dass man „Histamin-abhängiges" von „Histamin-unabhängigem" Jucken unterscheiden muss. Projektleiter: Prof. Dr. H. O. Handwerker.

1. Microneurography of nociceptive nerve fibers 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 insensitive for mechanical stimuli (even for pin pricks) 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. The remarkably different biophysical properties of the axonal membrane indicate different membrane receptor populations in the two classes of nociceptors. These mechano-insensitive C-fibers play a crucial role in initiating and maintaining central hyperalgesia on a spinal level. In a systematic investigation of patients suffering from neuropathic pain we succeeded in correlating their symptoms to sensitization of „sleeping" nociceptors. Moreover, we first described activation of a certain subpopulation of „sleeping" nociceptors which are particularly sensitive to histamine and therefore can be regarded as. „itch" fibers. In a patient suffering from chronic itch we found these C-fibers activated. On this background we were able to demonstrate in further psychopysical studies that itch can be mediated by different afferent fiber classes and that „histamine-dependent" itch has to be distinguished from histamine-independent forms. Principal investigator: Prof. Dr. H. O. Handwerker.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. E. Torebjörk, Dr. Roland Schmidt, Dept. of Clinical Neurophysiology, University Uppsala, Sweden

Prof. Thorsten Gordh, Dept. of Anesthesiology, Pain Clinic, University Uppsala, Sweden

Prof. Ellen Jørum, Dept. Clin. Neurophysiology, University of Oslo, Rikshospitalen, Norway

Dr. Kristin Ørstavik, Dept. Clin. Neurophysiology, University of Oslo, Rikshospitalen, Norway

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

Prof. R.H. La Motte, Dept. Anesthesiol, Yale University, New Haven, CT, USA

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

Dr. A. Ikoma, Dept. of Dermatology, Univ. Hospital, Kyoto, Japan

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M (2004) Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. Neurology 62: 212-217

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2004) Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. Neurology 63: 693-701

Maihöfner C, Schmelz M, Forster C, Neundörfer B, Handwerker H (2004) Neural activation during experimental allodynia: a functional magnetic resonance imaging study. Eur J Neurosci 19: 3211-3218

Schlegel T, Sauer SK, Handwerker HO, Reeh PW (2004) Responsiveness of C-fiber nociceptors to punctate force-controlled stimuli in isolated rat skin: lack of modulation by inflammatory mediators and flurbiprofen. Neurosci Lett 361: 163-167

Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, Schmelz M (2005) Electrically evoked itch in humans. Pain 113: 148-154

Jantsch HH, Kemppainen P, Ringler R, Handwerker HO, Forster C (2005) Cortical representation of experimental tooth pain in humans. Pain 118: 390-399

Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO (2005) Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. Pain 114: 93-103

Maihöfner C, Handwerker HO (2005) Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. Neuroimage 28: 996-1006

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2005) Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha? Neurology 65: 311-313

Namer B, Seifert F, Handwerker HO, Maihöfner C (2005) TRPA1 and TRPM8 activation in humans: effects of cinnamaldehyde and menthol. Neuroreport 16: 955-959

Sauer SK, Weidner C, Carr RW, Averbeck B, Nesnidal U, Reeh PW, Handwerker HO (2005) Can receptor potentials be detected with threshold tracking in rat cutaneous nociceptive terminals? J Neurophysiol 94: 219-225

Maihöfner C, Handwerker HO, Birklein F (2006) Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. Neurology 66: 711-717

Maihöfner C, Herzner B, Otto Handwerker H (2006) Secondary somatosensory cortex is important for the sensory-discriminative dimension of pain: a functional MRI study. Eur J Neurosci 23: 1377-1383

Maihöfner C, Neundörfer B, Birklein F, Handwerker HO (2006) Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome. J Neurol 253: 772-779

Ørstavik K, Namer B, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Weidner C, Carr RW, Handwerker H, Jørum E, Torebjörk HE (2006) Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. J Neurosci 26: 11287-11294

Ruehle BS, Handwerker HO, Lennerz JK, Ringler R, Forster C (2006) Brain activation during input from mechanoinsensitive versus polymodal C-nociceptors. J Neurosci 26: 5492-5499

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 sowie transfizierte Zellinien 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 von Reizen sowie 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 thermisch aktivierte Ionenkanäle fehlen, zum Beispiel der Capsaicin-Rezeptor TRPV1. 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, 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. Reeh.

2. 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 as well as transfected cell lines 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 of stimuli as well as possibilities to interfering with pharmacological means. 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 mouse strains that lack different metabotropic and ionotropic receptors or thermally activated ion channels, for example the capsaicin receptor TRPV1. 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, 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. Reeh.

Internationale Kooperationen / International collaborations

L. Negri, Univ. La Sapienza, Roma, Italien

Y. Suzuki, Nagoya Univ., Aichi, Japan

R. Waldmann, M. Lazdunski, IPMC-CNRS, Nice, RF (CNRS)

M. Devor, University of Jerusalem, Israel (EU-STREP 502800)

H. Schmid, NOVARTIS, Basel, Schweiz(2007, Res. Agr. CSOM 230 B)

G. Pethö, University of Pecs, Hungary (EU-STREP 502800)

B. Grubb, Univ. Leicester, UK (DAAD)

G. Kobal, Philip Morris Research, USA (Mater Res. Agr. & Project Agr. 1)

C. Woolf, K. Kwan, Harvard Univ., Boston, USA (2007, Sandler Foundation)

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bernardini N, Neuhuber W, Reeh PW, Sauer S (2004) Morphological evidence for functional capsaicin receptor expression and CGRP exocytosis in isolated peripheral nerve axons of the mouse. Neurosci 126: 585-590

Kichko T, Reeh PW (2004) Why cooling is beneficial: non-linear temperature-dependency of stimulated iCGRP release from isolated rat skin. Pain 110: 215-219

Pethö G, Izydorczyk I, Reeh PW (2004) Effects of TRPV1 antagonists on stimulated iCGRP release from isolated skin of rats and TRPV1 mutant mice. Pain 109: 284-290

Schlegel T, Sauer SK, Handwerker HO, Reeh PW (2004) Responsiveness of C-fiber nociceptors to punctate force-controlled stimuli in isolated rat skin – lack of modulation by inflammatory mediators and flurbiprofen. Neurosci Lett 361: 163-167

Seibel K, Schaffler K, Reeh P, Reitmeir P (2004) Comparison of two different preparations of ibuprofen with regard to the time course of their analgesic effect. A randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over study using laser somatosensory evoked potentials obtained from UV-irritated skin in healthy volunteers. Arzneimittelforschung 54: 444-451

Mogil JS, Miermeister F, Seifert F, Strasburg K, Zimmermann K, Reinold H, Austin JS, Bernardini N, Chesler EJ, Hofmann HA, Hordo C, Messlinger K, Nemmani KVS, Rankin AJ, Ritchie J, Siegling A, Smith SB, Sotocinal S, Vater A, Wilson SG, Klussmann S, Quirion R Michaelis M, Devor M, Reeh PW (2005) Variable sensitivity to noxious heat is mediated by differential expression of the CGRP gene. Proc Nat Acad Sci 102: 12938-12943

Sauer SK, Weidner C, Carr RW, Averbeck B, Nesnidal U, Reeh PW, Handwerker HO (2005) Can receptor potentials be detected with threshold tracking in rat cutaneous nociceptive terminals? J Neurophysiol 94: 219-225

Zimmermann K, Leffler A, Fischer MMJ, Messlinger K, Nau C, Reeh PW (2005) The TRPV1/2/3 activator 2-aminoethoxydiphenyl borate sensitizes native neurons to heat in wildtype but not TRPV1 deficient mice. Neurosci 135: 1277-1284

Alloui A, Zimmermann K, Mamet J, Duprat F, Noël J, Chemin J, Guy N, Blondeau N, Voilley N, Rubat-Coudert C, Borsotto M, Romey G, Heurteaux C, Reeh P, Eschalier A, Lazdunski M (2006) TREK-1, a K+ channel involved in polymodal pain perception. The EMBO Journal 25: 2368-2376

Dittert I, Benedikt J, Vyklicky L, Zimmermann K, Reeh PW, Vlachova V (2006) Improved superfusion technique for rapid cooling or heating of cultured cells under patch-clamp condition. J Neurosci Meth 151: 178-185

Strecker T, Dieterle A, Reeh PW, Weyand M, Messlinger K (2006) Stimulated release of calcitonin gene-related peptide from the human right atrium in patients with and without diabetes mellitus. Peptides 27: 3255-3260

Strecker T, Reeh PW, Weyand M, Messlinger K (2006) Release of calcitonin gene-related peptide from the isolated mouse heart: Methodological validation of a new model. Neuropeptides 40: 107-113

3. Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentstehung

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den nozizeptiven Vorgängen auf den verschiedenen Ebenen des trigeminalen Nervensystems, insbesondere mit der meningealen Nozizeption als neurobiologische Grundlage für die Entstehung von Kopfschmerzen. Die wesentlichen nozizeptiven Mechanismen in den Hirnhäuten, im Ganglion trigeminale und im spinalen Trigeminuskern sind bei Mensch und Tier sehr ähnlich und können deshalb an Tiermodellen und mit Gewebepräparaten erforscht werden. Die nozizeptiven Vorgänge in den Hirnhäuten gehen mit charakteristischen Änderungen der Durchblutung einher, welche mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie im Tierversuch gemessen werden können. Dabei interessieren wir uns vor allem für die Wirkung und die Interaktionen von endogenen Mediatoren wie dem Neuropeptid CGRP, dem Signalmolekül Stickstoffmonoxid (NO) und Entzündungsmediatoren (Histamin, Prostaglandine), die bei der Entstehung von Kopfschmerzen eine wichtige Rolle spielen. Daneben wird die Wirkung von Pharmaka untersucht, die für neue Prinzipien der Kopfschmerztherapie wegweisend sein könnten (Octreotid, CGRP-Rezeptorantagonisten und -Spiegelmere, NO-Synthasehemmer). Die peripheren nozizeptiven Vorgänge in der Dura mater können heute auch an Gewebepräparaten untersucht werden, die in unserer Gruppe entwickelt wurden. Während die Dura mater in einem Gewebebad mit mechanischen, thermischen und chemischen Reizen stimuliert wird, erhalten wir durch elektrophysiologische Messungen an einzelnen Nervenfasern (extrazelluläre Einzelfaserableitung) Informationen über das Erregungsverhalten meningealer Afferenzen. Eine Arbeitsrichtung beschäftigt sich dabei mit grundlegenden biophysikalischen Fragestellungen, z.B. wie mechanische Reize in Erregung umgesetzt werden (Transduktion) oder weshalb eine Nervenfaser bei wiederholter Erregung ihre Leitungsgeschwindigkeit ändert (Änderung der Konduktion). Eine andere Arbeitsrichtung beschäftigt sich mit der Fragestellung, welche der bereits genannten endogenen Substanzen (CGRP, Histamin) meningeale Afferenzen erregen und dadurch beim Menschen Kopfschmerzen auslösen können. In einem ähnlichen Gewebepräparat untersuchen wir, durch welche Mechanismen die Freisetzung dieser Mediatoren aus der Hirnhaut gesteuert werden (Release-Modell). An einem noch weiter reduzierten Präparat, nämlich isolierten trigeminalen Ganglienzellen, messen wir Veränderungen der intrazellulären Calciumkonzentration als einen Parameter für nozizeptive Wirkungen von Substanzen und die Rolle von Calciumkanälen (Calcium-Imaging). Die zentralen nozizeptiven Vorgänge bei der Kopfschmerzentstehung können bisher nur tierexperimentell erforscht werden. Dazu werden elektrophysiologische Messungen 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 die genannten chemischen Mediatoren von besonderem Interesse und es wird untersucht, wie neue Substanzen mit therapeutischer Relevanz (z.B. CGRP-Rezeptorantagonisten) die Aktivität der trigeminalen Neurone beeinflussen können und wo sie wirken. Da wesentliche nozizeptive Vorgänge bei der Kopfschmerzenstehung wahrscheinlich mit Genexpression und der verstärkten Bildung von endogenen Signalproteinen im Ganglion trigeminale und im trigeminalen Hirnstamm einhergehen, versuchen wir tierexperimentell, die Signalwege für diese Vorgänge aufzudecken. Dazu bedienen wir uns Methoden der Immunzytochemie (z.B. Doppelmarkierung für CGRP/NO-Synthase, Fos-Expression) und der Biochemie (RNA-Nachweis durch RT-PCR), die in Kooperation mit Prof. W.L. Neuhuber (Institut für Anatomie) und Prof. G. Tiegs (Institut für Pharmakologie und Toxicologie) sowie im Rahmen eines BMBF-Verbundprojekts mit anderen Arbeitsgruppen durchgeführt werden. Als höchste integrative Stufe bei der Analyse von zentralen trigeminalen Erregungsvorgängen führen wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Dr. A. Hess (Institut für Pharmakologie und Toxikologie) tierexperimentelle Untersuchungen mit funktioneller Kernspintomographie durch. Hierbei soll analysiert werden, welche subkortikalen und kortikalen Bereiche bei nozizeptiver Stimulation der Hirnhäute aktiviert werden, und ob sich diese Aktivierungen durch pharmakotherapeutische Interventionen beeinflussen lassen. Projektleiter: Prof. Dr. K. Messlinger.

3. Trigeminal Nociception and the Generation of Headaches

Our group is involved in the physiological research on nociceptive processes in the trigeminal nervous system, particularly on meningeal nociception as the neurobiological basis for the generation of headaches. The essential nociceptive mechanisms in the meninges, the trigeminal ganglion and the spinal trigeminal nucleus are very similar in man and other mammals and can therefore be studied in animal experiments as well as in tissue preparations. The peripheral nociceptive processes are paralleled by changes in blood flow in the cranial dura mater which can be recorded using laser Doppler flowmetry. Thereby we focus our interest on the interaction between endogenous mediators such as the neuropeptide CGRP, the signal molecule nitric oxide (NO) and inflammatory mediators (histamine, prostaglandins), which play an important role in the generation of headaches. Besides we are studying the effects of drugs which may offer new therapeutic strategies for headaches (CGRP receptor antagonists and Spiegelmers, NO synthase inhibitors). The peripheral nociceptive mechanisms can also be examined in tissue preparations which have beeen developed in our group. We perform electrophysioloical recordings from single meningeal afferents to study their response behavior during mechanical, thermal and chemical stimulation by superfusion of the isolated cranial dura mater. One direction of research deals with basic questions about the biophysical properties of meningeal afferents, e.g. the transduction of mechanical stimuli or the changes in conduction latency during repetitive stimulation. Another research direction deals with the effects on meningeal afferents of endogenous mediators (CGRP,

histamine) that are known to release headaches in patients. In a similar tissue preparation we examine by which mechanisms these mediators are released from the cranial dura mater. Finally, in an even more reduced preparation, namely cultivated trigeminal ganglion cells, we are using imaging techniques to examine changes in intracellular calcium as a parameter for nociceptive effects of substances and the involvement of calcium channels. The central processes of trigeminal nociception require animal experiments so far. We examine the response properties of second order neurons in the spinal trigeminal nucleus with afferent input from the cranial dura mater and measure the activity under mechanical, thermal and chemical stimulation. The effects and sites of action of the above mentioned mediators and of substances with a possible relevance for headache therapy (CGRP receptor antagonists) are examined in this preparation. Since essential mechanisms in the generation of headaches include the production of endogenous mediators, we use immunocytochemical and biochemical techniques (e.g. double staining for CGRP and nNOS, Fos immunocytochemistry, RT-PCR) to study gene expression cascades. These experiments are made in collaboration with Prof. W.L. Neuhuber (Institute of Anatomy) and Prof. G. Tiegs (Institute of Pharmacology and Toxicology) as well with groups of the German Headache Consortium. Last not least, as the highest level of integration, we examine the pattern of activation and the effects of pharmacological intervention in the rat brain during meningeal stimulation using functional magnetic resonance imaging (fMRI) in collaboration with the group of Dr. A. Hess (Institute of Pharmacology and Toxicology). 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

Prof. L. Edvinsson, Dept. of Internal Medicine, University of Lund, Schweden

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Gottselig R, Messlinger K (2004) Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex – an experimental model for vascular dysfunctions in cluster headache. Cephalalgia 24: 206-214

Koulchitsky S, Fischer MJM, De Col R, Schlechtweg PM, Messlinger K (2004) Biphasic response to nitric oxide of spinal trigeminal neurons with meningeal input in rat – possible implications for the pathophysiology of headaches. J Neurophysiol 92: 1320-1328

Strecker T, Messlinger K, Weyand M, Reeh PW (2005) Role of different proton-sensitive channels in releasing calcitonin gene-related peptide from isolated hearts of mutant mice. Cardiovasc Res 65: 405-410

Fischer MJC, Koulchitsky S, Messlinger K (2005) The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. J Neurosci 25: 5877-5883

Denekas T, Tröltzsch M, Vater A, Klussmann S, Messlinger K (2006) Inhibition of stimulated meningeal blood flow by a calcitonin gene-related peptide binding mirror-image RNA oligonucleotide. Br J Pharmacol 148: 536-543

4. Funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität 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 verschiedener Reize bzw. Aufgaben beteiligt sind. Der Schwerpunkt liegt dabei in der Untersuchung der zentralen Verarbeitung von Schmerz und Jucken. Weitere Projekte befassen sich mit der Modulation der Aktivität verschiedener Kerne des Hirnstamms sowie des limbyschen Systems bei Variation des CO_2-Gehaltes des Blutes. Zur Auswertung der fMRI-Sequenzen wird sowohl Standard-Software (BrainVoyager) verwendet als auch selbst entwickelte Software, die die durchblutungsbedingten Signaländerungen 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. Weitere Studien beschäftigen sich mit der kortikalen Verarbeitung von Juckreizen. Projektleiter: Prof. Dr. C. Forster.

4. Functional imaging of brain activity 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 main focus is put on the central processing of pain and itch. Further projects are on the modulation of the activity of nuclei in the brain stem and the limbic system due to variation of the CO_2 concentration in the blood. 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 these 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. Further studies focussed on the cortical processing of itch. Principal investigator: Prof. Dr. Clemens Forster

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Brian Turnquist, Bethel University, St. Paul, USA

Prof. Pentti Kemppainen, Institute of Dentistry, Universität Helsinki, Finnland

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Maihofner C, Schmelz M, Forster C, Neundorfer B, Handwerker HO (2004) Neural activation during experimental allodynia: a functional magnetic resonance imaging study. Eur J Neurosci 19: 3211-3218

Avellan NL, Sorsa T, Tervahartiala T, Mantyla P, Forster C, Kemppainen P (2005) Painful tooth stimulation elevates matrix metalloproteinase-8 levels locally in human gingival crevicular fluid. J Dent Res 84: 335-339

Jantsch HH, Kemppainen P, Ringler R, Handwerker HO, Forster C (2005) Cortical representation of experimental tooth pain in humans. Pain: 118 390-399

Maihofner C, Forster C, Birklein F, Neundorfer B, Handwerker HO (2005) Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. Pain 114: 93-103

Avellan NL, Kemppainen P, Tervahartiala T, Vilppola P, Forster C, Sorsa T (2006) Capsaicin-induced local elevations in collagenase-2 (matrix metalloproteinase-8) levels in human gingival crevice fluid. J Periodontal Res 41: 33-38

Bittorf B, Ringler R, Forster C, Hohenberger W, Matzel KE (2006) Cerebral representation of the anorectum using functional magnetic resonance imaging. Br J Surg 93: 1251-1257

Koppert W, Ringler R, Maihofner C, Schmitz B, Schüttler J, Handwerker HO Forster C (2006) Nocifensive reactions during propofol-induced loss of consciousness are not based on the development of central hyperalgesia - A functional imaging study in humans. Acute Pain 8: 99-108

Rühle B, Handwerker HO, Lennerz J, Ringler R, Forster C (2006) Brain Activation during Input from Mechanoinsensitive versus Polymodal C-Nociceptors. J Neurosci 26: 5492-5499

Terekhin P, Forster C (2006) Hypocapnia related changes in pain-induced brain activation as measured by functional MRI. Neurosci Lett: 400: 110-114

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 213.208 € 2005: 325.970 € 2006: 326.174 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 5.820 € 2005: 125.660 € 2006: 140.942 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Averbeck, Beate: Neuropeptidfreisetzung als Korrelat für die Erregung und Sensibilisierung von Nervenfasern (2004)

Maihöfner, Christian: Funktionelle Bildgebung bei experimentellen und neuropathischen Schmerzen (2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Fischer, Michael: Proton-induced iCGRP release from sciatic nerve axons, in vitro, involving TRPV1 (2004)

Peisler, Matthias: Inflammatory mediators do not stimulate CGRP release if PGE_2 synthesis is blocked by S(+)-flurbiprofen (2004)

Ringler, Ralf: Ein sensitives Verfahren zur Auswertung von funktionellen Experimenten mit geringem BOLD-Kontrast bei Messungen am Magnet Resonanz Tomographen (2004)

Schlegel, Tim: Responsiveness of C-fiber nociceptors to punctate force-controlled stimuli in isolated rat skin (2004)

Stempfle, Heiko: Identifikation der von Schmerzreizen aktivierten Hirnareale mittels eines Computer gestützten Hirnatlanten (2004)

Eisenbarth, Harald: Sensibilisierung von Bradykinin B1 und B2 Rezeptoren in UV-B bestrahlter menschlicher Haut (2006)

Heidorn, Timm: Korrelation schmerzbezogener BOLD-Effekte in Hirnregionen mit vegetativer Reflex Aktivität (2005)

Hechtfischer, Sabine: Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren durch Proteinase-aktivierte Rezeptoren (2006)

Jantsch, Hannele: Kortikale Repräsentation experimenteller Zahnschmerzen bei Menschen (2006)

Mihaylov, Mila: Wirkungen der parasympathischen Signalsubstanzen Acetylcholin und Vasoaktives intestinales Polypeptid auf Funktionen der meningealen Nozizeption bei der Ratte (2006)

Rampp, Stefan: Einsatz eines automatischen Klassifizierungsverfahren zur Analyse von Langzeit-EEG/ECoG bei der prächirurgischen Epilepsiediagnostik (2006)

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

Deutscher Anästhesiekongress, 2004

Grundlagen der zentralnervösen Schmerzverarbeitung, Nürnberg 2004

EPHAR Conference, Relative Importance of Nociceptor Types in Thermal and Mechanical Inflammatory Hypernociception, Porto (Portugal) 2004

The Society for Experimental Biology, Pathophysiology of Hyperalgesia, Edinburgh (UK) 2004

Symposium on the Neurobiology of the Skin, Neurophysiology of Pain, Münster 2004

PainGenes Consortium, Annual Meeting, Pécs (Ungarn), 29.6. – 2.7.2005

11th World Congress on Pain, Top. Seminar: Control of Activity, Excitatory and Inhibitory Receptors in Nociceptors, Workshop: "Cerebral correlates of experimental and clinical pain", The Contribution of Human Microneurography to the Definition of Polymodality, Sydney (Australien), 21. – 26.8.2005

Kongress der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Klinisch relevante neuroimmunologische Interaktionen, Dresden 2005

Annual Conference of the Turkish Pain Society, Recent Research on the Mechanisms of Hyperalgesia, Istanbul (Turkei) 2005

International Society for the Study of Itch, Itch and Pain, Heidelberg 2005

Meeting of the Royal Society of Medicine on Neuropathic Pain „from Bed to Bench-side" What has Human Microneurography Contributed to Understanding of Neuropathic Pain?, London (UK) 2005

Conference of the Bulgarian Pain Society, Chronic Pain and Chronic Itch, Sofia (Bulgarien) 2005

European Pain School 2006, Siena (Italien), 12. – 18.

5th European Pain Congress (EFIC) 2006, Top. Seminar: Genetic Analysis of Neuropathic Pain Mechanisms, Istanbul (Türkei), 13. – 16.9.2006

DFG-Symposium „From Molecules to Patients in Pain Research", Erlangen, 29.9. – 1.10.2006

Dermatological Conference at Hohenkammer, Central Mechanisms for Itching (Seminar)

Peripheral Mechanisms for Itching (Seminar), Hohenkammer 2006

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

Prof. Dr. H. O. Handwerker
Editor-in-Chief, European Journal of Pain

Prof. Dr. P. W. Reeh
Advisory board member: Philip Morris (Tracheal irritation)
Member of the Scientific Research Council of IASP (Intl. Assoc. Study of Pain)
Associate Editor: Pain
Associate Editor, European Journal of Pain
Associate Editor, The Journal of Pain (USA)

Prof. Dr. K. Messlinger
Associate Editor, Experimental Brain Research

Herausragende Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Michael Fischer: Wolffram-Preis (1. Preis) der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft 2006

Ehrenmitgliedschaft der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), Chapter of IASP

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

Institute of Cellular and Molecular 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: sekretariat@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 *Vorstand des Instituts / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	christoph.korbmacher@physiologie2.uni-erlangen.de	-22301
Volk, Tilmann	Prof. Dr. med.	tilmann.volk@physiologie2.uni-erlangen.de	-24033
Bauer, Rudolf Dietrich	Prof. Dr. rer. nat.	d.bauer@physiologie2.uni-erlangen.de	-22730

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

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

Vorbemerkung

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts liegt auf dem Gebiet renaler und kardialer Ionenkanäle und deren Regulation. Dieses Forschungsgebiet ist von pathophysiologischer Relevanz, da eine gestörte Funktion renaler und kardialer Ionenkanäle beispielsweise zu arteriellem Bluthochdrucks und zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Die thematische Orientierung des Instituts passt gut 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" und der klinischen Forschergruppe KFG 106 „Endorganschäden bei arterieller Hypertonie". 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 sowie 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 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 der Grundlagenforschung bietet faszinierende Möglichkeiten, neue physiologische und pathophysiologische Erkenntnisse zu gewinnen, die zu einem besseren Verständnis von Erkrankungen beitragen können.

Preface

The research focus of the institute is 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 cause cardiac arrhythmias, respectively. This research focus 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'. 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 as well as 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 (cell culture, heterologous expression systems) transgenic and knock-out mice are 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 mechanisms and may lead to a better understanding of disease 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. 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. Arterieller Bluthochdruck, Salzverlustsyndrome, Nierensteine, Zystische Fibrose). Der aktuelle Forschungschwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. 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 distalen Nephrons und renalen Sammelrohrs. Seine Funktion und angemessene Regulation insbesondere durch das Hormon Aldosteron 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 und die an der Kanalregulation beteiligten molekularen Mechanismen zu untersuchen, werden

verschiedene experimentelle Methoden verwendet. Dazu gehören ‚two electrode voltage clamp' Messungen und die ‚patch clamp' Technik. Ergänzend zu den elektrophysiologischen Messungen wird eine Chemilumineszenzmethode eingesetzt, um die Oberflächenexpression der Kanalproteine zu quantifizieren. Die Kombination von Strom- und Oberflächenexpressionsmessungen erlaubt es, die Beeinflussung von ENaC durch Regulatorproteine und andere Ionenkanäle zu charakterisieren. Die elektrophysiologische Analyse heterolog exprimierter ENaC Kanäle in der Membran von *Xenopus laevis* Oozyten mit Hilfe von 'outside-out macropatches' erlaubt es, den Effekt rekombinanter Proteinkinasen auf die Summenströme von Wildtyp-ENaC und von ENaC-Mutanten zu untersuchen. Um die Funktion und Regulation von ENaC am intakten Epithel zu untersuchen, werden transepitheliale Kurzschlussstrommessungen an kultivierten renalen Epithelzellen sowie an nativem Kolongewebe von normalen und transgenen Mäusen durchgeführt. 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. Genetisch modifizierte Mäuse sind ein wertvolles Hilfsmittel, um die Bedeutung individueller Gene und ihrer Mutationen für den Elektrolyttransport und die Elektrolythomöostase des Körpers zu untersuchen. An mikrodissezierten Nephronsegmenten der Maus kann die ENaC-Funktion mit Hilfe von ‚Patch clamp'-Untersuchungen analysiert werden. Ein weiterer experimenteller Ansatz ist der Adenovirus-vermittelte Gentransfer an einem etablierten Zellkulturmodell des Nierenepithels (M-1 Sammelrohrzelllinie). Mit diesem System kann die funktionelle Bedeutung möglicher Regulatorproteine getestet werden durch Überexpression oder Herabregulation der Expression möglicher Kandidatenproteine oder deren Mutanten. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen der ENaC Regulation und die Aufklärung der Bedeutung von Regulatorproteinen 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. med. Christoph Korbmacher.

1. 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. Korbmacher is particularly interested in ion channels of the late 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., high arterial blood pressure, salt loosing syndromes, kidney stones, cystic fibrosis). The present focus of the research group of Prof. 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 used to study ENaC function. They include two-electrode voltage clamp measurements and the patch clamp technique. A chemiluminescence assay makes it possible to quantify surface expression of channel proteins. The combination of current and surface expression measurements provides a powerful research tool to test the effect of regulatory proteins and interacting ion channels on ENaC function. The use of 'outside-out macropatch' recordings from *Xenopus laevis* oocytes heterologously expressing ENaC makes it possible to study the effect of recombinant protein kinases on the ensemble currents of wild-type and mutant ENaC in excised patches. To investigate ENaC function and regulation in the intact epithelium, transepithelial short circuit current measurements can be performed in cultured renal epithelial cells and also in native colon tissue from normal and transgenic mice. 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. These transgenic animals are an important tool to investigate the importance of individual genes and their mutations for epithelial transport and hence for overall electrolyte balance of the body. Microdissected renal tubules from these animals can be used for patch clamp studies to investigate the function of ENaC in native kidney tissue. Adenovirus-mediated gene transfer provides the opportunity to investigate the functional role of putative regulatory proteins on ENaC function by over-expressing or down-regulating the candidate proteins and their mutants in an established renal model epithelium (M-1 collecting duct cells). It is hoped that a better un-

derstanding 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. med. Christoph Korbmacher

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. CAR Boyd, Department of Human Anatomy and Genetics, Oxford University, UK

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, Australia

Prof. Nicolette Farman, Collège de France, Paris, Frankreich

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

Prof. Jacques Teulon, Centre de recherches biomedicale de Cordeliers, Université Paris 6, Paris, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Diakov A, Korbmacher C (2004) A novel pathway of epithelial sodium channel activation involves a serum- and glucocorticoid-inducible kinase consensus motif in the C terminus of the channel's alpha-subunit. J Biol Chem 279: 38134-42

Sandrasagra S, Cuffe JE, Regardsoe EL, Korbmacher C (2004) PGE2 stimulates Cl- secretion in murine M-1 cortical collecting duct cells in an autocrine manner. Pflügers Arch 448: 411-21

Volk T, Konstas AA, Bassalay P, Ehmke H, Korbmacher C (2004) Extracellular Na^+ removal attenuates rundown of the epithelial Na^+ channel (ENaC) by reducing the rate of channel retrieval. Pflügers Arch 447: 884-94

Zdebik AA, Cuffe JE, Bertog M, Korbmacher C, Jentsch TJ (2004) Additional disruption of the ClC-2 Cl(-) channel does not exacerbate the cystic fibrosis phenotype of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mouse models. J Biol Chem 279: 22276-83

Rauh R, Dinudom A, Fotia AB, Paulides M, Kumar S, Korbmacher C, Cook DI. (2006) Stimulation of the epithelial sodium channel (ENaC) by the serum- and glucocorticoid-inducible kinase (Sgk) involves the PY motifs of the channel but is independent of sodium feedback inhibition. Pflügers Arch 452: 290-299

Yang LM, Rinke R, Korbmacher C (2006) Stimulation of the epithelial sodium channel (ENaC) by cAMP involves putative ERK phosphorylation sites in the C termini of the channel's beta- and gamma-subunit. J Biol Chem 281: 9859-9868

2. Kardiale Ionenkanäle

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe von Prof. 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 die Organisation einer normalen 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 wohl organisierte 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. 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. 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. 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. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe befasst sich mit der Aufklärung der Mechanismen, die an der Regulation von kardialen Ionenkanälen beteiligt sind. Der Fokus liegt dabei zum einen auf der Rolle von G-Proteinen der $G\alpha_{q/11}$ Familie bei der Regulation von I_{to}, zum anderen auf der Rolle von Steroidhormonen bei der Regulation kardialer Ionenkanäle. 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. med. Tilmann Volk.

2. Cardiac ion channels

The key interest of Prof. 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. 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. 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. 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. The identification of molecular mechanisms underlying the regulation of cardiac ion channels is another key focus of the group. Specifically, the role of G-proteins of the $G\alpha_{q/11}$ family in the regulation of I_{to} is investigated as well as the role of steroid hormons in the regulation of cardiac ion channels. 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. med. Tilmann Volk

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Volk T, Konstas AA, Bassala_ P, Ehmke H, Korbmacher C (2004) Extracellular Na^+ removal attenuates rundown of the epithelial Na^+-channel (ENaC) by reducing the rate of channel retrieval. Pflügers Arch 447: 884-94

Schultz JH, Janzen C, Volk T, Ehmke H (2005) Kv4.2 and KChIP2 transcription in individual cardiac myocytes from the rat left ventricular free wall. J Cell Mol Cardiol 39: 269-275

Volk T, Noble PJ, Wager M, Noble D, Ehmke H (2005) Ascending aortic stenosis selectively increases action potential-induced Ca^{2+} influx in epicardial myocytes of the rat left ventricle. Exp Physiol 90: 111-21

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 97.300 € 2005: 140.100 € 2006: 174.200 €

Dissertationen / Doctorate theses

Ochsmann, Elke: Erfassung simultaner vasokonstriktorischer Episoden an der gesunden Haut mittels Laser-Doppler Fluxmetrie und Erlanger Mikrolichtleiter-Spektrophotometer (2006)

Singer, Michael: Einfluss von Sauerstoffversorgung und Perfusion auf die funktionellen subzellulären 3D-Strukturen der isoliert perfundierten Rattenleber (2006)

Trinks, Tobias: Darstellung der Arzneimittel-Gewebe-Interaktion am isoliert perfundierten Schweineherz (2006)

Herausragende Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Professor Korbmacher war im Februar/März 2006 für einen Monat Gastprofessor in Paris an der Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)

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, Journal of Experimental Physiology

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Institute of Biochemistry – Emil-Fischer-Center

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. Im Mittelpunkt des Interesses stehen die Mechanismen der rezeptorvermittelten Signaltransduktion und der Transkriptionsregulation im Nervensystem, mit den Schwerpunkten Strukturaufklärung, Proteininteraktion und Apoptose.

The Institute for Biochemistry, together with the Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology of the Medical Faculty and the Institute for 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 particular interest in structure determination, protein interaction, and transcription factors.

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum
Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

Institute of Biochemistry – Emil-Fischer-Center
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. med. 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	Prof. Dr. med.	cmb@biochem.uni-erlangen.de	-24190
Breitinger, Hans-Georg *(bis / until 10.2004)*	PD Dr. rer. nat.	hgb@biochem.uni-erlangen.de	
Enz, Ralf	PD Dr. phil. nat.	ralf.enz@biochem.uni-erlangen.de	-26205
Ogilvie, Adaling	Prof. Dr. med.	a.ogilvie@biochem.uni-erlangen.de	-24185
Schiebel, Katrin	Prof. Dr. rer. nat.	katrin.schiebel@biochem.uni-erlangen.de	-26206
Sticht, Heinrich	Prof. Dr. rer. nat.	h.sticht@biochem.uni-erlangen.de	-24614

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
- Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen

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
- Bioinformatics of biomolecular interactions

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-, $GABA_A$ and $GABA_C$-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 Anpassungsverhalten 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 mit der Untersuchung molekularer Wechselwirkungen durch eine Kombination computergestützter und experimenteller Methoden. Aus dem Bereich der Bioinformatik werden hier vor allem Verfahren der Sequenzdatenanalyse, der Molekülmodellierung und der 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, $GABA_A$ and $GABA_C$ receptors result in seizures and hypertonic motor disorders. In contrast, neuronal degeneration following stroke, brain trauma or chronic glaucoma is thought to result from an excessive activation of excitatory glutamate receptors, in particular NMDA receptors. Compared to amino acid neurotransmission, purinergic signal transduction by extracellular nucleotides is a slower process. Mediated by membrane bound P2R receptors, purinergic signalling affects vascular function and inflammation as well as adaptation 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 (GlyR) vermittelt synaptische Inhibition im Rückenmark und im Hirnstamm. Die hereditäre Erkrankung Hyperekplexie (Startle-Disease, stiff baby syndrome) ist mit Glycinrezeptordefekten assoziiert und gekennzeichnet durch exzessive Schreckreaktionen (startle) und episodische Muskelsteifheit. Glycinrezeptoren sind heteropentamere Proteinkomplexe aus zwei $\alpha1$ und drei β Untereinheiten. Glycinrezeptoren gehören ebenso wie die $GABA_A$ und $GABA_C$ Rezeptoren zur Superfamilie der 'Cys-loop'-Rezeptoren. Nach Bindung von Glycin an die N-terminal lokalisierte Ligandenbindungsdomäne führt eine Konformationsänderung zur Öffnung des intrinsischen Chloridkanals, der durch die Transmembrandomäne (TM) 2 gebildet wird. Studien am isolierten N-Terminus der GlyR $\alpha1$-Untereinheit zeigten, dass die Domäne aus ca. 25 % α-Helix und 48 % β-Faltblatt besteht und funktionelle Eigenschaften des nativen Rezeptors beibehält, z. B. die Bindung von Strychnin. Obwohl für die intrazelluläre Schleife zwischen TM3 und TM4 bislang keine strukturelle Aufklärung möglich war, wurden Strukturmotive identifiziert, die Assemblierung, Transport, Verankerung und Rezeptorfunktionen beeinflussen. Gegenwärtig werden Domänen aller α– und β–Untereinheiten des Glycinrezeptors biochemisch charakterisiert. Auch Spleißvarianten tragen zur Heterogenität des Glycinrezeptors bei. Bei der Untereinheitenvariante $\beta\Delta7$ fehlt das Exon 7 in der GlyR β-mRNA. Das Vorkommen dieser Untereinheit in Geweben ohne liganden-bindende $\alpha1$ Untereinheit wie Herz und Leber läßt auf neue Signalwege schließen, in denen $\beta\Delta7$ möglicherweise als Adhäsionsprotein fungiert. Bei *Hyperekplexie* führen Deletionen und Mutationen zu Veränderungen der Biogenese, Ligandenbindung, Leitfähigkeit oder Desensitisierung des Rezeptors. Kurdische STHE (startle disease hyperekplexia) Patienten tragen homozygot eine 230 kb große Deletion in der GlyR $\alpha1$-Untereinheit, die zu ihrem vollständigen Verlust führt. Die in der Schleife zwischen TM 1 und 2 gelegene *STHE*-Mutation $\alpha1$(P250T) bedingt eine reduzierte Kanalleitfähigkeit und beschleunigte Desensitisierung. In Zusammenarbeit mit dem Computer Chemie Centrum (CCC) der Universität Erlangen-Nürnberg wurde gezeigt, dass der Austausch P250T zur erhöhten Flexibilität dieser Domäne führt. Klinisch können sich auch Störungen des glycinergen Neurotransmitterumsatzes als *STHE* manifestieren. Bei Patienten ohn *GLRA1* Mutation entdeckten wir stattdessen Mutationen des neuronalen Glycintransporters *GLYT2*. Die Mausmutanten *spastic*, *spasmodic* und

oscillator tragen ebenfalls Glycinrezeptordefekte und dienen damit als glycinerge Krankheitsmodelle. Die *spastische* Maus trägt eine intronische *LINE1* Insertion im *Glrb*-Gen, die mit einem Spleißdefekt und Rezeptorverlust assoziiert ist. Derzeit werden der Einfluss exogener Spleißfaktoren mit Hilfe von *in vivo* Spleißassays und die Modulation des Phänotyps durch Hintergrundgene untersucht. Die Mutanten *spasmodic* und *oscillator* dienen als Modelle für neuronenspezifischen Gentransfer. Regulatorische Mechanismen der Glycinrezeptorexpression wurden an neuronal entarteten Zellen des kleinzelligen Lungenkarzinoms aufgeklärt. Während *GLRB* nahezu ubiquitär exprimiert wird, enthält *GLRA1* eine Konsensussequenz für NRSE (neuron restrictive silencer element), die seine Expression auf NRSF (neuron restrictive silencer factor) negative (normalerweise neuronale) Zellen beschränkt. Die Aufklärung des Signaltransduktionsweges ist Gegenstand laufender Projekte. Der molekulare Pathomechanismus der epileptisch/ataktischen Mausmutante *entla* konnte aufgeklärt und auf eine Insertionsmutation im *Cacna2d2* Gen zurückgeführt werden. Cacna2d2 moduliert als akzessorische Untereinheit die Membraninsertion und die elektrophysiologischen Eigenschaften spannungsgesteuerter Ca^{2+}-Kanäle. Ansprechpartner: Prof. C.-M. Becker, Dr. Dr. K. Becker, Dr. C. Kluck, Dr. C. Villmann.

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

Strychnine-sensitive glycine receptors (GlyRs) mediate fast synaptic inhibition in mammalian spinal cord and brainstem. Mutant alleles of the glycine receptor α1 gene (*GLRA1*) give rise to the hypertonic motor disorder hyperekplexia (startle disease, stiff baby syndrome), which in the neonate manifests itself as stiff baby syndrome and as startle disease in the adult. Mature GlyRs are heteropentameric proteins composed of two α1 and three β subunits. GlyRs are members of the 'Cys-loop' receptor superfamily that also comprises nicotinic acetylcholine receptors as well as $GABA_A$ and $GABA_C$ receptors. Upon ligand binding, a conformational change results in opening of the intrinsic ion channel that is formed by transmembrane domain (TM) 2. Structural analysis of the isolated GlyRα1 N-terminus revealed ca. 25 % α-helical and 48 % β-sheet conformation. The isolated domain retains functional characteristics of the full-length GlyRα1 as demonstrated by strychnine binding. While currently no structural information is available for the long intracellular loop between TM 3 and 4, we identified several motifs important for assembly, transport, anchoring and receptor function. In our current research we characterize biochemically different domains of all α– and β–subunits. Heterogeneity of glycine receptors is further increased by alternative splicing. We identified a splice variant of the GlyRβ subunit that lacks exon 7 ($\beta\Delta7$). This splice variant is highly expressed in glial cells and in extra-neuronal tissues, e.g. heart and liver. The role of $\beta\Delta7$ is still unknown, but it act as an adhesion protein since this splice variant lacks the ion channel. Deletions and mutations within the *GLRA1* and the *GLYT2* gene, which encodes the neuronal glycine transporter, are associated with clinical hyperekplexia. Point mutations result in the impairment of receptor biogenesis, ligand binding, chloride conductance, or receptor desensitisation – depending on the position of the amino acid exchange. In Kurdish *STHE* patients, we found the breakpoints of a 230 kb microdeletion within *GLRA1*. While patients homozygous for the mutation are functional null mutants with manifest hyperekplexia, heterozygous carriers are clinically normal. The *STHE* mutation α1(P250T) localizes to the short intracellular TM 1-2 loop and results in reduced channel conductance and accelerated desensitisation. In collaboration with the Computer Chemistry Centre (CCC) of University of Erlangen-Nürnberg we showed that α1(P250T) leads to an enhanced flexibility of the loop. The mutant mice *spastic*, *spasmodic* and *oscillator* carry defects in *Glrb* and *Glra1*, serving as animal models for glycinergic dysfunction. The *spastic* mutation is caused by an intronic *LINE1* insertion into *Glrb*, associated with missplicing of the mature *Glrb* mRNA and loss of functional receptors. The *spastic* phenotype varies considerably between different strains of mice despite an identical mutant allele. We currently investigate the modulation of missplicing by exogenous splicing factors using *in vivo* splicing assays. Additionally, mapping analyses aim to identify the causative modifier genes in affected mice. The mouse mutants *spasmodic* and *oscillator* serve as models for neuron-specific gene transfer. Neuronal degeneration of small cell lung carcinoma cells revealed regulatory mechanisms of glycine receptor expression. Whereas GLRB is expressed ubiquitously, GLRA1 contains a consensus sequence of NRSE (neuron restrictive silencer element), that restricts expression to NRSF (neuron restrictive silencer factor) negative (neuronal) cells. The corresponding signal transduction pathways are under investigation. Employing genome wide mapping and positional cloning strategies, we identified the gene of the epileptic and atactic mutant mouse *entla*. Affected mice carry an insertion mutation within the *Cacna2d2* gene which codes for an accessory subunit of voltage gated calcium channels, influencing membrane insertion and electrophysiological properties of the mature Ca^{2+} channel complex. Contact: Prof. C.-M. Becker, Dr. Dr. K. Becker, Dr. C. Kluck, Dr. C. Villmann.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Delev Boison, ETH Zürich, Schweiz

Prof. Bernhard Schmitt, Universitätsspital Zürich, Schweiz

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

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Breitinger U, Breitinger H-G, Bauer F, Fahmy K, Glockenhammer D, Becker C-M (2004) Conserved high affinity ligand binding and membrane association in the native and refolded extracellular domain of the human glycine receptor alpha1-subunit. J Biol Chem 279: 1627-1636

Breitinger H-G, Lanig H, Vohwinkel C, Grewer C, Breitinger U, Clark T, Becker C-M (2004) Molecular dynamics simulation links conformation of a pore-flanking region to hyperekplexia-related dysfunction of the inhibitory glycine receptor. Chem Biol 11: 1339-1350

Brill J, Klocke R, Paul D, Boison D, Gouder N, Klugbauer N, Hofmann F, Becker C-M, Becker K (2004) Entla, a novel epileptic and ataxic Cacna2d2 mutant of the mouse. J Biol Chem 279: 7322-30

Neumann SB, Seitz R, Gorzella A, Heister A, von Knebel Doeberitz M, Becker C-M (2004) Relaxation of glycine receptor and onconeural gene transcription control in NRSF deficient small cell lung cancer cell lines. Mol Brain Res 120: 173-181

Paarmann I, Frermann D, Keller BU, Villmann C, Breitinger H-G, Hollmann M (2005) Kinetics and subunit composition of NMDA receptors in respiratory-related neurons. J Neurochem 93: 812-824

Becker K, Hohoff C, Schmitt B, Christen HJ, Neubauer BA, Sandrieser T, Becker CM (2006) Identification of the microdeletion breakpoint in a GLRA1null allele of Turkish hyperekplexia patients. Hum Muta 27: 1061-1062

Eulenburg V, Becker K, Gomeza J, Schmitt B, Becker CM, Betz H (2006) Mutations within the human GLYT2 (SLC6A5) gene associated with hyperekplexia. Biochem Biophys Res Commun 348: 400-405

Hoffmann J, Villmann C, Werner M, Hollmann M (2006) Investigation via ion pore transplantation of the putative relationship between glutamate receptors and K^+ channels. Mol Cell Neurosci 33: 358-370

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 in Nervensystem und Retina ist wenig bekannt. Während der Entwicklung treten altersabhängige Veränderungen der Untereinheitenzusammensetzung des Rezeptorkomplexes auf, die zu funktionell unterschiedlichen Rezeptorpopulationen führen. Untersuchungen mit Hilfe von Antikörpern gegen synthetische NMDA-Rezeptor-Peptide zeigen, daß der NMDA-Rezeptor als ein oligomerer Komplex mit einem Molekulargewicht von bis zu 690 kDa existiert. Über die Funktion als glutamatgesteuerter Kationenkanal der Synapse hinaus scheint der NMDA-Rezeptor auch an der extraneuralen Signalübertragung beteiligt zu sein. Eine massive Expression der NR2B-Variante des NMDA-Rezeptors fand sich im Myokard der embryonalen Ratte, wo das Rezeptorprotein mit intrazellulären Membranen assoziiert ist. Erste Hinweise deuten auf eine mögliche 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. Nach Bindung von β-Bungarotoxin an spannungsgesteuerte K^+-Kanäle internalisiert dieser Komplex innerhalb weniger Minuten und löst einen apoptotischen Zelltodes aus. In Zusammenarbeit mit Prof. A. Konnerth (Institut für Physiologie, Universität München) konnten wir zeigen, dass β-Bungarotoxin einen drastischen 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 und eine Peroxidation von Lipiden in der neuronalen Zellmembran identifizieren. Dabei gelang es, den apoptotischen Zelltod der geschädigten Nervenzellen durch membrandurchlässige Ca^{2+}-Chelatoren sowie durch Radikalfänger zu blockieren. Die Untersuchung des β-Bungarotoxin-induzierten Zelltodes in Hippokampuskulturen hat das Verständnis molekularer Pathomechanismen bei Neurodegeneration deutlich verbessert. Die Kontamination von Lebensmitteln durch Hirngewebe gilt als Riskofaktor für die Übertragung der spongiformen Neurodegeneration. Als ZNS-spezifische Marker verwenden wir das Proteolipidprotein (PLP) der zentralen Markscheiden. Durch Herstellung eines polyklonalen Antikörpers spezifisch für PLP war es möglich, einen hochempfindlichen Immunnachweis zur Detektion von ZNS-Kontaminationen in Lebensmitteln zu etablieren. Ansprechpartner: Prof. C.-M. Becker, Dr. S. Seeber.

2. 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. Its NR2B variant has been found to be strongly expressed in the myocardium of embryonic rats where the receptor protein is associated with intracellular membranes. Initial evidence suggests that cardiac NMDA receptors are involved in the Ca^{2+} regulation in the embryonic myocardium. The induction of neuronal cell death by toxin fractions from the Taiwanese banded crait, *bungarus multicinctus*, serves as a model for neurodegeneration. As a neurotoxic phospholipase A_2, β-bungarotoxin binds selectively to neuronal cells, and is an extremely efficient inducer of neuronal cell death. After binding of β-bungarotoxin to voltage-gated K^+-channels, the complex internalizes within minutes, inducing apoptotic cell death. In cooperation with Prof. A. Konnerth (Institute of Physiology, University Munich), we showed that β-bungarotoxin leads to a dramatic 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 are inducers of neuronal cell death. Accordingly, apoptotic death of toxin treated neurons is prevented by membrane permeable Ca^{2+} chelators as well as radical quenchers. The investigation of β-bungarotoxin-induced cell death in hippocampal cultures improved the understanding of neurodegeneration. The contamination of food by traces of CNS tissues is accepted as a risk factor for the spreading of spongiform neurodegeneration. The proteolipid protein (PLP) was used as a specific marker for CNS tissue. A polyclonal anibody against PLP was generated that enabled us to establish an immunoassay capable of detecting very low con-

centrations of CNS contaminations in processed food. Contact: Prof. C.-M. Becker, Dr. S. Seeber.

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Seeber S, Humeny A, Herkert M, Rau T, Eschenhagen T, Becker CM (2004) Formation of molecular complexes by N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B and ryanodine receptor 2 in neonatal rat myocard. J Biol Chem 279: 21062-21068

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. 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. Daher analysierten wir die retinale Genexpression in einem Mausmodell 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 und epithelialer Natriumkanäle, während die Expression von $GABA_C$-Rezeptoren im Verlauf der Apoptose unverändert blieb. Ansprechpartner: PD Dr. R. Enz.

3. 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 modelsystem 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. 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. 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 and epithelial sodium channels compared to control animals, while expression of $GABA_C$-receptors remained unchanged during apoptosis. Contact: PD Dr. R. Enz.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Eric Boue-Grabot, CNRS Bordeaux, Frankreich

Prof. Dr. Michael Pasternack, Universität Helsinki, Finland

Prof. Dr. Haohua Qian, University Chicago, USA

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Alakuijala A, Palgi M, Wegelius W, Schmidt M, Enz R, Paulin L, Saarma M, Pasternack M (2005) GABA receptor rho subunit expression in the developing rat brain. Dev Brain Res 154: 15-23

Dyka FM, May CA, Enz R (2004) Metabotropic glutamate are differentially regulated under elevated intraocular pressure. J Neurochem 90: 190-202

Dyka FM, May CA, Enz R (2005) Subunits of the epithelial sodium channel family are differentially expressed in the retina of mice with ocular hypertension. J Neurochem 94: 120-128

Cheusova T, Khan MA, Enz R, Hashemolhosseini S (2006) Identification of developmentally regulated expression of the muscle-specific receptor tyrosine kinase MuSK in astrocytes of the rodent retina. J Neurochem 99: 450-457

Meiselbach H, Sticht H, Enz R (2006) Structural analysis of the protein phosphatase 1 docking motif: Molecular description of the binding specificity identifies new ligands. Chem Biol 13: 49-59 [Comment in: Ceulemans H, Bollen M (2006) A Tighter RVxF Motif Makes a Finer Sift. Chem Biol 13: 6-8]

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 Zellen. Die Ziele unserer Untersuchungen sind die quantitative Analyse solcher wachstumshemmender Effekte, die unterschiedliche zelluläre Reaktionsketten auslösen, die dann zu Differenzierung, Apoptose oder Nekrose führen. Die beteiligten Rezeptoren, angebundenen Signalsysteme und biochemischen Reaktionsschritte werden untersucht. Die Anpassungs- und Resistenzphänome sollen aufgeklärt werden. Ansprechpartner: Prof. A. Ogilvie.

4. 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 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. Mechanisms of cellular adaptation and resistance will be elucidated. Contact: Prof. A. Ogilvie.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Eliezer Rapaport, Boston / MA, USA

5. Analyse molekularer Heterogenitäten: Genomics und Proteomics

Die MALDI-TOF-Massenspektrometrie (matrix-assisted laser desorption/ ionization time-of-flight mass spectrometry) stellt eine Methode zur Bestimmung der molekularen Masse von Biomolekülen dar, die zur Analyse molekularer Heterogenitäten auf DNA-, Protein- und Lipid-Niveau eingesetzt werden kann. Genetische Polymorphismen dienen als Marker zur Identifizierung von krankheitsassozierten Loci, beeinflussen die Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen und besitzen z. T. bereits klinisch-diagnostische Relevanz. Die Analyse von Punktmutationen, Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), Indels, Mikrosatelliten-Instabilitäten und „loss of heterozygosity" stellen wichtige Ziele der Molekularen Medizin dar. Unsere Forschungsgruppe entwickelt Methoden zur MALDI-TOF-MS basierten Analyse dieser Heterogenitäten in der Medizin (z.B. bei Hyperekplexie, Thrombose, Aborte, Tumoren). So konnte die Assoziation einer Polymorphismenkombination im Promoter des Prionprotein-Gens mit einer verlängerten Inkubationszeit nach BSE-Infektion gezeigt werden. Die Kombination von MALDI-TOF-MS gestützter Genotypisierung und Sequenzierung dient der Analyse evolutionärer Zusammenhänge: Am Beispiel zweier paraloge Proteinphosphatase-Gene PPP2R3A und B wurde eine stark erhöhte Variabilität im Telomerbereich der Geschlechtschromosomen gezeigt. Die vergleichende Analyse beider Gene bei verschiedenen Spezies (Primaten, Rind, Schwein, Ratte, Maus) ermöglicht Aussagen zur Evolution paraloger Gene in verschiedenen chromosomalen Umgebungen. Die Bedeutung des PPP2R3B-Gens für die Zellzyklusregulation und die Krebsentstehung konnte durch eine „loss of heterozygositiy"-Untersuchung bekannter SNPs im PPP2R3B-Gen beim Mamma-Karzinom gezeigt werden. Hierbei wurde eine Methode zur quantitativen Analyse von partiellem Allelverlust mit Hilfe der MALDI-TOF-MS entwickelt, die gegenwärtig an mRNA-Expressionsprofiling-Studien angepasst wird. In der Proteinforschung (Proteomics) wird die Gesamtheit der exprimierten Proteine einer Zelle oder eines Gewebes untersucht. Unsere Arbeitsgruppe befasst sich mit der Identifizierung von Proteinen mittels massenspektrometrischer Verfahren. Nach Auftrennung komplexer Proteingemische erfolgt die Charakterisierung einzelner Proteine durch MALDI-TOF-MS als Peptid-Massen-Fingerabdruck ('peptide mass fingerprint'). Die Identifizierung des isolierten Proteins kann durch Datenbanken-Abgleich des generierten Spektrums mit theoretischen Spektren

erreicht werden. Nach ähnlichen Verfahren lassen sich posttranslationale Modifikationen (Phosphorylierungen, Glycosylierungen, Glykierungen) untersuchen, die jeweils modifizierte Aminosäure bestimmen und quantifizieren. Gegenwärtig wird ein HPLC-gekoppeltes Elektrospray-Ionenfallen-MS (ESI-IT-MS) etabliert, das noch weiter gehende strukturelle Untersuchungen an Biomolekülen erlauben wird. Auch die Lipidzusammensetzung von Membranen ist zell- und gewebsspezifisch und verändert sich während pathologischer Prozesse. Mit Hilfe von MALDI-TOF-MS ist es uns gelungen derartige Veränderungen während der induzierten Neurodegeneration in Zellkultur, in Linse und Retina am Modell der glaukomatösen Maus sowie in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik Erlangen an Placenta und Serum von Patientinnen mit Präeklampsie zu untersuchen. Ansprechpartner: Prof. Dr. K. Schiebel, Dr. S. Seeber, Elena Schachmann.

5. Analysis of molecular heterogenities: Genomics and Proteomics

In recent years, the significance of molecular heterogeneity, both in DNA and protein, has 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. Increasing attention will be paid to genetic heterogeneity (polymorphisms) relevant to clinical diagnostics. These polymorphisms are used as markers for the identification of disease-associated loci and alter the predesposition for numerous diseases. 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 methods for the analysis of these genetic heterogeneities by MALDI-TOF-MS. 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 demonstrated an association of a specific combination of polymorphisms (haplotype) of the prion protein gene promoter to a prolonged incubation time in BSE infected cattle. The combination of MALDI-TOF-MS genotyping and sequencing is used to study genome evolution by investigating two paralogous protein phosphatase genes PPP2R3A and B, resulting in an increased variability for PPP2R3B located in the telomeric region of the sex chromosomes. Comparative analysis of these genes in several species (human, primates, cow, swine, rat and mouse) is used to study the influence of the chromosomal surrounding on evolution. The role of the PPP2R3B gene for cell cycle control and for carcinogenesis was investigated by a "loss of heterozygosity" analysis in breast cancer. A MALDI-TOF-MS based method for the quantitative analysis of partially deleted alleles was established, which currently is adapted for mRNAexpression profiling. In proteomics, the entire protein equipment as well as modifications of individual proteins of a cell type or tissue is investigated. After separation of complex protein mixtures, the identification of single protein spots by MALDI-TOF-MS result in a mass fingerprint which is identified by comparison to theoretical fingerprints present in data bases. Posttranslational modifications as phosphorylation, glycosylation or glycation can be characterized and quantified. At the moment, an HPLC coupled electrospray iontrap MS (ESI-IT-MS) is established that allows further structural characterisation of biomolecules. In additon, the lipid composition of membrans is cell and tissue specific and changes under pathological conditions. By MALDI-TOF-MS chages were identified during induced neurodegeneration in cell culture, in lens and retina of a glaucomatous mouse model and in collaboration project together with members of Frauenklinik Erlangen in placenta and sera of preeclampsic patients. Contact: Prof. Dr. K. Schiebel, Dr. S. Seeber, Elena Schachmann.

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

Prof. T. Leeb, Universität Bern, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kislinger T, Humeny A, Pischetsrieder M (2004) Detection of protein glycation products by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. Current Med Chem 11: 2185-2193

Tolson J, Bogumil R, Brunst E, Beck H, Elsner R, Humeny A, Kratzin H, Deeg M, Kuczyk M, Mueller GA, Mueller CA, Flad T (2004) Serum protein profiling by SELDI mass spectrometry: detection of multiple variants of serum amyloid alpha in renal cancer patients. Lab Invest 84: 845-856

Balbus N, Humeny A, Kashkevich K, Henz I, Fischer C, Becker CM, Schiebel K (2005) DNA polymorphisms of the prion doppel gene region in four different German cattle breeds and cows tested positive for bovine spongiform encephalopathy. Mamm Genome 16: 884-892

Kislinger T, Humeny A, Peich CC, Becker CM, Pischetsrieder M (2005) Analysis of protein glycation products by MALDI-TOF/MS. Ann NY Acad Sci 1043: 249-259

Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A, Seeber S, Humeny A, Beckmann MW, Strick R (2005) DNA sequence variations of the entire anti-Mullerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome. Hum Reprod 20: 149-157

Reuland A, Humeny A, Magener A, Becker CM, Schiebel K (2005) Detection of loss of heterozygosity by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry-based analysis of single-nucleotide polymorphisms. Clin Chem 51: 636-639

Rieg S, Steffen H, Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Dietz K, Garbe C, Schittek B (2005) Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. J Immunol 174: 8003-8010

Sander P, Hamann H, Drögemüller C, Kashkevich K, Schiebel K, Leeb T (2005) Bovine prion protein (PRNP) promoter polymorphisms modulate Prnp expression and may be responsible for differences in BSE susceptibility J Biol Chem 280: 37408-37414

Buschmann A, Gretzschel A, Biacabe AG, Schiebel K, Corona C, Hoffmann C, Eiden M, Baron T, Casalone C, Groschup MH (2006) Atypical BSE in Germany - proof of transmissibility and biochemical characterization. Vet Microbiol 117: 103-116

Rieg S, Seeber S, Steffen H, Humeny A, Kalbacher H, Stevanovic S, Kimura A, Garbe C, Schittek B (2006) Generation of multiple stable dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of different body sites.J Invest Dermatol 126: 354-365

6. 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 verschiedener computergestützter Methoden (Sequenzdatenanalyse, Molekülmodellierung und Moleküldynamik). Diese Vorgehensweise wird beispielsweise 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. Ansprechpartner: Prof. H. Sticht.

6. 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 variety of computational tools (e.g. sequence data analysis, molecular modeling, and molecular dynamics). This approach is for example 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. Contact: Prof. H. Sticht.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. I. Campbell, University of Oxford (UK)

Prof. A. Ejchart, Polish Acedemy of Sciences (Warsaw, Poland)

Dr. J. Werner, University of Southampton (UK)

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bauer F, Hofinger E, Hoffmann S, Rösch P, Schweimer K, Sticht H (2004) Characterization of Lck-binding elements in the herpesviral regulatory Tip-protein, Biochemistry 43: 14932-14939

Escher SE, Forssmann U, Frimpong-Boateng A, Adermann K, Vakili J, Sticht H, Detheux M. (2004) Functional analysis of chemically synthesized derivatives of the human CC chemokine CCL15/HCC-2, a high affinity CCR1 ligand. J Pept Res 63: 36-47

Hör S, Pirzer H, Dumoutier L, Bauer F, Wittmann S, Sticht H, Renauld JC, De Waal Malefyt R, Fickenscher H (2004) The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains. J Biol Chem 279: 33343-33351

Jäger H, Herzig B, Herzig A, Sticht H, Lehner CF, Heidmann S (2004) Structure predictions and interaction studies indicate homology of separase N-terminal regulatory domains and Drosophila THR. Cell Cycle 3: 182-188

Preimel D, Sticht H (2004) Molecular modeling of the interleukin-19 receptor complex: Novel aspects of receptor recognition in the interleukin-10 cytokine family. J Mol Model 10: 290-296

Zenker M, Rauch A, Winterpacht A, Tagariello A, Kraus C, Rupprecht T, Sticht H, Reis A (2004) A dual phenotype of periventricular nodular heterotopia and frontometaphyseal dysplasia in one patient caused by a single FLNA mutation leading to two functionally different aberrant transcripts. Am J Hum Genet 74: 731-737

Bauer F, Schweimer K, Meiselbach H, Hoffmann S, Rösch P, Sticht H (2005) Structural investigation of the binding of a herpesviral protein to the SH3 domain of tyrosine kinase Lyn. Protein Sci 14: 2487-2498

Hofinger E, Sticht H (2005) Multiple modes of interaction between Lck and CD28. J Immunol 174: 3839-3840

Hofmann G, Schweimer K, Kiessling A, Hofinger E, Bauer F, Hoffmann S, Rösch P, Campbell ID, Werner JM, Sticht H (2005) Binding, domain orientation and dynamics of the Lck SH3-SH2 domain pair and comparison with other Src-family kinases. Biochemistry 44: 13043-13050

Lechmann M, Kotzor N, Zinser E, Prechtel A, Sticht H, Steinkasserer A. (2005) CD83 is a dimer: Comparative analysis of monomeric and dimeric isoforms. Biochem Biophys Res Commun 329: 132-139

Marg B-L, Schweimer K, Sticht H, Oesterhelt D (2005) A two a-helical extra domain mediates the halophilic character of a plant type ferredoxin from halophilic archaea. Biochemistry 44: 29-39

Thiel CT, Horn D, Zabel B, Ekici AB, Salinas K, Gebhart E, Rüschendorf F, Sticht H, Spranger J, Müller D, Zweier C, Schmitt ME, Reis A, Rauch A (2005) Severely incapacitating mutations in patients with extreme short stature identify RNA processing endoribonuclease RMRP as an essential cell growth regulator. Am J Hum Genet 77: 795-807

Wartha F, Horn AHC, Meiselbach H, Sticht H (2005) Molecular Dynamics Simulations of HIV-1 Protease Suggest Different Mechanisms Contributing to Drug Resistance. J Chemical Theory and Comput 1: 315-324

Cheusova T, Khan MA, Schubert SW, Gavin A-C, Buchou T, Jacob G, Sticht H, Allende J, Boldyreff B, Brenner HR, Hashemolhosseini S (2006) Casein kinase 2-dependent serine phosphorylation of MuSK regulates acetylcholine receptor aggregation at the neuromuscular junction, Genes Dev 20: 1800-1816

Homeyer N, Horn AHC, Lanig H, Sticht H. (2006) AMBER Force Field Parameters for phosphorylated Amino Acids in different protonation states: Phosphoserine, Phosphothreonine, Phosphotyrosine and Phosphohistidine. J Mol Model 12: 281-289

Meiselbach H, Sticht H, Enz R (2006) Structural analysis of the protein phosphatase 1 docking motif: molecular description of binding specificities identifies interacting proteins. Chem Biol 13: 49-59

Müller W, Horstmann N, Hillen W, Sticht H (2006) The transcription regulator RbsR represents a novel interaction partner of the phosphoprotein HPr-Ser46-P in Bacillus subtilis, FEBS J 273: 1251-1261

Romaker D, Schregel V, Maurer K, Auerochs S, Marzi A, Sticht H, Marschall, M (2006) Analysis of the structure-activity relationship of four herpesviral UL97 subfamily protein kinases reveals partial but not full functional conservation. J Med Chem 49: 7044-53

Schwarzinger S, Horn AHC, Ziegler J, Sticht H (2006) Rare Large Scale Subdomain Motions in Prion Protein can Initiate Aggregation. J Biomol Struct Dyn 23: 581-590

Sticht H, Hashemolhosseini S (2006) A common structural mechanism underlying GCMB mutations that cause hypoparathyroidism, Med Hyp 67: 482-487

Zeeb M, Max K, Weininger U, Löw C, Sticht H, Balbach J (2006) Recognition of T-rich single-stranded DNA by the cold shock protein *Bs*-CspB in solution. Nucleic Acids Res 34: 4561-4571

Zenker M, Nährlich L, Sticht H, Reis A, Horn D (2006) Genotype-epigenotype-phenotype correlations in females with frontometaphyseal dysplasia. Am J Med Genet 140: 1069-1073

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 795.275 € 2005: 696.389 € 2006: 952.321 €

Berufungen / Appointments

PD Dr. H.-G. Breitinger, Professor und Institutsleiter an die Deutsche Universität Kairo (1.9.2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Breitinger, Ulrike: Strukturelle u. funktionelle Charakterisierung isolierter Domänen des inhibitorischen Glycinrezeptors (2004)

Glockenhammer, Daniela: Pathomechanismen der Mausmutante spastic: Modulation des Phänotyps (2004)

Kößler, Jürgen: Bandenheterogenität postsynaptischer Rezeptorkomplexe: Proteolytische Modifikationen des Glycin- und NMDA-Rezeptors im ZNS und in der Retina (2004)

Rennert, Janine: Funktionelle Eigenschaften von Spleissvarianten u. Punktmutanten der humanen Glycinrezeptors a9- Untereinheit – Mechanismen der Rezeptordesensitisierung (2004)

Vohwinkel, Christine: Untersuchungen der α2- und α3-Untereinheit des Glycinrezeptors der Maus: Klonierung, Sequenzierung und Proteinexpression (2004)

Wystrach, Alexander: Charakterisierung der Ontogenese synaptischer Proteine in der Retina der Ratte (2004)

Bauer, Finn: Mechanismen molekularer Erkennung: Charakterisierung der molekularen Details der Wechselwirkungen des herpesviralen Tip-Proteins mit SH3-Domänen (2005)

Dyka, Frank: Analyse des Transkriptoms apoptotischer Ganglienzellen der Säugernetzhaut (2005)

Nögel, Stephanie: Untersuchungen zur α2- und α3-Untereinheit des Glycinrezeptors der Maus: Klonierung, Sequenzierung und Proteinexpression (2005)

Dlugaiczyk, Julia: Proteinexpression der β-Untereinheit des inhibitorischen Glycinrezeptors in neuronalen u. nicht-neureuroalen Geweben und Tumoren (2006)

Kashkevich, Kseniya: DNA polymorphisms within the promoter region of the prion protein gene and their functional relevance for BSE susceptibility (2006)

Oertel, Jana: Eine neue Spleißvariante der Glycinrezeptor β-Untereinheit mit unorthodoxer Transmembrantopologie: Assemblierung in heteromere Rezeptorkomplexe (2006)

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

Prof. Cord-Michael Becker
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatsausschuß für die Sonderforschungsbereiche
Wilhelm-Sander-Stiftung, Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats Universitätsklinikums Eppendorf (Medizinische Fakultät) der Universität Hamburg, Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats
Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM, Paris), Member of the Scientific Advisory Board
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM), Vorsitzender der Studiengruppe Molekulare Medizin
Otto-Loewi-Minerva-Zentrum für Neurowissenschaften der israelischen Universitäten, Wissenschaftliches Mitglied
Expertenkommission Hochschulmedizin des Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie (Nordrhein-Westfalen), Wissenschaftliches Mitglied
Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität: Forschungsdekan, Koordinator des Diplomstudiengangs Molekulare Medizin

Prof. Adaling Ogilvie
Senator der Friedrich-Alexander-Universität

PD Dr. Ralf Enz
Society for Neuroscience

PD Dr. Katrin Schiebel
Human Genome Organisation (London)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

DNA-Sequenzierautomat (Applied Biosystems)

PhospoImager (Molecular Dynamics)

MALDI-TOF und LC/MS-Massenspektrometer (Bruker Daltoniks)

Elektrophysiologische Ableitstände

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum
Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

Institute of Biochemistry – Emil-Fischer-Center
Chair of Biochemistry and Pathobiochemistry

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

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. rer. nat. 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
Hashemolhosseini, Said	PD Dr. rer. nat.	sh@biochem.uni-erlangen.de	-24634

Forschungsschwerpunkte

- Transkriptionsfaktoren als Regulatoren der Entwicklung des Nervensystems
- GCM-Proteine als Schalter der Organentwicklung
- 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
- GCM proteins as switches in organ 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. 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 und POU-Domänen Proteinen auf zwei miteinander wechselwirkende Transkriptionsfaktorfamilien und sollen zu einem besseren Verständnis von Entwicklungsdefekten, Cancerogenese und regenerativen Prozessen im Nervensystem führen. Neben biochemisch-molekularbiologischen Methoden steht vor allem die Erzeugung und Analyse genetisch veränderter Mausmodelle im Vordergrund.

Sox Proteine

Für die drei nahe verwandten Sox Proteine der Gruppe E Sox8, Sox9 und Sox10 wurden zahlreiche Funktionen bei der Entwicklung des Nervensystems aufgedeckt. So sichern Sox9 und Sox10 das Überleben und die Pluripotenz der Neuralleisten-Stammzellen, aus denen sich der überwiegende Teil des peripheren Nervensystems rekrutiert. Des Weiteren beeinflussen Sox9 und Sox10 die Entscheidung der Neuralleisten-Stammzellen, sich in bestimmte Zelltypen zu entwickeln. Ohne Sox10 bilden sich aus Neuralleisten-Stammzellen keine Gliazellen im peripheren Nervensystem. Das autonome Nervensystem des Darms fehlt vollständig in Sox10-defizienten Mäusen. Im Zentralnervensystem sind Sox9 und Sox10 gemeinsam für die Entwicklung glialer Zellen verantwortlich. Sox9 ist für die Spezifizierung von Oligodendrozyten aus neuralen Stammzellen verantwortlich, während Sox10 ihre terminale Differenzierung und das Myelinisierungsprogramm durch Aktivierung zahlreicher Myelingene steuert. Im Zeitraum zwischen Spezifizierung und terminaler Differenzierung bestimmen Sox9 und Sox10 gemeinsam die Oligodendrozyten-Entwicklung. Dabei werden sie von dem auf niedrigem Niveau exprimierten Sox8 funktionell unterstützt. In den noch unausgereiften Oligodendrozyten wird die Funktion von Sox10 darüber hinaus von den Sox Proteinen der Gruppe D Sox5 und Sox6 so moduliert, dass es andere Funktionen ausübt als in reifen Oligodendrozyten. Zur Wahrnehmung seiner Funktionen interagiert Sox10 mit weiteren Transkriptionsfaktoren, zu denen auch POU-Domänen Proteine gehören.

Die im Mausmodell bestimmten Funktionen von Sox Proteinen der Gruppe E spiegeln sich auch in humanen Erkrankungen wider. Heterozygot haploinsuffiziente Sox10-Mutationen führen zu Waardenburg-Hirschsprung Syndrom, während dominant-negative heterozygote Mutationen durch eine Kombination des Waardenburg-Hirschsprung Syndroms mit Symptomen peripherer Neuropathie und zentralnervöser Leukodystrophie gekennzeichnet sind. Während bestimmter Phasen der Entwicklung kommen Sox Proteine der Gruppe E in verschiedenen Zelltypen gemeinsam vor und üben redundante Funktionen aus, wobei die Redundanz partieller Natur ist, da das Ersetzen eines Sox Proteins der Gruppe E in der Maus durch ein anderes einen hypomorphen Phänotyp hervorruft. Koexpression und funktionelle Redundanz existieren auch bei den ebenfalls untersuchten Sox Proteinen der Gruppe C Sox4, Sox11 und Sox12. Diese Redundanz erlaubt eine nahezu ungestörte Entwicklung des zentralen und peripheren Nervensystems in einer Sox11-defizienten Maus, die aber in zahlreichen anderen Organsystemen wie Herz, Herzgefäße, Lunge, Milz und Skelett Entwicklungsdefekte aufweist.

POU-Domänen Proteine

Das POU-Domänen Protein Oct6 wird sowohl in Gliazellen als auch in Neuronen exprimiert und kann sich kontinuierlich zwischen Kern und Zytoplasma bewegen. Gezielte Deletion des Oct6-Gens der Maus führt zu einer vorzeitigen Arretierung der peripheren Gliazell-Differenzierung und damit verbunden zu einem Myelinisierungsdefekt im peripheren Nervensystem. Während der Differenzierung peripherer Gliazellen wirkt es darüber hinaus mit Sox10 zusammen. Unsere Arbeitsgruppe konnte Oct6 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. Zwischen verwandten POU-Domänen Proteinen existiert wie zwischen verwandten Sox-Proteinen eine wenigstens partielle funktionelle Redundanz. Dies mag erklären, warum trotz Deletion des Oct6-Gens keine Störung der zentralnervösen Myelinisierung nachzuweisen ist. Die funktionelle Redundanz lässt sich experimentell auch dadurch nachweisen, dass ein Austausch des Oct6-Gens in der Maus durch das verwandte Brn-1 zu keiner Störung der Entwicklung peripherer Gliazellen führt.

1. Transcription factors as regulators of neural development

The group of Prof. Dr. 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 neurons. We currently focus on two functionally interacting transcription factor families, i.e. Sox proteins and POU-domain proteins. Analysis of these transcription factors will lead to a better understanding of developmental defects, tumor formation and regenerative processes in the nervous system. Emphasis is on the biochemical and molecular characterization of these transcription factors and on the generation and analysis of transgenic mouse models.

Sox proteins

The three closely related group E Sox proteins Sox8, Sox9 and Sox10 have numerous functions during nervous system development. Sox9 and Sox10 are essential for survival and pluripotency of neural crest stem cells, the source for most cells of the peripheral nervous system. Sox9 and Sox10 furthermore determine which derivatives develop from neural crest stem cells.

In Sox10-deficient mice, glial cells are missing from the peripheral nervous. The enteric nervous system is completely absent. In the central nervous system, Sox9 and Sox10 regulate several steps in gliogenesis. Sox9 is responsible for the specification of neural stem cells into oligodendrocytes, whereas Sox10 in oligodendrocytes guides terminal differentiation and myelination as a direct activator of myelin genes. During the period between specification and terminal differentiation, oligodendrocyte development is jointly regulated by Sox9 and Sox10. Functional support comes from the related Sox8 which is co-expressed at lower levels. In undifferentiated oligodendrocytes, the activity of Sox10 is additionally modulated by the group D Sox proteins Sox5 and Sox6. As a consequence, Sox10 performs other functions in undifferentiated than in mature oligodendrocytes. To be functionally active, Sox10 has to interact with further transcription factors including POU-domain proteins. Functions of group E Sox proteins were not only obvious in transgenic mouse models, but are equally reflected in human disease. Heterozygous haploinsufficient Sox10 mutations lead to Waardenburg-Hirschsprung disease, whereas dominant-negative heterozygous mutations present as a combination of Waardenburg-Hirschsprung disease, peripheral neuropathy and central leukodystrophy. During distinct phases of development, group E Sox proteins jointly occur in several cell types and then exert redundant function. Redundancy is, however, only partial as replacement of a particular Sox protein by another leads to a hypomorphic phenotype. Co-expression and functional redundancy has also been observed for the group C Sox proteins Sox4, Sox11 and Sox12. It explains why nervous system development proceeds almost normally in Sox11-deficient mice. Nevertheless, these mice exhibit multiple developmental defects in several organs and tissues, including heart, outflow tract, lung, spleen and skeleton.

POU-domain proteins

The POU-domain protein Oct6 is expressed both in glial cells and in neurons and shuttles constantly between nucleus and cytoplasm. Targeted deletion of the Oct6 gene led to premature arrest of peripheral glial differentiation and a concomitant myelination defect in the peripheral nervous system. During differentiation of peripheral glia, Oct6 cooperates with Sox10. We also detected Oct6 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. Closely related POU-domain proteins exhibit a similar functional redundancy as observed among Sox proteins. This redundancy may explain the absence of a myelination defect in the central nervous system following deletion of the Oct6 gene. This was experimentally proven by unaltered peripheral glia development following replacement of the Oct6 gene by the related Brn-1.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. S. Bannykh, Department of Pathology, Yale University, New Haven, CT, USA

Prof. J. Briscoe, National Institute of Medical Research, London, England

Prof. P. Ernfors, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden

Prof. P. Koopman, University of Queensland, Brisbane, Australien

Prof. V. Lefebvre, Lerner Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

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

Prof. W. Richardson, Wolfson Institute, UCL, London, England

Prof. A. Schedl, Biochimie, Universite de Nice, Nice, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Chaboissier MC, Kobayashi A, Vidal VIP, Lützkendorf S, van de Kant HJG, Wegner M, de Rooij DG, Behringer RR, Schedl A (2004) Functional analysis of Sox8 and Sox9 during sex determination in the mouse. Development 131: 1891-1901

Inoue K, Khajavi M, Ohyama T, Hirabayashi SI, Wilson J, Reggin JD, Mancias P, Butler IJ, Wilkinson MF, Wegner M, Lupski JR (2004) Molecular mechanism for distinct neurological phenotypes conveyed by allelic truncating mutations. Nature Genetics 36: 361-369

Ludwig A, Schlierf B, Schardt A, Nave KA, Wegner M (2004) A Sox10 rtTA mouse line for tetracycline-inducible expression of transgenes in neural crest cells and oligodendrocytes. Genesis 40: 171-175

Ludwig A, Rehberg S, Wegner M (2004) Melanocyte-Specific Expression Of Dopachrome Tautomerase Is Dependent On Synergistic Gene Activation By The Sox10 And Mitf Transcription Factors. FEBS Lett 556: 236-244

Sock E, Rettig SD, Enderich J, Bösl MR., Tamm, E.R., Wegner, M (2004) Gene targeting reveals a widespread role for the high-mobility-group transcription factor Sox11 in tissue remodeling. Mol Cell Biol 24: 6635-6644

Stolt CC, Lommes P, Friedrich RP, Wegner M (2004) Transcription factors Sox8 and Sox10 perform non-equivalent roles during oligodendrocyte development despite functional redundancy. Development 131: 2349-2358

Baranek C, Sock E, Wegner M (2005) The POU protein Oct-6 is a nucleocytoplasmic shuttling protein. Nucleic Acids Res 33: 6277-6286

Friedrich RP, Schlierf B, Tamm ER, Bösl MR, Wegner M (2005) The class III POU domain protein Brn-1 can fully replace the related Oct-6 during Schwann cell development and myelination. Mol Cel. Biol. 25: 1821-1829

Maka M, Stolt CC, Wegner M (2005) Identification of *Sox8* as a modifier gene in a mouse model of Hirschsprung disease reveals underlying molecular defect. Dev Biol 277: 155-169

Schlierf B, Lang S, Kosian T, Werner T, Wegner M (2005) The high-mobility group transcription factor Sox10 interacts with the N-myc interacting protein Nmi. J Mol Biol 353: 1033-1042

Schmidt K, Schinke T, Haberland M, Priemel M, Schilling AF, Mueldner C, Rueger JM, Sock E, Wegner M, Amling M (2005) The high-mobility-group transcription factor Sox8 is a negative regulator of osteoblast differentiation. J Cell Biol 168: 899-910

Stolt CC, Schmitt S, Lommes P, Sock E, Wegner M (2005) Impact of transcription factor Sox8 on oligodendrocyte specification in the mouse embryonic spinal cord. Dev Biol 281: 309-317

Wegner M (2005) Secrets to a healthy Sox life: Lessons for melanocytes. Pigment Cell Res 18: 74-85

Wegner M, Stolt CC (2005) From stem cells to neurons and glia: a soxist's view of neural development. Trends Neurosci 28: 583-588

Bannykh SI, Stolt CC, Kim J, Perry A, Wegner M (2006) Oligodendroglial-specific transcriptional factor SOX10 is ubiquitously expressed in human gliomas. J Neurooncol 76: 115-127

Ito Y, Wiese S, Chittka A, Rossoll W, Bömmel H, Watabe K, Wegner M, Sendtner M (2006) Sox10 regulates ciliary neurotrophic factor gene expression in Schwann cells. Proc Natl Acad Sci USA 103: 7871-7876

Kellerer S, Schreiner S, Stolt CC, Scholz S, Bösl MR, Wegner M (2006) Replacement of the Sox10 transcription factor by Sox8 reveals incomplete functional equivalence. Development 133: 2875-2886

Kessaris N, Fogarty M, Iannarelli P, Grist M, Wegner M, Richardson WD (2006) Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an early embryonic lineage. Nat. Neurosci 9: 173-179

Marmigère F, Montelius A, Wegner M, Groner Y, Reichardt LF, Ernfors P (2006) The Runx1/AML1 transcription factor selectively regulates development and survival of TrkA nociceptive sensory neurons. Nat Neurosci 9: 180-187

Schlierf B, Werner T, Glaser G, Wegner M (2006) Expression of Connexin47 in oligodendrocytes is regulated by the Sox10 transcription factor. J Mol Biol 361: 11-21

Stolt CC, Schlierf A, Lommes P, Hillgärtner S, Werner T, Kosian T, Sock E, Kessaris N, Richardson WD, Lefebvre V, Wegner M (2006) SoxD proteins influence multiple stages of oligodendrocyte development and modulate SoxE protein function. Dev Cell 11: 697-709

Wißmüller S, Kosian T, Wolf M, Wegner M (2006) The High-mobility-group domain of Sox proteins interacts with the DNA-binding domains of many transcription factors. Nucleic Acids Res 34: 1735-1744

2. GCM-Proteine als Schalter der Organentwicklung

Glial Cells Missing (GCM) wurde als zentrales Regulatorgen der Gliogenese in Drosophila entdeckt. Die Arbeiten von PD Dr. Hashemolhosseini haben die molekulare Wirkweise von GCM als Transkriptionsfaktor mit Kernlokalisierungssignal, Transaktivierungsdomäne und neuartiger DNA-Bindedomäne nachgewiesen. 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 deutlich in ihrer Halbwertszeit. GCMa-defiziente Mäuse sterben während der frühen Embryogenese aufgrund eines Entwicklungsdefektes im plazentaren Labyrinth, so dass ein Austausch von Gasen und Nährstoffen zwischen maternalem und embryonalem Blut nicht erfolgt. GCMa kommt in Trophoblastenzellen der Plazenta vor und wird in seiner Expression über die cAMP / ProteinkinaseA / CREB Signalkaskade gesteuert. Außerhalb der Plazenta findet sich GCMa in Niere und Thymus. In der Niere setzt die Expression neonatal ein und erreicht konstante Werte ca. 2 Wochen nach der Geburt. Da GCMa weder im sich entwickelnden noch im adulten Nervensystem nachweisbar ist, gehen wir davon aus, dass GCMa keine Funktion bei der Gliogenese ähnlich dem Drosophila GCM besitzt.

2. GCM proteins as switches in organ development

Glial Cells Missing (GCM) was originally identified as a regulator of early gliogenesis in Drosophila. The work of PD **Dr. Hashemolhosseini** established 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, the related mouse proteins GCMa and GCMb were isolated. With exception of a nuclear export signal that has only been found in GCMa, both mammalian proteins have a very similar structure, but differ substantially in their turnover rates. GCMa-deficient mice die in early embryogenesis because of a defect in placental labyrinth formation so that the proper exchange of gases and nutrients between maternal and fetal blood is prevented. In the placenta, GCMa is found in trophoblasts where its expression is regulated by the cAMP / ProteinkinaseA / CREB pathway. Further expression sites of GCMa are the kidney and the thymus. Renal expression starts in neonatals and reaches a steady state two weeks after birth. Because GCMa was not detected in the developing nor adult nervous system, a function during gliogenesis is considered unlikely for GCMa.

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hashemolhosseini S, Schmidt K, Kilian K, Rodriguez E, Wegner M (2004) Conservation and variation of structure and function in a newly identified GCM homolog from chicken, J Mol Biol 336: 441-451

Hashemolhosseini S, Wegner M (2004) Impacts of a new trancription factor family: Mammalian GCM proteins in health and disease. J Cell Biol 166: 765-768

Schubert SW, Kardash E, Khan MA, Cheusova T, Kilian K, Wegner M, Hashemolhosseini S (2004) Interaction, Cooperative Promoter Modulation and Renal Colocalisation of GCMa and Pitx2. J Biol Chem 279: 50358-50365

Knerr I, Schubert SW, Wich C, Amann K, Aigner T, Vogler T, Jung R, Dötsch J, Rascher W, Hashemolhosseini S (2005). Stimulation of GCMa and syncytin via cAMP mediated PKA signaling in human trophoblastic cells under normoxic and hypoxic conditions. FEBS Lett 579: 3991-3998

Thomee C, Schubert SW, Parma J, Le PQ, Hashemolhosseini S, Wegner M, Abramowicz MJ (2005) GCMB mutation in familial isolated hypo-parathyroidism with residual secretion of parathyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 90: 2487-2492

Sticht H, Hashemolhosseini S (2006). A common structural mechanism underlying GCMB mutations that cause hypoparathyroidism. Med Hypotheses 67: 482-487

3. Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse

Die Bildung einer neuromuskulären Synapse erfordert in der Muskelfaser die lokale Induktion der Gene der Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) und weiterer Bausteine des subsynaptischen Apparats sowie die Aggregation von AChR im synaptischen Bereich der Muskelfasermembran. Diese subzelluläre Differenzierung wird durch die motorische Nervenendigung über die Freisetzung von *neuralem* Agrin gesteuert. Agrin stimuliert die Rezeptortyrosinkinase MuSK, die nicht nur im Muskel, sondern auch in Astrozyten der Retina nachgewiesen wurde und bewirkt so eine Erhöhung der Transkriptionsrate synaptischer Gene und die phosphorylierungs-vermittelte Aggregation der AChRs. Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Hashemolhosseini hat sich das Ziel gesetzt, die Agrin-induzierten MuSK-abhängigen Signalwege über Identifikation von MuSK-Interaktoren aufzuklären. Die Proteinkinase CK2 wurde als ein solches mit MuSK interagierendes Protein identifiziert. CK2 phosphoryliert MuSK an zwei spezifischen Serinresten. Durch sh- und si-RNA vermittelten Knockdown von CK2 und Substitution der phosphorylierten Reste in MuSK wurde gezeigt, dass CK2 den postsynaptischen Apparat stabilisiert. Bei muskelspezifischer Deletion der CK2 im Mausmodell stellt sich ab dem dritten Lebensmonat der Mäuse eine abnorme Ermüdbarkeit und Muskelschwäche ein ähnlich einer humanen Myasthenie vom Typ der Schultergürteldystrophie. Ein besseres Verständnis der von MuSK verwendeten Signaltransduktionswege könnte folglich zu neuen Strategien bei der Behandlung von muskulären Dystrophien und Synaptopathien führen.

3. Signal transduction processes at the forming neuromuscular synapse

Formation and maintenance of the neuromuscular junction requires secretion of neural agrin by the nerve and expression of the receptor tyrosine kinase MuSK in the muscle fiber. Agrin activates MuSK, which is not only found in muscle but also in astrocytes of the retina, and thereby mediates the upregulation of synaptic genes and the development of a synaptic site by phosphorylation-dependent aggregation of the components of the subsynaptic apparatus and of acetylcholine receptors (AChR). The group of PD Dr. Hashemolhosseini aims to analyze agrin induced MuSK-dependent downstream signalling by identifying interaction partners for MuSK. The protein kinase CK2 has been determined as such an interaction partner for MuSK. It phosphorylates MuSK on two serine residues. Using sh- and si-RNA mediated knockdown of CK2 and substitution of phosphorylated residues in MuSK, CK2 was demonstrated to be responsible for maintenance rather than formation of AChR aggregates at the endplate. At the age of approx. 3 month, muscle-specific CK2-deficient mice suffer from myasthenia and paralysis of their skeletal muscle very reminiscent to LGMD myasthenia in humans. A better understanding of the MuSK signalling cascade might thus lead to new strategies for the treatment of muscular dystrophies and synaptopathies.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Jorge Allende, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

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

Prof. Hans-Rudolph Brenner. Biozentrum / Pharmazentrum Basel, Schweiz

Prof. Steve Burden, Skirball Institute of Biomolecular Medicine, New York University, USA

Prof. Claude Cochet, INSERM EMI 0104, Grenoble, Frankreich

Prof. Olaf-Georg Issinger, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

Prof. Lin Mei, Inst. of Molecular Medicine and Genetics Medical College of Georgia, USA

Prof. Clarke Slater, School of Neurology, University of Newcastle upon Tyne, UK

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Cheusova T, Khan MA, Enz R, Hashemolhosseini S (2006). Identification of developmentally regulated expression of the muscle-specific receptor tyrosine kinase MuSK in astrocytes of the rodent retina. J Neurochem 99: 450-457

Cheusova T, Khan MA, Schubert SW, Gavin AC, Buchou T, Jacob G, Sticht H, Allende J, Boldyreff B, Brenner HR, Hashemolhosseini S (2006). Casein kinase 2-dependent serine phosphorylation of MuSK regulates acetylcholine receptor aggregation at the neuromuscular junction. Genes Dev 20: 1800-1816

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

Thymosine wurden zunächst als Hormone der Thymusdrüse isoliert. Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Hannappel 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_4-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_4-Thymosine sind Substrate von Transglutaminasen und können bevorzugt über zwei Glutaminyl-Reste mit Aminogruppen anderer Moleküle vernetzt werden. Diese Derivate sind noch in der Lage, Aktin zu sequestrieren. Thrombozyten enthalten eine hohe Konzentration an Thymosin β_4. 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. Dabei stellte sich heraus, dass Thymosin β_4 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, verteilte sich markiertes Thymosin β_4 nur im Zytoplasma permeabilisierter Zellen, wurde jedoch vom Zellkern ausgeschlossen. 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.

4. 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 PD Dr. Hannappel 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 β_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_4-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. 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_4-Thymosins can be labelled by fluorescent derivatives of cadaverine. The fluorescent β-thymosins are comparable to the natural 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, 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 determine the impact of the nuclear localization of thymosin β_4 on apoptosis and cancerogenesis.

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

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

Dr. D. Safer, Pennsylvania Muscle Institute and Department of Physiology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, USA

Dr. G. Sosne, Department of Ophthalmology, Kresge Eye Institute, Wayne State University, School of Medicine, Detroit, USA

Dr. J. Wdzieczak-Bakala, Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-sur-Yvette, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Huff T, Rosorius O, Otto AM, Müller CS, Ballweber E, Hannappel E, Mannherz HG (2004) Nuclear localization of the G-actin sequestering peptide thymosin β_4. J Cell Sci 117: 5333-5343

Leeanansaksiri W, DeSimone S, Huff T, Hannappel E (2004) Thymosin β_4 and its N-terminal tetrapeptide (acSDKP) induce mast cell degranulation and dysplastic non-apoptotic nuclei in cultured mast cells. Chemistry & Biodiversity 1: 1091-1100

Goldstein AL, Hannappel E, Kleinman HK (2005) Thymosin β_4: actin sequestering protein moonlights to repair injured tissues. Trends Mol Med 11: 421-429

Hannappel E, Huff T, Safer D (2006) Intracellular β-thymosins. Actin-Monomer-Binding Proteins, ed. Lappalainen P: 61-70

5. Regulation des alternativen Spleißens

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stamm beschäftigt sich mit der Regulation des alternativen Spleißens und der Frage, wie zelluläre Signale alternative Spleißvorgänge verändern. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat gezeigt, dass es sehr viel weniger Protein-kodierende Gene gibt, als auf Grund der Komplexität des Proteoms angenommen wurde. In fast allen menschlichen Genen sind die Exon-Sequenzen, die später als mRNA ins Cytosol exportiert werden, durch Intron-Sequenzen 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 dar, mit dem Zellen aus der begrenzen Menge genetischer Information ein komplexes Proteom aufbauen. Mindestens 74% aller menschlichen Gene werden alternativ gespleißt. Ein weiteres Ergebnis der menschlichen Genomsequenzierung war die Erkenntnis, dass kleine, nicht-kodierende RNAs den Großteil der hergestellten RNA ausmachen. Da die Katalyse der Speißreaktion durch kleine RNAs gesteuert wird, ist es wahrscheinlich, dass diese kleinen RNAs regulatorisch in das alternative Spleißen eingreifen. Das Labor arbeitet an der Beantwortung der folgenden Fragen: (1.) Welche Proteine und nicht-kodierenden RNAs 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 dem Prader-Willi Syndrom auftritt, in vivo korrigieren?

Zur Beantwortung der ersten Frage zeigte die Gruppe von Prof. Dr. Stamm, dass die kleine, nicht-kodierende small nucleolar RNA (snoRNA) HBII-52 alternatives Spleißen des Serotoninrezeptors 5-HT2CR reguliert. HBII-52 und verwandte RNAs werden von Patienten mit Prader-Willi-Syndrom nicht hergestellt. Der Verlust kleiner RNAs ist wahrscheinlich die hauptsächliche molekulare Ursache des Prader-Willi Syndroms. Zur Beantwortung der zweiten Frage wies die Gruppe von Prof. Dr. Stamm nach, dass Protein Phosphatase 1 (PP1) an einen evolutionär hochkonservierten Teil des RNA Erkennungssignals von zehn Proteinen bindet, die an der Erkennung von Exons beteiligt sind. Dies koppelt den Spleißvorgang an Signaltransduktionswege, die PP1 regulieren und von denen cAMP-gesteuerte am besten untersucht sind. Die Befunde zur PP1-Wirkung halfen bei der Beantwortung der dritten Frage. Sowohl die direkte PP1-Hemmung als auch die indirekte durch Erhöhung des intrazellulären cAMP Spiegels verändert alternative Spleißvorgänge. Insbesondere wird der Einbau von Exon 7 der SMN2 prä-mRNA gefördert. Dies stellt eine neue Therapieform für Kinder mit spinaler muskulärer Atrophie dar, der häufigsten genetischen Todesursache bei Kindern.

5. Regulation of alternative splicing

The group of Prof. Dr. Stamm investigates the regulation of alternative splicing, asking 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 far less protein-coding genes than anticipated from the complexity of the proteom. This is compensated by pre-mRNA processing events. At least 74% of all human genes are alternatively spliced. Another important outcome of the genome project was the realization that small, non-coding RNAs are the major form of expressed RNAs. Since small RNAs are involved in the catalysis of the splicing reaction, it is likely that small RNAs also play a role in splice site selection. Alternative splicing pathways are not static, but can change according to an environmental cue. Changes during de-

velopment 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 and non-coding RNAs control the use of alternatively spliced exons? (2.) Which signal transduction pathways govern the use of alternatively spliced exons and what is the physiological relevance of this regulation? (3.) Can alternative missplicing observed in spinal muscular atrophy, tauopathies and the Prader-Willi syndrome be reversed in vivo?
In addressing the first question, the group of Dr. Stamm showed that the snoRNA HBII-52, a small non-coding RNA, regulates alternative splicing of the serotonin receptor 5-HT2CR. Patients suffering from Prader-Willi syndrome do not express HBII-52 and related snoRNAs. This very likely constitutes the major molecular defect in Prader-Willi syndrome.
In addressing the second question, the group of Prof. Dr. Stamm showed that Protein Phosphatase 1 (PP1) binds to an evolutionary conserved part of the RNA recognition motif of ten proteins that are involved in splice site selection. This couples splicing to other signal transduction pathways that regulate the activity of PP1, such as cAMP signaling.
The findings on PP1 helped to address the third question. The group of Prof. Dr. Stamm demonstrated that direct inhibition of PP1 or indirect inhibition by increased intracellular cAMP concentrations influences alternative splicing pathways. Most importantly, these conditions promote inclusion of exon 7 of the SMN2 pre-mRNA. This may be useful as a new therapeutical approach for spinal muscular atrophy the most frequent genetic reason for death in children.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Laurent Bracco, Exonhit, Paris, Frankreich

Prof. Hermona Soreq, Hebrew University Jerusalem, Israel

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

Prof. Athena Andreadis, Boston, USA

Prof. Robert Nicholls, University of Pittsburgh, USA

Prof. Batsheva Kerem, Hebrew University in Jerusalem, Israel

Prof. Gil Ast, Tel Aviv University, Israel

Prof. Mathieu Bollen, University of Leuven, Belgium

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Fischer DC, Noack K, Runnebaum IB, Watermann DO, Kieback DG, Stamm S, Stickeler E (2004) Expression of splicing factors in normal ovary and in human ovarian cancer. Oncology Reports 11: 1085-1090

Rafalska I, Zhang Z, Benderska N, Wolff H, Hartmann AM, Brack-Werner R, Stamm S (2004) The intranuclear localization and function of YT521-B is regulated by tyrosine phosphorylation. Hum Mol Genet 13: 1535-1549

Stoilov P, Daoud R, Nayler O, Stamm S (2004) Human tra2-beta1 autoregulates its protein concentration by influencing alternative splicing of its pre-mRNA. Hum Mol Gen 13: 509-524

Stoss O, Novoyatleva T, Gencheva M, Olbrich M, Benderska N, Stamm S (2004) p59^{fyn} mediated phosphorylation regulates the activity of the tissue-specific splicing factor rSLM-1. Mol Cell Neurosci 27: 8-21

Thanaraj TA, Cochet O, Stamm S (2004) Misregulation of alternative splicing as a novel target for drug intervention. Pharm Visions 2: 4-6

Thanaraj TA, Stamm S, Clark F, Riethoven JJ, Le-Texier V, Muilu J (2004) ASD: the Alternative Splicing Database. Nucleic Acids Res. 32: D64-69

Wang J, Gao QS, Wang YC, Lafyatis R, Stamm S, Andreadis A (2004) Tau exon 10, whose missplicing causes frontotemporal dementia, is regulated by an intricate interplay of cis elements and trans factors. J Neurochem 88: 1078-1090

Stamm S, Ben-Ari S, Rafalska I, Tang Y, Zhang Z, Toiber D, Thanaraj TA, Soreq H (2005) Function of alternative splicing. Gene 344C: 1-20

Tse SW, Broderick JA, Wei ML, Luo MH, Smith D, McCaffery P, Stamm S, Andreadis A (2005) Identification, expression analysis, genomic organization and cellular location of a novel protein with a RhoGEF domain. Gene 359: 63-72

Wang Y, Wang J, Gao L, Lafyatis R, Stamm S, Andreadis A (2005) Tau exons 2 and 10, which are misregulated in neurodegenerative diseases, are partly regulated by silencers which bind a complex comprised of SRp30c and SRp55 that either recruits or antagonizes htra2beta 1. J Biol Chem 280: 14230-14239

Glatz DC, Rujescu D, Tang Y, Berendt F, Hartmann AM, Faltrako F, Rosenberg C, Hulette C, Jellinger K, Hampel H, Riederer P, Möller HJ, Andreadis A, Henkel K, Stamm S (2006) Alternative missplicing of microtuble associated protein tau exon 10 and its regulatory proteins in Alzheimer's disease. J Neurochem 96: 635-644

Kishore S, Stamm S (2006) The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 5-HT2CR. Science 311: 230-232

Novoyatleva T, Tang Y, Rafalska I, Stamm S (2006) Pre-mRNA missplicing as a cause of human disease. Prog Mol Subcell Biol 44: 27-46

Stamm S, Riethoven JJ, LeTexier V, Gopalakrishnan C, Kumanduri V, Tang Y, Barbosa-Morais NL, Thanaraj TA (2006) ASD: A Bioinformatics Resource on Alternative Splicing. Nucleic Acids Res 34: D46-55

Watermann DO, Tang Y, zur Hausen A, Jäger M, Zhang Z, Stamm S, Stickeler E (2006) Splicing factor Tra2-beta1 is specifically induced in breast cancer and regulates alternative splicing of the CD44 gene. Cancer Res 66: 4774-4780

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 731.464 € 2005: 712.465 € 2006: 832.715 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2006: 12.594 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Michael Wegner, Lehrstuhl für Molekulare Neurobiologie, Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg (14.7.2005)

Prof. Dr. Stefan Stamm, Associate Professorship der University of Kentucky, Lexington, USA (8. 2006)

Prof. Dr. Stefan Stamm, Associate Professorship der University of Miami, Miami, USA (7. 2006)

Prof. Dr. Stefan Stamm, Associate Professorship der Wayne State University, Detroit, USA (7. 2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Said Hashemolhosseini: Ein Schalter für die Differenzierung: Der Transkriptionsfaktor GCM. (2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Stolt, Claus Dr. rer. nat.: Die Rolle von Sox Proteinen in der Entwicklung des Zentralen Nervensystems (2004)

Schmidt, Kathy Dr. rer. nat.: Charakterisierung der Expression und Funktion des Transkriptionsregulators Sox8 im Knockout-Mausmodell (2004)

Friedrich, Ralf Dr. rer. nat.: Funktionelle Redundanz von POU-Domänen-Transkriptionsfaktoren während der Schwannzell-Entwicklung (2005)

Ludwig, Andreas Dr. rer. nat.: Untersuchungen zu Struktur und Melanozyten-spezifischer Funktion des Transkriptionsfaktors Sox10 (2005)

Maka, Marzena Dr. rer. nat.: The role of Sox8 and Sox10 in the development of the enteric nervous system (2005)

Rafalska, Ilona Dr. rer. nat.: The RNA-bindng protein YT521-B plays a role in the alternative splice site selection and is regulated by tyrosine phosphorylation (2005)

Cheusova, Tatiana Dr. rer. nat.: Identification and characterization of Casein Kinase 2 as MuSK binding partner (2006)

Amir Khan, Muhammad Dr. rer. nat.: MuSK, a previously known muscle specific receptor tyrosine kinase is expressed in retinal astrocytes and interacting with Erbin (2006)

Kellerer, Susanne Dr. rer. nat.: Partielle Redundanz der Transkriptionsfaktoren Sox8 und Sox10 (2006)

Kishore, Shivendra Dr. rer. nat.: The snoRNA HBII-52 absent in Prader-Willi syndrome patients regulates the alternative splicing of the serotonin receptor 5-HT2CR (2006)

Novoyatleva, Tatyana Dr. rer. nat.: Regulation of alternative splice site selection by reversible protein phosphorylation (2006)

Wißmüller, Sandra Dr. rer. nat.: Biochemische Analyse der Eigenschaften der HMG-Domäne des Transkriptionsfaktors Sox10 (2006)

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

Prof. M. Wegner
Fachausschuß Nachwuchsförderung der Deutschen Krebshilfe
Scientific Advisory Committee, Abteilung für Psychiatrische Forschung, Universität Zürich
Editorial Board, Nucleic Acids Research

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

Prof. S. Stamm
Editorial Board, European Journal of Biochemistry

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

Second Summer Program in alternative splicing. 13.9.-10.10.2004, Erlangen

Third Summer Program in alternative splicing. 29.8.-11.9.2005, Erlangen

Workshop: „Splicing regulatory motifs". 22.-25.2006, Erlangen

„Alternative splicing" in Industry Program workshop, „Alternative Transcript databases, Biology & Data". 22.-23.11.2004, Hinxton, UK

Satellite Meeting on „Alternative splicing", ISMB (International Society for Computational Biology). 23.-24.6.2005, Michigan, USA

„Alternative transcript diversity Symosium II", 21.-23.3.2006, Heidelberg

Symposium „The Frontiers of RNA Research on Diversified Gene Expression Network" at the '20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology'. 19.6.2006, Kyoto, Japan

2nd International Symposium of the SFB473: „Molecular Control of Gene Expression" 23-24.6.2006, Erlangen.

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

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. rer. nat. Olaf Gefeller (Direktor)
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22750
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22721
E-Mail: olaf.gefeller@rzmail.uni-erlangen.de
Sekretariat / Secretary
ingrid.soff@imbe.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Gefeller, Olaf *Direktor / Chairman*	Prof. Dr. rer. nat.	olaf.gefeller@rzmail.uni-erlangen.de	-22750
Uter, Wolfgang *stellv. Direktor / Vice Chairman*	Prof. Dr. med.	wolfgang.uter@rzmail.uni-erlangen.de	-22720
Gunselmann, Winfried	Prof. Dr. rer. nat.	gunselmann@t-online.de	
Hothorn, Torsten	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	torsten.hothorn@rzmail.uni-erlangen.de	-22707
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

- Dermatoepidemiologie
- Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie
- Beteiligung am Sonderforschungsbereich 539 „Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX)“
- Prognosemodelle für zensierte und hoch-dimensionale Daten
- Kooperative epidemiologische und klinische Studien

Research Focus

- Dermatoepidemiology
- Epidemiological Concepts of Population Risk
- Participation in “SFB 539” (glaucoma, including Pseudoexfoliation Syndrome - PEX)
- Prognostic models for censored and high-dimensional data
- Co-operative epidemiological studies and clinical trials

1. Dermatoepidemiologie

Im Bereich der klinischen Kontaktallergie-Forschung werden in kontinuierlicher Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) e.V. sowie dem multizentrischen Projekt Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK, www.ivdk.org), geleitet von einem Institut an der Universität Göttingen, 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 Qualitätssicherung. Zusätzlich erfolgen gezielte Auswertungen im Rahmen spezieller Vorhaben. Darüber hinaus werden seit 2002 im Rahmen des von der EU (bis 12/2004) geförderten Projekts „ESSCA-DC" (www.essca-dc.org) derartige Daten auf europäischer Ebene gesammelt und analysiert, wobei sich die Datenzentrale am IMBE befindet.
Die Epidemiologie des malignen Melanoms sowie von erworbenen Naevuszellnaevi stellt einen weiteren Arbeitsbereich dar: Zu der multizentrischen Fall-Kontroll-Studie „FEBIM" unter der Schirmherrschaft der „Melanoma Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC MCG) wurde zwischenzeitlich eine Follow-Up-Studie der Fälle zur Prognose in Abhängigkeit von stattgefundenen Infektionen und Impfungen durchgeführt. Erworbene Naevi, Surrogatmarker oder potenzielle Vorläufer des malignen Melanoms, sind die Zielgröße in der bizentrischen Querschnittsstudie NAEVAC (Auswirkungen von Impfungen und Infektionen auf die Pigmentmaldichte bei Schulanfängern) in Salzgitter und Erlangen bei 2086 Einschulungs-Kindern bestimmt. Darüber hinaus erfolgt in Zusammenarbeit mit niedersächsischen Gesundheitsämtern eine standardisierte Pigmentmal-Erfassung (SPS-Studie) mit dem Ziel eines Monitoring der kindlichen UV-Exposition über die Naevusdichte.

1. Dermatoepidemiology

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), centered at an institute at the University of Göttingen, data collected in the departments of allergy participating in the multicentre IVDK project is analysed. 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 2002 a similar multicentre surveillance system was implemented on a European level ("ESSCA-DC", www.essca-dc.org), funded by the EU until 12/2004, with the co-ordinating data centre located at the IMBE.
The epidemiology of malignant melanoma and aquired melanocytic nevi constitutes another area of interest of the department. As a supplement to the multicentric case-control study "FEBIM", performed under the auspices of the "Melanoma Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC MCG) a follow-up study has been performed, addressing prognosis in melanoma cases as related to previous infection and vaccination status. Acquired melanocytic nevi, as surrogate or potential precursor of malignant melanoma, are in the focus of the bi-centric cross-sectional study "NAEVAC" (Association between nevus densitiy and infections and vaccination, respectively) in children at school enrolment in Salzgitter and Erlangen (n=2086). In a network of local health authorities in Lower Saxony, a standardized nevus count is performed for the monitoring of nevus densitiy to detect secular trends in childhood UV exposure.

Internationale Kooperationen / International collaborations

see also www.essca-dc.org

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

F. Ayala, Universita degli studi di Napoli „Frederico II", Clinica Dermatologica, Naples, Italy

A. Beliauskiene, S. Valiukeviciene, Kaunas Univ. of Medicine, Lithuanaia

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

A. M. Giménez-Arnau, IMAS, University of Barcelona, Spain

R. Jolanki, Finnish Instutute of Occupational Health (FIOH), Helsinki, Finland

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

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

D. Orton, Department of Dermatology, Amersham Hospital, Amersham, United Kingdom

P. Autier, International Agency of Research in Cancer (IARC), Lyon, France

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

J. M. Grange, University College London, Großbritannien

E.-M. Kokoschka, Universitätsklinik, Wien, Österreich

D. Lambert, University Hospital, Dijon, Frankreich

G. Mastrangelo, University of Padova, Italien

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

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brasch J, Schnuch A, Geier J, Aberer W, Uter W (2004) Iodopropynylbutyl carbamate (IPBC) 0.2 % is suggested for patch testing of patients with eczema possibly related to preservatives. Brit J Dermatol 151: 608-615

Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W (2004) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Contact Dermatitis 51: 118-130

Geier J, Uter W, Lessmann H, Frosch PJ (2004) Patch testing with metalworking fluids from the patient's workplace. Contact Dermatitis 51: 172-179

Geier J, Lessmann H, Hillen U, Jappe U, Dickel H, Koch P, Frosch PJ, Schnuch A, Uter W (2004) An attempt to improve diagnostics of contact allergy due to epoxy resin systems. First results of the multicentre study EPOX 2002. Contact Dermatitis 51: 263-272

Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W (2004) Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids. Results of the research project „FaSt". Int Arch Occup Environ Health 77: 543-551

Pfahlberg A, Uter W, Kraus C, Wienecke WR, Reulbach U, Fischer S, Kölmel KF, Gefeller O (2004) Monitoring of nevus density in children at school enrolment as a method to detect shifts in melanoma risk in the population. Prev Med 38: 382-387

Pfahlberg A, Uter W, Gefeller O (2004) Population attributable fraction estimates of familial risk in cutaneous melanoma. J Invest Dermatol 122: 853-854

Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Uter W (2004) Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK. Contact Dermatitis 50: 65-76

Uter W, Ludwig A, Balda B-R, Schnuch A, Pfahlberg A, Schäfer T, Wichmann HE, Ring J (2004) The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. J Clin Epidemiol 57: 627-632

Uter W, Geier J, Becker D, Brasch J, Löffler H (2004) The MOAHLFA index of irritant sodium lauryl sulfate reactions: first results of a multicentre study on routine sodium lauryl sulfate patch testing. Contact Dermatitis 51: 259-262

Uter W, Pfahlberg A, Kalina B, Kölmel KF, Gefeller O (2004) The interrelation between variables determining constitutional UV sensitivity in Caucasian children. Photomed Photodermatol Photoimmunol 20: 9-13

Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W (2005) Diagnostic quality of the patch test preparation monoethanolamine 2% pet. Contact Dermatitis 52: 171-173

Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Hildebrandt S, Uter W (2005) Patch testing with p-toluene diamine (PTD) preparations of different ages. Contact Dermatitis 53: 75-79

Hegewald J, Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Schnuch A (2005) A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. Allergy 60: 372-378

Jappe U, Schnuch A, Uter W (2005) Rosacea and contact allergy to cosmetics and topical medicaments - retrospective analysis of multicentre surveillance data 1995-2002. Contact Dermatitis 52: 96-101

John SM, Uter W (2005) Meteorological influence on NaOH irritation varies with body site. Arch Derm Res 296: 320-326

Kölmel KF, Grange JM, Krone B, Mastrangelo G, Rossi CR, Henz BM, Seebacher C, Botev IN, Niin M, Lambert D, Shafir R, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Gefeller O, Pfahlberg A (2005) Prior immunisation of patients with malignant melanoma with vaccinia or BCG is associated with better survival. An European Organization for Research and Treatment of Cancer cohort study on 542 patients. Eur J Cancer 41: 118-125

Menezes de Pádua CA, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W (2005) Contact Allergy to Neomycin sulfate - results of a multifactorial analysis. Pharmacoepidem Drug Saf 14: 725-733

Schnuch A, Kelterer D, Bauer A, Schuster C, Aberer W, Mahler V, Katzer K, Rakoski J, Jappe U, Krautheim A, Bircher A, Koch P, Worm M, Löffler H, Hillen U, Frosch PJ, Uter W (2005) Quantitative patch and repeated open application testing in Methyldibromo glutaronitrile sensitive-patients – results of the IVDK. Contact Dermatitis 52: 197-206

Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J, Coenraads P-J, Schuttelaer M-L, Elsner P, Fartasch M, Mahler V, Fortina AB, Frosch PJ, Fuchs T, Johansen JD, Menné T, Jolanki R, Krêcisz B, Kiec-Swierczynska M, Larese F, Orton D, Peserico A, Rantanen T, Schnuch A (2005) The European Standard Series in 9 European Countries, 2002/2003 - First Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). Contact Dermatitis 53: 136-145

Uter W, Balzer C, Geier J, Frosch PJ, Schnuch A (2005) Patch testing with patients' own cosmetics and toiletries – results of the IVDK, 1998-2002. Contact Dermatitis 53: 226-233

Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O (2005) Nevus density and atopic eczema. Arch Dermatol 141: 101-102

Brasch J, Schnuch A, Uter W (2006) Strong allergic patch test reactions may indicate a general disposition for contact allergy. Allergy 61: 364-369

Brasch J, Geier J, Schnuch A, Uter W (2006) A high positive patch test load correlates with further positive patch test reactions irrespective of their location. Allergy 61: 1411-1415

Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W (2006) White petrolatum (Ph. Eur.) is virtually non-sensitizing. Analysis of IVDK data on 80000 patients tested between 1992 and 2004 and short discussion of identification and designation of allergens. Contact Dermatitis 54: 338-343

Uter W, Geier J, Lessmann H, Schnuch A (2006) Is contact allergy to glyceryl monothioglycolate still a problem in Germany? Contact Dermatitis 55: 54-56

2. Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie

Statistische Verfahren der multifaktoriellen Risikoattribuierung in der Epidemiologie stehen im Mittelpunkt des methodischen Projekts. Partialisierungsverfahren, zu denen neben dem partiellen Risiko auch das 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. Die konkrete Formulierung der Regeln für die Partialisierungsverfahren ist durch Methoden der mathematischen Spieltheorie inspiriert. Neben der Beschäftigung mit konzeptionellen Aspekten der Definition der Verfahren steht die Konstruktion von Punkt- und Intervallschätzern für den praktischen Einsatz der Verfahren im Fokus des Interesses. Zudem werden Softwaretools für epidemiologische Anwender entwickelt.

2. Epidemiological Concepts of Population Risk

Statistical methods for multifactorial risk attribution in epidemiology are the focus of the project. Partitioning methods such as the partial attributable risk and its hierarchical and grouped variants additively divide the combined attributable risk of all risk factors into components that can be attributed to the respective individual exposures. The specification of rules for the partitioning process is inspired by methods of mathematical game theory. In addition to conceptual aspects of defining the methods the construction of point and interval estimates for their practical application is of central interest. Software tools for the epidemiologic practitioner are also developed in the project.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Geir Egil Eide, University of Bergen, Norway

Jaques Benichou, University of Rouen, France

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Pfahlberg A, Uter W, Gefeller O (2004) Population attributable fraction estimates of familial risk in cutaneous melanoma. J Invest Dermatol 122: 853-854

Vogel C, Brenner H, Pfahlberg A, Gefeller O (2005) The effects of joint misclassification of exposure and disease on the attributable risk. Stat Med 24: 1881-1896

Lehnert-Batar A, Pfahlberg A, Gefeller O (2006) Comparison of confidence intervals for adjusted attributable risk estimates under multinomial sampling. Biometrical Journal 48: 805-819

Rabe C, Gefeller O (2006) The attributable risk in a multifactorial situation - Evaluation of different methods of partitioning. Meth Inf Med 45: 404-408

3. Beteiligung am Sonderforschungsbereich 539 „Glaukome einschließlich Pseudo-exfoliations-Syndrom (PEX)“

Zur Verbesserung der Frühdiagnose von Glaukomen werden neue Ansätze des maschinellen Lernens untersucht und weiterentwickelt. Querschnitts- und longitudinale Studien unter Integration räumlicher und bildbezogener Merkmale verschiedener diagnostischer Instrumente, insbesondere FDT, HRT, GDx, Farbbild (Kowa), OCT, gehen in die neuen und verbesserten Klassifikationsregeln ein. In einem transdisziplinären Projekt gemeinsam mit der Augenklinik und dem Institut für Informatik wird eine computerunterstützte Analyse von Bildern und Daten zur automatischen Erstellung einer Verdachtsdiagnose Glaukom entwickelt.

3. Participation in „SFB 539“ (glaucoma, including Pseudoexfoliation Syndrome - PEX)

Early diagnosis of glaucoma is analysed and improved by new machine learning methods. Cross-sectional and longitudinal studies using spatial and image data of various diagnostic instruments, especially FDT, HRT, GDx, Farbbild (Kowa), OCT, are used to construct new and improved classification rules. In a transdisciplinary project together with eye clinic and department of computer science a computer assisted analysis of images and data is developed to allow an automatic diagnosis of suspected glaucoma cases.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Adler W, Hothorn T, Lausen B (2004) Simulation based analysis of automated, classification of medical images. Meth Inf Med 43: 150-155

Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlotzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, Kruse FE, Naumann GO, Kornhuber J, Jünemann AG (2004) Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. Am J Ophthalmol 138: 162-164

Hothorn T, Lausen B, Benner A, Radespiel-Tröger M (2004) Bagging survival trees. Stat Med 23: 77-91

Jünemann A, Bleich S, Reulbach U, Henkel K, Wakili N, Beck G, Rautenstrauss B, Mardin C, Naumann GO, Reis A, Kornhuber J (2004) Prospective case control study on genetic assocation of apolipoprotein epsilon2 with intraocular pressure. Br J Ophthalmol 88: 581-582

Lausen B, Hothorn T, Bretz F, Schumacher M (2004) Assessment of Optimal Selected Prognostic Factors. Biometrical Journal 46: 364-374

Lindenberg T, Peters A, Horn FK, Lausen B, Korth M (2004) Diagnostic value of multifocal VEP using cross-validation and noise reduction in glaucoma research. Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol 242: 361-367

Akcetin Z, Zugor V, Elsasser D, Krause FS, Lausen B, Schrott KM, Engehausen DG (2005) Does the distance to normal renal parenchyma (DTNRP) in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma have an effect on survival? Anticancer Res 25: 1629-1632

Chrastek R, Wolf M, Donath K, Niemann H, Paulus D, Hothorn T, Lausen B, Lammer R, Mardin CY, Michelson G (2005) Automated segmentation of the optic nerve head for diagnosis of glaucoma. Med. Image Anal 9: 297-314

Croner RS, Peters A, Brueckl WM, Matzel KE, Klein-Hitpass L, Brabletz Th, Papadopoulos J, Hohenberger W, Reingruber B, Lausen B (2005) Microarray versus conventional prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma. Cancer 104: 395-404.

Hothorn T, Lausen B (2005) Bundling Classifiers by Bagging Trees. Computational Statistics and Data Analysis 49: 1068-1078

Niemann H, Chrastek R, Hothorn T, Lausen B, Kubevcka L, Jan J, Michelson G (2005) Towards automated diagnostic evaluation of retina images. Pattern Recognition and Image Analysis 15: 273-276

Peters A, Hothorn T, Lausen B. Generalised indirect classifiers (2005) Computational Statistics and Data Analysis 49: 849-812

Lehmann MV, Mardin CY, Lausen B, Reulbach U, Bergua A (2006) Temps-multiplex stereophotographie: evaluation qualitative et semi-quantitative en 2D et 3D de l'-atrophie optique glaucomateuse. J Fr Ophtalmol 29: 916-923

Link B, Jünemann A, Rix R, Sembritzki O, Brenning A, Korth M, Horn FK (2006) Pupillographic Measurements with Pattern Stimulation: The Pupil's Response in Normal Subjects and First Measurements in Glaucoma Patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 4947-4954

Link B, Rühl S, Peters A, Jünemann A, Horn FK (2006) Pattern reversal ERG and VEP – comparison of stimulation by LED, monitor and a Maxwellian-view system. Documenta Ophthalmologica 112: 1–11

Mardin CY, Peters A, Horn F, Jünemann AG, Lausen B (2006) Improving glaucoma diagnosis by the combination of perimetry and HRT measurements. J Glaucoma 15: 299-305

Niemann H, Chrástek R, Lausen B, Kubevcka L, Jan J, Mardin CY, Michelson G (2006) Towards automated diagnostic evaluation of retina images. Pattern Recognition and Image Analysis 16: 671-676.

4. Prognosemodelle für zensierte und hochdimensionale Daten

Ensemble-Methoden zur Verbesserung von Modellen für Regressionsprobleme mit stetigen und zensierten Zielgrößen. Die Modellierung einer zensierten Zielgröße auf der Basis von mehreren, unter Umständen extrem vielen, erklärenden Variablen ist für die Analyse von klinischen und experimentellen Studien mit einem über eine Zeitdauer definierten primären Endpunkt grundlegend. Durch die Anwendung von neuen Methoden und Optimierungsverfahren können bisher schwierig zu behandelnde methodische Probleme einer Lösung zugeführt werden. Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung von baumbasierten Verfahren, wie etwa Überlebenszeitbäume oder sogenannte Random Forests, und Boosting-Algorithmen für die Anpassung von verschiedenartigen Modellen für zensierte Zielgrößen. Insbesondere die Schätzung von Modellen mittels empirischer Risikominimierung mit Hilfe des Gradienten Boosting ermöglicht es, sowohl klassische lineare Modelle als auch additive und flexible nicht-parametrische Varianten in einer einheitlichen zu Theorie formulieren, anzupassen und zu vergleichen. Insbesondere die Möglichkeit, klassische Modelle in hochdimensionalen Situationen unter Verwendung der diesen Algorithmen inhärenten Variablenselektionsmöglichkeit schätzen zu können, macht solche Verfahren für die biostatistische Praxis interessant und deren Untersuchung notwendig.

4. Prognostic models for censored and high-dimensional data

Modelling the influence of potentially high-dimensional covariates on a censored response variable is an essential tool for the analysis of experiments where a censored survival time is the primary endpoint. New algorithms for the minimization of certain empirical risks can be used to estimate regression models in situations where the application of classical procedures is no longer feasible. We aim at both tree-based approaches, like survival trees or random forests, and gradient boosting algorithms for the estimation of regression models for censored responses. Linear, additive and non-parametric regression models can be fitted using boosting algorithms. The methodology is attractive for biomedical applications because of its variable selection properties.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Peter Bhlmann, ETH Zrich, Schweiz

Sandrine Dudoit, Mark J. van der Laan, UC Berkeley, CA, USA

Mark A. van de Wiel, Vrije Universiteit, Amsterdam, Niederlande

Kurt Hornik, Achim Zeileis, WU Wien, Österreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hothorn T, Lausen B, Benner A, Radespiel-Trger M (2004) Bagging survival trees. Stat Med 23: 77-91

Lausen B, Hothorn T, Bretz F, Schumacher M (2004) Assessment of Optimal Selected Prognostic Factors. Biometrical J 46: 364-374

Radespiel-Trger M, Hohenberger W, Reingruber B (2004) Improved prediction of recurrence after curative resection of colon carcinoma using tree-based risk stratification. Cancer 100: 958-967

Strmer T, Gefeller O, Brenner H. A computer program to estimate power and relative efficiency to assess multiplicative interactions in flexibly matched case-control studies (2004) Comput Methods Programs Biomed 74: 261-265

Hothorn T, Leisch F, Zeileis A, Hornik K (2005) The Design and Analysis of Benchmark Experiments. Journal of Computional and Graphical Statistics 14: 675–699

Strmer T, Gefeller O, Brenner H (2005) A computer program to estimate power and relative efficiency of flexibly matched case-control studies. Meth Inf Med 44: 693-696

Hothorn T, Bhlmann P (2006) Model-based Boosting in High Dimensions. Bioinformatics 22: 2828-2829

Hothorn T, Bhlmann P, Dudoit S, Molinaro A, van der Laan MJ (2006) Survival Ensembles. Biostatistics 7: 355-373

Hothorn T, Hornik K, van de Wiel MA, Zeileis A (2006) A Lego System for Conditional Inference. The American Statistician 60: 257-263

Hothorn T, Hornik K, Zeileis A (2006) Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. Journal of Computational and Graphical Statistics 15: 651-674

Hothorn T, Buhlmann P, Dudoit S, Molinaro A, van der Laan MJ (2006) Survival ensembles. Biostatistics 7: 355-373

Hothorn T, Hornik K, Zeileis A (2006) Unbiased recursive partitioning: A conditional inference framework. Journal of Computational and Graphical Statistics 15: 651-674

Radespiel-Trger M, Gefeller O, Rabenstein T, Hothorn T (2006) Association between Split Selection Instability and Predictive Error in Survival Trees. Meth Inf Med 45: 548-556.

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:
Im Bereich der Arbeitsmedizin: eine arbeitsmedizinische Kohortenstudie an 151 Beschäftigten in der Automobilindustrie über fünf Jahre Beobachtungszeit zur Toxizität von Aluminiumhaltigen Schweißrauchen im Bereich des zentralen Nervensystems und der Atemwege (S. Letzel), Untersuchungen in der Soft-tissue produzierenden Industrie (Th. Kraus H.-J. Raithel), eine Studie zur Optimierung der Sekundärprävention bei asbeststaubassoziierten Mesotheliom-und Lungenkrebserkrankungen (Th. Kraus H.-J. Raithel) sowie eine Untersuchung zu den gesundheitlichen Auswirkungen einer Berufsausbildung im Schichtsystem (H. Drexler).
Neben eigenen dermatoepidemiologischen Aktivitäten (s.o.) erfolgte eine Kooperation mit der hiesigen dermatologischen Klinik bei Studien zu bullösen Autoimmundermatosen (M. Hertl), sowie mit auswärtigen Institutionen zu den Auswirkungen von UV-Strahlung auf die Haut, bzw. zu immunologisch-mikrobiologischen Charakteristika von Atopikern. Zur Auswertung von Phase II Studien zur Vakzinierungstherapie beim fortgeschrittenen malignen Melanom, welche die Induktion tumor-spezifischer T Zellen zum Ziel haben (G. Schuler), wurde eine „remote"-Datenbank aufgebaut und statistische Methodenentwicklung betrieben.
Studien in Kooperation mit Medizinischen Kliniken fanden statt auf dem Gebiet der Rheumatologie (J. R. Kalden), der Akupunktur-Behandlung des Hypertonus (W. G. Daniel) sowie des Rehabilitationserfolgs (W. Schupp). 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 (K. Brune), der Medizinischen Klinik I, FAU Erlangen-Nürnberg (E.G. Hahn) und dem Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel (M. Levy) durchgeführt. Das Ziel ist, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) computergestützt möglichst vor der vollen Ausprägung behandlungsbedürftiger Symptomatik zu erfassen.
Mit der Strahlenklinik in federführender Rolle wird eine mulizentrische, europäische Studie zur „Accelerated Partial Breast Irradiation" (www.apbi.uni-erlangen.de), die von der Deutschen Krebshilfe gefördert wird, durchgeführt (V. Strnad). Weiterhin ist das Institut als biometrisches Zentrum an einer Untersuchung zur multimodalen Therapie des Rektum-Karzinoms beteiligt (CAO/ARO/AIO-04), welche ebenfalls von der Deutschen Krebshilfe gefördert wird (R. Sauer). Die (Reduzierung der) Strahlenbelastung bei kardiologischen Eingriffen steht im Zentrum einer Reihe von Untersuchungen in Kooperation mit E. Kuon (Klinik Fränkische Schweiz, Ebermannstadt). Eine Optimierung der Bildqualität moderner bildgebender Verfahren in

der Radiologie ist das Thema von kooperativen Studien mit dem Radiologischen Institut.
Die Neurologische Klinik wird bei einer Studie zu Levetirazetam als adjunktiver Therapie bei Epilepsie, zu den Folgen eines raschen Entzuges von Lamotrigin sowie bei dem „Erlanger Schlaganfall Projekt" unterstützt. Ein langfristiges, vom Institut unterstütztes Projekt der Kinderklinik ist das „Late Effects Surveillance System" zur Erfassung von Spätfolgen von Krebserkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Metabolische Faktoren wie Leptin und Ghrelin standen im Mittelpunkt weiterer Untersuchungen,
Eine biometrische Unterstützung der HNO-Klinik erfolgt bei Studien zur Therapie der Polyposis nasi, der Dignitätsbestimmung von Parotistumoren mittels Perfusionsmessung sowie von zervikalen Lymphknoten mittels kontrastverstärkter sonographisch gemessener Perfusionsdynamik. Mit verschiedenen operativen Fächern erfolgte eine Kooperation bei Studien zur Verbesserung der Transplantat-Einheilung in vorbestrahltem Wundlager, zur Morbidität bei kieferchirurgischer Knochentransplantation, zur Oberflächengüte orthopädischer Endoprothesen und bei der Etablierung zuverlässiger diagnostischer bzw. prognostischer Instrumente, um eine individuelle Behandlung beim kolorektalen Karzinom zum Zeitpunkt der Operation zu ermöglichen.

5. Co-operative epidemiological studies and clinical trials

This section comprises a range of research projects performed in co-operation with different departments, with the IMBE usually responsible for biometrical/epidemiological design, monitoring and analysis. The most important projects in the reporting period have been:
Addressing issues of occupational medicine: a cohort study with 151 workers in the car industry evaluated for CNS and respiratory toxicity of aluminum welding fumes (S. Letzel), a study in the soft-tissue producing industry (Th. Kraus, H.-J. Raithel), a study aiming at optimising secondary prevention of asbestos-associated mesothelioma and bronchial carcinoma (Th. Kraus H.-J. Raithel) and an assessment of the health-related effects of vocational training in a shift system (H. Drexler).
In addition to own epidemiological projects (see above) the department co-operated with the department of dermatology in the field of studies on bullous autoimmune diseases (M. Hertl) and with external institutions regarding effects of UV radiation on the skin, and immunological and microbial characteristics of patients with atopic eczema. For the analysis of phase II studies on vaccination therapy of advanced malignant melanoma aiming at the induction of tumor-specific T cells (G. Schuler), a remote database was implented and statistical modelling developed.
The department co-operated with the departments of internal medicine in the field of rheumatology (J. R. Kalden), acupuncture treatement of hypertension (W. G. Daniel) and outcomes research in medical rehabilitation (W. Schupp). The projekt German-Israeli Computerized Drug Safety System (DIASS)", funded by the German Israeli Foundation (GIF), is being performed together with the department of experimental and clinical pharmacology (K. Brune), the department of internal medicine I (E.G. Hahn) and the Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel (M. Levy). The project's aim is to identify adverse drug reactions (AE) by means of computer-based monitoring before full symptoms ensue.
The department of radiation therapy co-ordinates a European multicentre study on Accelerated Partial Breast Irradiation" (www.apbi.uni-erlangen.de), funded by the "Deutsche Krebshilfe" (V. Strnad), with the IMBE department as biometrical study centre. Moreover, the IMBE acts as biometrical study centre in a multicentre study on improved multimodal therapy of rectal cancer (CAO/ARO/AIO-04), funded by the "Deutsche Krebshilfe" as well (R. Sauer). The (reduction of the) load of ionizing radiation in the course of cardiological interventions is in the focus of a number of studies performed in co-operation with E. Kuon (Klinik Fränkische Schweiz, Ebermannstadt). Other co-operative studies address quality of modern imaging methods in radiology.
The department of neurology is being supported in a study on the adjunct therapy of epilepy with Levetirazetam, in a study on the effects of rapid withdrawal of Lamotrigin and in the Erlangen Stroke Project ". A long-term project, supported by the IMBE, is run by the department of pediatrics, addressing a "Late Effects Surveillance System" targeting sequelae of oncological therapy during childhood and adolescence. Metabolic factors such as leptin and ghrelin have been the scientific subject in another set of studies.
Biometrical support is being granted to the department of ENT surgery in studies on the therapy of nasal polyposis and the diagnostic evaluation of parotid tumors and cervical lymph nodes. Several studies performed in co-operation with other surgical departments addressed improved survival of transplanted tissue in a pre-irradiated bed, morbidity in the course of maxillofacial bone replacement and surface contamination of total hip endoprortheses with residual particles and establishing reliable diagnostic and prognostic tools to individualise treatment of colorectal cancer at the time of surgery.

Internationale Kooperationen / International collaborations

M. Levy, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

J. Fransen, P. van Riel, Dept Rheumatology, University Medical Centre St Radboud, Nijmegen, The Netherlands

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Berneburg M, Plettenberg H, Medve-Konig K, Pfahlberg A, Gers-Barlag H, Gefeller O, Krutmann J (2004) Induction of the photoaging-associated mitochondrial common deletion in vivo in normal human skin. J Invest Dermatol 122: 1277-1283

Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Trger M, Azaz-Livshits T, Levy M, Brune K, Hahn E (2004) Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. J Intern Med 255: 653-656

Gske J, Uter W, Holzwarth U, Kachler W, Zeiler G, Schuh A (2004) FE-SEM in Biomedicine. Surface Characterization of $Al2_03$_blasted implants in hip arthroplasty. Microscopy and Analysis 18: 9-11

Greess H, Lutze J, Nmayr A, Wolf H, Hothorn T, Kalender WA, Bautz W (2004) Dose reduction in subsecond multislice spiral CT examination of children by online tube current modulation. Eur Radiol 14: 995-999

Kraus T, Pfahlberg A, Zobelein P, Gefeller O, Raithel HJ (2004) Lung function among workers in the soft tissue paper-producing industry. Chest 125: 731-736

Langer T, Stohr W, Bielack S, Paulussen M, Treuner J, Beck JD (2004) Late effects surveillance system for sarcoma patients. Pediatr Blood Cancer 42: 373-379

Lell MM, Greess H, Hothorn T, Janka R, Bautz WA, Baum U (2004) Multiplanar functional imaging of the larynx and hypopharynx with multislice spiral CT. Eur Radiol 14: 2198-2205

Nsken KD, Groschl M, Rauh M, Sthr W, Rascher W, Dtsch J (2004) Effect of renal failure and dialysis on circulating ghrelin concentration in children. Nephrol Dial Transplant 19: 2156-2157

Schoof E, Stuppy A, Harig F, Carbon R, Horbach T, Sthr W, Rascher W, Dtsch J (2004) Comparison of leptin gene expression in different adipose tissues in children and adults. Eur J Endocrinol 150: 579-584

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rdel F, Amann K, Radespiel-Trger M, Kopp J, Grabenbauer G (2004) Anti-TGFbeta1 antibody for modulation of expression of endogenous transforming growth factor beta 1 to prevent fibrosis after plastic surgery in rats. Br J Oral Maxillofac Surg 42: 112-119

Sthr W, Langer T, Kremers A, Brecht I, Treuner J, Dinnesen A, Beck JD (2004) Hearing function in soft tissue sarcoma patients after treatment with carboplatin: a report from the Late Effects Surveillance System. Oncol Rep 12: 767-771

Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Hofmann SC, Hunziker T, Bernard P, Treudler R, Zouboulis C, Schuler G, Borradori L, Hertl M (2004) BP230- and BP180-specific autoantibodies in bullous pemphigoid. J Invest Dermatol 122: 1413-1422

Uphoff H, Stilianakis NI (2004) Influenza-associated excess mortality from monthly total mortality data for Germany from 1947 to 2000. Meth Inf Med 43: 486-792

Veldman CM, Gebhard KL, Uter W, Wassmuth R, Grtzinger J, Schultz E, Hertl M (2004) T Cell Recognition of Desmoglein 3 Peptides in Patients with Pemphigus Vulgaris and Healthy Individuals. J Immunol 172: 3883-3892

Bekou V, Thoma-Uszynski S, Wendler O, Uter W, Schwietzke S, Hunziker T, Zouboulis CC, Schuler G, Sorokin L, Hertl M (2005) Detection of laminin 5 antibodies in mucous membrane and bullous pemphigoid sera by a novel ELISA. J Invest Dermatol 124: 732-740

Korinth G, Gen T, Koch HM, Uter W (2005) Visible and subclinical skin changes in male and female dispatch department workers of newspaper printing plants. Skin Res Tech 11: 132-139

Kuon E, Empen K, Robinson DM, Pfahlberg A, Gefeller O, Dahm JB (2005) Efficiency of a minicourse in radiation reducing techniques: a pilot initiative to encourage less irradiating cardiological interventional techniques (ELICIT). Heart 91: 1221-1222

Langer T, Sthr W, Paulides M, Kremers A, Drr HG, Gbel U, Beck JD (2005) Prospective multicenter registration of major late sequelae in sarcoma patients using the Late Effects Surveillance System (LESS). Klin Padiatr 217: 176-181

Nkenke E, Fenner M, Vairaktaris EG, Neukam FW, Radespiel-Trger M (2005) Immediate versus delayed loading of dental implants in the maxillae of minipigs. Part II: histomorphometric analysis. Int J Oral Maxillofac Implants 20: 540-546

Nkenke E, Lehner B, Fenner M, Roman FS, Thams U, Neukam FW, Radespiel-Trger M (2005) Immediate versus delayed loading of dental implants in the maxillae of minipigs: follow-up of implant stability and implant failures. Int J Oral Maxillofac Implants 20: 39-47

Nmayr A, Rmer W, Hothorn T, Pfahlberg A, Hornegger J, Bautz W, Kuwert T (2005) Anatomical accuracy of lesion localization. Retrospective interactive rigid image registration between 18F-FDG-PET and X-ray CT. Nuklearmedizin 44: 149-155.

Ott OJ, Schultz-Wendtland R, Uter W, Pfahlberg A, Beckmann MW, Sauer R, Strnad V (2005) Fat necrosis after concerving surgery and external beam irradiation and/or interstitial brachytherapy in women with breast cancer. Strahlenther Onkol 181: 638-644

Rmer W., Fiedler E., Pavel M., Pfahlberg A., Hothorn T., Herzog H., Bautz W., Kuwert T. (2005) Attenuation correction of SPECT images based on separately performed CT: effect on the measurement of regional uptake values. Nuklearmedizin 44: 20-28.

Schmid K, Broding HC, Uter W, Drexler H (2005) Transepidermal water loss and incidence of hand dermatitis in a prospectively-followed cohort of apprentice nurses. Contact Dermatitis 52: 247-253

Sthr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, Beck JD (2005) Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. Cancer Invest 23: 201-207

Wang-Tilz Y, Tilz C, Wang B, Pauli E, Koebnick C, Stefan H (2005) Changes of seizures activity during rapid withdrawel of lamotrigine. Eur J Neurol 12: 280-288

Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, van Riel PLCM (2006) Performance of various response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with Psoriatic Arthritis: Analysis of data from randomized, controlled trials of two TNF inhibitors. Ann Rheum Dis 65: 1373-1378

Haase I, Lehnert-Batar A, Schupp W, Gerling J, Kladny B (2006) Factors contributing to patient satisfaction with medical rehabilitation in German hospitals. Int J Rehabil Res 29: 289-294

Kendler M, Uter W, Rffer A, Shimshoni R, Lasaroff I, Jecht E (2006) Comparison of fecal microflora in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) according to IgE sensitisation to food (CLA System). Ped Allergy Immunol 17: 141-147

MIler M, Hennig FF, Hothorn T, Stangl R (2006) Bone-implant Interface Shear Modulus and Ultimate Stress in a Transcortical Rabbit Model of Open-pore Ti6Al4V Implants. J Biomech 39: 2123-2132

Nsken KD, Kratzsch J, Wienholz V, Sthr W, Rascher W, Dtsch J (2006) Circulating resistin concentrations in children depend on renal function. Nephrol Dial Transplant 21: 107-112

Paulides M, Kremers A, Sthr W, Bielack S, Jrgens H, Treuner J, Beck JD, Langer T (2006) Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). Pediatr Blood Cancer 46: 489-495

Paulides M, Sthr W, Bielack S, Jrgens H, Koscielniak E, Klingebiel T, Zimmermann R, Stachel D, Langer T, Beck JD (2006) Prospective evaluation of hepatitis B, C and HIV infections as possible sequelae of antineoplastic treatment in paediatric sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. Oncol Rep 15: 687-691

Rossbach B, Buchta M, Csanady GA, Filser JG, Hilla W, Windorfer K, Stork J, Zschiesche W, Gefeller O, Pfahlberg A, Schaller KH, Egerer E, Pinzon LC, Letzel S (2006) Biological monitoring of welders exposed to aluminium. Toxicol Lett 162: 239-245

Rmer W., Nomayr A., Greess H., Fiedler E., Platsch G., Schuler-Thurner B., Pfahlberg A., Hothorn T., Schuler G., Hornegger J., Bautz W., Kuwert T. (2006) Retrospective interactive rigid fusion of (18)F-FDG-PET and CT. Additional diagnostic information in melanoma patients. Nuklearmedizin 45: 88-95

Stefan H, Wang-Tilz Y, Pauli E, Dennhofer S, Genow A, Kerling F, Lorber B, Fraunberger B, Halboni P, Koebnick C, Gefeller O, Tilz C (2006) Onset of action of levetiracetam: a RCT trial using therapeutic intensive seizure analysis (TISA). Epilepsia 47: 516-522

Stilianakis N, Schenzle D (2006) On the intra-host dynamics of HIV-1 infections. Mathematical Biosciences 199: 1-25

Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M (2006) Auto-reactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. J Immunol 176: 2015-2023

Zimmermann B, Plank C, Konrad M, Sthr W, Gravou-Apostolatou C, Rascher W, Dtsch J (2006) Hydrochlorothiazide in CLDN16 mutation. Nephrol Dial Transplant 21: 2127-2132

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 179.138 € 2005: 224.742 € 2006: 225.875 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 10.160 € 2005: 72.025 € 2006: 20.420 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Radespiel-Tröger, Martin, Dr. med.: Vergleich von Baumverfahren für zensierte Daten im Hinblick auf Vorhersagefehler und Stabilität unter besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung im Rahmen medizinischer Prognosestudien (01.06.2006)

Hothorn, Torsten, Dr. rer.nat.: Anpassung und Evaluation von komplexen Regressionsmodellen (9.11.2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Öztürk, Yurdagül: Eignung von Hautfarbmessgeräten für den Einsatz in epidemiologischen Feldstudien (2004)

Stöhr, Wolfgang: Multizentrische und prospektive Erfassung von Spätfolgen bei Sarkompatienten (2004)

Balzer, Christina: Ergebnisse der Epikutantestung mit patienteneigenen Kosmetika und Körperpflegemittel im IVDK, 1998-2002 (2006)

Hegewald, Janice: Meteorological Influences on Epicutaneous Contact Allergy Testing (2006)

Lehnert-Batar, Andrea: Confidence Intervals for the Partial Attributable Risk under a Multinomial Sampling Design with an Application to Data on Patients' Satisfaction (2006)

Tarantino, Jasmin: Zum Einfluss von UV-Exposition auf die Prävalenz von erworbenen pigmentierten Naevuszellnaevi im Kindesalter (2006)

Wicovsky, Annette: Zum Einfluss von Impfungen auf die Pigmentmaldichte bei 5- bis 7-jährigen Kindern (2006)

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
Editorial Board, Methods of Information in Medicine
Editorial Board, Journal of Medical Safety
Scientific Advisory Board, International Archives of Occupational and Environmental Health
Wissenschaftlicher Beirat, Dermatologie in Beruf und Umwelt / Occupational and Environmental Dermatology

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. T. Hothorn
Mitglied des Organisationskomitees „useR! 2004"
Editorial Board, R News
Editorial Board, Journal of Statistical Software

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. B. Lausen
2. Stellvertretender Vorsitzender der Gesellschaft für Klassifikation e.V. und Sprecher der Arbeitsgruppe „Klassifikation und Datenanalyse in Biologie und Medizin (AG-BT)"
Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe Statistische Auswertungssysteme der Deutschen Gesellschaft für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.
Member of the council of the International Federation of Classification Societies (IFCS)

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. A. Pfahlberg
Sprecherin der Arbeitsgruppe „Dermatologische Prävention und Rehabilitation" (DEPRA) der Deutschen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin (DGSMP)

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. N. Stilianakis
Editorial Board, Umweltmedizin in Forschung und Praxis

Prof. Dr. med. W. Uter
Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitarbeit in der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie"
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
Editorial Board, Contact Dermatitis

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie
Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik

Institute of Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology
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: hans-ulrich.prokosch@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Prokosch, Hans-Ulrich *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr.	hans-ulrich.prokosch@uk-erlangen.de	-26721
Bürkle, Thomas	PD Dr.	thomas.buerkle@imi.med.uni-erlangen.de	-26790
Birkmann, Christine	Dr.	christine.birkmann@uk-erlangen.de	-26755
Dumitru, Corina	Dr.	*(bis zum 31.12.2006)*	
Frankewitsch, Thomas	Dr.	*(bis zum 31.03.2006)*	
Ganslandt, Thomas	Dr.	thomas.ganslandt@imi.med.uni-erlangen.de	-26753
Gerdsen, Frederick	Dr.	*(bis 30.11.2006)*	
Seibold, Hubert	Dr.	hubert.seibold@mik.imed.uni-erlangen.de	-26722
Sojer, Reinhold		reinhold.sojer@uk-erlangen.de	-26722
Suc, Jasmina		jasmina.suc@imi.med.uni-erlangen.de	-26788

Forschungsschwerpunkte

- Architekturkonzepte für Informationssysteme im Gesundheitswesen
- Bilddatenmanagement in der Medizin / Medizinische Bilddatenbanken für die Lehre
- Zeitstrahl-basierte Visualisierung klinischer Ereignisse
- Wissensverarbeitende Systeme / Wissensmodellierung in der Medizin
- Medizinische Prozessmodellierung und Optimierung
- Evaluation von Informationssystemen im Gesundheitswesen
- Telematikanwendungen für Medizinische Forschungsverbünde

Research Focus

- Architecture of health information systems
- Image management in health care / medical image databases for academic teaching
- Timeline-based visualization of clinical processes
- Decision support systems and knowledge modeling in medicine
- Medical process modeling and optimization
- Evaluation of health information systems
- Telematic applications for medical research networks

1. Architekturkonzepte für Informationssysteme im Gesundheitswesen

Krankenhausinformationssysteme befinden sich zur Zeit 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 verschiedener Gesundheitstelematik-Projekte.

1. Architecture of health information systems

Research around the design, implementation and management of Hospital Information Systems (HIS) is currently in a transition phase. For many years optimization of communication processes as well as the integration of heterogeneous departmental systems into a consistent and comprehensive HIS was the major task in this context. Today however, we are faced with new challenges. The integration efforts need to be extended across the borders of the hospital, to establish telematic networks across institutional borders. Parallel to this, 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 is tackling those challenges in several projects, especially within the framework of the pilot implementation of the clinical information system Soarian at Erlangen University Hospital and within several health telematic projects.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kunze U, Ganslandt T, Preusser P, Bürkle T, Prokosch HU, Senninger N, Haier J (2004) A multidisciplinary module for oncological documentation within a hospital information system. Zentralbl Chir 129: 10-3

Müller ML, Frankewitsch T, Ganslandt T, Bürkle T, Prokosch H (2004) The Clinical Document Architecture (CDA) enables electronic medical records to wireless mobile computing. Proc Medinfo 1448-52

Müller ML, Ückert F, Bürkle T, Prokosch HU (2005) Cross-institutional data exchange using the Clinical Document Architecture (CDA). Int J Med Inform 74: 245-56

Birkmann C, Demski H, Engelbrecht R (2006) Introducing patient cards in clinical routine: evaluation of two research projects. Methods Inf Med 45: 73-8

Gerdsen F, Müller S, Jablonski S, Prokosch HU (2006) Standardized exchange of clinical documents - towards a shared care paradigm in glaucoma treatment. Methods Inf Med 45: 359-66

2. Bilddatenmanagement in der Medizin / Medizinische Bilddatenbanken für die Lehre

Medizinische Bilddatenmanagementsysteme werden heute noch überwiegend als zumeist radiologische Abteilungsinformationssysteme betrachtet. Die Breite der Bild gebenden Fächer in der Medizin ist aber deutlich größer, wobei die Prozesse zur Bilderzeugung, -verarbeitung und –verteilung in Fachrichtungen wie z. B. Kardiologie, Nuklearmedizin, Dermatologie und Pathologie bisher kaum analysiert wurden. Für die Optimierung dieser Prozesse, insbesondere durch den Einsatz moderner Informationstechnologien ist die Kenntnis über einzelne Prozessschritte aber von größter Bedeutung. Die Modellierung der Arbeitsabläufe in allen Bild erzeugenden und Bild nutzenden medizinischen Fächern von der Patientenregistrierung über die Erzeugung und Befundung der Bilder bis hin zu ihrer Verteilung an die zuweisenden Stationen und Ärzte, sowie aber auch die Nutzung von Bildmaterialien für Forschung und Lehre stehen deshalb im Vordergrund dieses Forschungsbereiches. Im Mittelpunkt steht dabei das Ziel, strukturelle Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Nutzung bildgebender Verfahren zwischen den einzelnen Disziplinen herauszuarbeiten und für eine informationstechnologische Unterstützung aufzubereiten. Insbesondere für die Bereitstellung von Bildmaterialien im Rahmen des studentischen Unterrichts erforschen wir darüber hinaus Konzepte und Methoden zur effizienten semantischen Vernetzung und Präsentation der Bilder im Kontext medizinischer Lehrveranstaltungen.

2. Image management in health care / medical image databases for academic teaching

Medical image management systems nowadays are usually regarded as departmental systems, mostly in radiology departments. The spectrum of image-producing medical specialties however, is a much wider one, whereby image acquisition, image processing and image distribution processes in subject areas such as cardiology, nuclear medicine, dermatology and pathology have hardly been analyzed so far. To optimize such processes, particularly by means of modern information technologies, knowledge about individual process steps is of utmost importance. Modeling of work processes in all image producing and image using medical specialties, from patient registration to the acquisition and interpretation of images and finally to their distribution to the wards and outpatient clinics, as well as the usage of image material for research and development, stands in the foreground of this research area. The central aim of our research is to evaluate structural similarities and differences be-

tween different medical specialties with regard to the use of image producing processes, and to adapt the respective information technology to those results. To procure image materials within the framework of academic teaching, we also focus on concepts and methods for efficient semantic networking and presentation of images within the context of medical lectures.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Frankewitsch T, Müller ML, Ganslandt T, Prokosch H (2004) ICD10 (German edition) mapping to MeSH - a combination of common medical and hidden semantic knowledge. Proc Medinfo CD. 1602

Frankewitsch T, Söhnlein S, Müller M, Prokosch HU (2005) Computed quality assessment of MPEG4-compressed DICOM video data. Stud Health Technol Inform 116: 447-52

3. Zeitstrahl-basierte Visualisierung klinischer Ereignisse

Das Gesundheitswesen wird mit ständig wachsenden Anforderungen in Bezug auf Kosteneffizienz und Qualitätssteigerung konfrontiert. Im Zuge der Umsetzung von klinischen Leitlinien und Patientenpfaden nimmt die Analyse und Optimierung von klinischen Arbeitsabläufen hierbei einen zunehmenden Stellenwert ein. In der stationären und ambulanten Versorgung wird routinemäßig eine Vielzahl von Datenelementen dokumentiert und digital erfasst, die jedoch mit den bisher zur Verfügung stehenden Auswertungswerkzeugen nur unzureichend für die Betrachtung von Workflow-Aspekten erschlossen werden konnten. Ziel unserer Forschungsarbeiten ist die Konzeption, Implementierung und Evaluation eines Werkzeugs zur neuartigen, benutzerfreundlichen Visualisierung von Patientendaten auf der Grundlage eines Zeitstrahl-Paradigmas, mit dem eine Vielzahl von Datenelementen zu Behandlungsabläufen intuitiv grafisch dargestellt werden kann. Wir greifen dabei auf ein klinisches Data Warehouse zurück, welches Inhalte der klinischen Routinedokumentation aus einer Vielzahl einzelner klinischer Abteilungssysteme zusammenführt und für übergreifende Auswertungen und grafische Aufbereitung verfügbar macht.

3. Timeline-based visualization of clinical processes

The health system has been facing ever-increasing demands concerning cost efficiency and increased quality of care. Within the context of the application of medical guidelines and clinical pathways, analysis and optimization of clinical processes are of increasing importance. A multitude of data elements are routinely documented and digitally registered, but these data are currently processed only insufficiently with regard to workflow aspects. Our research aims at the conception, implementation and evaluation of a software tool designed for a new, user-friendly visualization of patient data, based on a timeline paradigm that serves for the graphic and intuitive presentation of a multitude of data elements from medical treatment processes. We resort to a clinical data warehouse, combining the contents of different clinical routine documentations extracted from a multitude of individual clinical department systems and making these contents available for strategic reports and graphical visualisation.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Landeskrankenhaus Innsbruck – Universitätskliniken

UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Innsbruck

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ganslandt T, Frankewitsch T, Müller ML, Kunze U, Bürkle T, Krieglstein CF, Prokosch HU (2004) Visualization of clinical workflows merging data from multiple information systems. Medinfo 2004 CD: 1606

Ganslandt T, Kunzmann U, Diesch K, Pálffy P, Prokosch HU (2005) Semantic challenges in database federation: lessons learned. Stud Health Technol Inform 116: 551-6

4. Wissensverarbeitende Systeme / Wissensmodellierung in der Medizin

Der Einsatz wissensverarbeitender Systeme in der Medizin verfolgt das Ziel die Qualität der Krankenversorgung durch prospektive Maßnahmen (Entscheidungsunterstützung und Entscheidungsmonitoring) zu optimieren. Insbesondere im Bereich der Arzneimitteltherapie haben bereits viele Studien (u.a. die Publikationen des amerikanischen Institue of Medicine „To err is human.") auf ein erhebliches Verbesserungspotential hingewiesen. Vor diesem Hintergrund beschäftigen sich die Forschungsarbeiten des Lehrstuhls für Medizinische Informatik mit Fragen der Modellierung von Wissen rund um die Arzneimitteltherapie und der Realisierung standardisierter Wissensmodule zum Einsatz im Kontext der Arzneiverordnung, u.a. zur Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

4. Decision support systems and knowledge modeling in medicine

The use of knowledge processing systems in medicine aims at optimizing the quality of medical care by prospective measures (decision support and decision monitoring). Numerous studies (e.g. the publications of the American Institute of Medicine "To err is human.") have revealed a considerable potential for improvements. In this context, the research projects of the Chair of Medical Informatics primarily concentrate on knowledge modeling for drug therapy and the implementation of standardized knowledge modules to be used within the context of drug prescription, e.g. to reduce adverse side effects.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ruan W, Bürkle T, Dudeck JW (2004) Mapping various information sources to the semantic network of the giessen data dictionary server. Medinfo 2004: 430-3

Sojer R, Bürkle T, Criegee-Rieck M, Neubert A, Brune K, Prokosch HU (2006) Knowledge modelling and knowledge representation in hospital information systems to improve drug safety. Journal on Information Technology in Healthcare 4: 29-37

5. Medizinische Prozessmodellierung und Optimierung

Die Verbesserung medizinischer Prozesse über Fachabteilungs- und auch Institutionsgrenzen hinweg ist eine der wichtigsten Aufgaben der Medizin, um in den nächsten Jahren bei gedeckelten Budgets, eine weiterhin qualitativ gute Krankenversorgung zu bieten und die Kosten zur Leistungserbringung zu senken. Für die gleichzeitige Beibehaltung bzw. sogar weitere Verbesserung der medizinischen Versorgungsqualität ist die Definition von Qualitätssicherungsmaßnahmen und deren Beschreibung in Qualitätshandbüchern ein weiterer wesentlicher Aspekt. Voraussetzung für solche Prozessoptimierungen und Qualitätsverbesserung sind die Prozess (-kosten-) analyse, die Prozessmodellierung, die Konzeption neuer verbesserter Sollprozesse und die Unterstützung dieser neuen Prozesse durch automatisierte IT-Werkzeuge. Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik beschäftigt sich mit all diesen Fragestellungen, der Auswahl geeigneter Modellierungswerkzeuge für medizinische Abläufe sowie dem möglichst automatisierten Transfer von Soll-Prozessmodellen in ausführbare Workflow-Komponenten und deren Einbettung in Krankenhaus-Informationssysteme.

5. Medical process modeling and optimization

The improvement of medical processes across departmental borders and even across institutions is one of the most important challenges of medicine, so as to be able to offer high-quality medical care despite limited budgets and to reduce the costs of medical services. The definition of quality assurance measures and the documentation of these measures in quality manuals is another essential aspect of guaranteeing and even further improving the quality of medical care. Such process optimizations and improvements of quality require a profound toolset and methodology for process cost analysis, process modeling, conception of new and improved model processes and support of these new processes by automated information technology tools. The Chair of Medical Informatics is concerned with all these questions, with the selection of suitable modeling tools for medical questions as well as with automated transfer of model processes into executable workflow components and their integration into hospital information systems.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bürkle T, Baur T, Höss N (2006) Clinical pathways development and computer support in the EPR: lessons learned. Stud Health Technol Inform 124: 1025-30

6. Evaluation von Informationssystemen im Gesundheitswesen

Vor der Einführung medizinischer Informationssysteme wird meist eine Wirtschaftlichkeitsberechnung durchgeführt, um die Rentabilität derartiger Maßnahmen abzuschätzen. Viel zu selten aber wird auch nach der Einführung neuer Informationstechnologien die Auswirkung dieser Interventionen auf die Mitarbeiterzufriedenheit, Arbeitsprozesse, Prozesskosten oder sogar die Krankenversorgung evaluiert. Darüber hinaus sind Untersuchungen zur Einstellung der betroffenen Nutzer von neuen Informationstechnologien gegenüber diesen Systemen, zur Benutzerfreundlichkeit der Bedienoberflächen und zur Akzeptanz neuer Technologien wichtige Voraussetzungen, für deren effizienten Einsatz im Gesundheitswesen. Bei all diesen Analysen zum Health Technology Assessment sind sowohl gesundheitsökonomische Fragestellungen als auch sozio-technologische Randbedingungen zu berücksichtigen. Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik beschäftigt sich in diesem Kontext mit der Entwicklung neuer Evaluationsmethoden und deren Einsatz und Überprüfung in praktischen Evaluationsstudien.

6. Evaluation of health information systems

Cost-benefit-analysis aiming at the assessment of profitability often precedes the introduction of new medical information systems. After system implementation however, evaluation of the effects of new information technologies on user satisfaction, work processes, process costs or even on medical care, are rarely performed. Other preconditions for an efficient use of new technologies in the health system are the evaluation of user attitudes towards such new technologies/systems, the user-friendliness of the interface and of the acceptance of new technologies. Within all these health technology assessment analyses, issues of health economics as well as socio-technological issues have to be taken into account. In this context, the Chair of Medical Informatics investigates new evaluation methods and applies them in practical evaluation studies.

Internationale Kooperationen / International collaborations

National Centre for Telemedicine, Norwegen

Danish Centre for Health Telematics, Dänemark

Institute of Computer Science, Foundation for Research and Technology, Griechenland

Strategy Development Department. Health Promotion State Agency, Litauen

Department of family medicine, Wroclaw Medical University, Polen

IEETA, University of Aveiro, Portugal

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ammenwerth E, Brender J, Nykänen P, Prokosch HU, Rigby M, Talmon J (2004) Visions and strategies to improve evaluation of health information systems. Reflections and lessons based on the HIS-EVAL workshop in Innsbruck. Int J Med Inform 73: 479-91

Dumitru RC, Richter W, Ganslandt T, Ückert F, Prokosch HU (2004) Web-based Personal Consumer Health Records: overview and a pilot evaluation study. J Qual Life Res 2: 44-47

Dumitru C, Ross M, Prokosch HU (2005) Web based personal health records in Germany: clinical utility and internet promotion. J Qual Life Res 3: 29-32

Birkmann C, Dumitru RC, Prokosch HU (2006) Evaluation of health-related Internet use in Germany. Methods Inf Med. 45: 367-76

7. Telematikanwendungen für Medizinische Forschungsverbünde

In der vernetzten medizinischen Forschung ist eine elektronische Vernetzung aller kooperierenden Forschungszentren mittlerweile unumgänglich. Dies hat zum einen den schnellen Austausch wissenschaftlicher Erkenntnisse und die Übermittlung von Patientendaten/-bilder z.B. an Referenzkliniken, zum anderen aber auch den Aufbau einer gemeinsamen elektronischen Forschungsdatenbank mit der Möglichkeit zur direkten Eingabe von Patientendaten über gesicherte Internet-Verbindungen und übergreifende wissenschaftliche Auswertungen zum Ziel. Um eine solche zentrenübergreifende Forschungsdatenbank möglichst flexibel an wechselnde wissenschaftliche Fragestellungen anpassen zu können, ist ein möglichst generisches Datenmodell notwendig, welches auch die Definition von Plausibilitätskontrollen erlaubt. Der Einhaltung des Datenschutzes ist gerade bei der vernetzten Forschung mit Kommunikationsbeziehungen über das Internet ein besonderes Augenmerk zuzuwenden. Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik ist im Netzwerk für seltene Erkrankungen zum Thema „Epidermolysis Bullosa (EB): Molekulare Pathomechanismen und neue Therapie-Strategien" verantwortlich für die Konzeption und Entwicklung einer solchen internet-basierten Forschungsplattform. In Kooperation mit der Kinderklinik des Erlanger Universitätsklinikums wird diese Plattform zur Zeit auf die Anforderungen einer kinderonkologischen Studie (LESS-Studie) angepasst und damit die Flexibilität des generischen Datenbankkonzeptes evaluiert.

7. Telematic applications for medical research networks

Within medical research networks, electronic networking of all cooperating research centers has meanwhile become indispensable. Such a network aims, on one hand, at the fast exchange of scientific results and the transfer of patient data and images, e.g. to participating reference hospitals, on the other hand, however, at the establishment of a shared electronic research database that should offer the possibility of remote data entry across secure Internet connections and the possibility of comprehensive scientific analysis. To be able to adapt such a multi-centered research database as flexibly as possible to new scientific questions, a generic data model, permitting the definition of plausibility controls is indispensable. Further networked research across the Internet requires special attention on data protection regulations. Within the Research Network for Rare Diseases "Epidermolysis Bullosa (EB): Molecular Pathomechanisms and New Strategies in Medical Therapy" the Chair of Medical Informatics is responsible for the design and implementation of such an internet-based research platform. In cooperation with the pediatric clinic of the Erlangen University Hospital, this platform is currently being adapted to the requirements of a pediatric oncological study (LESS), whereby the flexibility of the generic database concept is being evaluated.

Ausgewählte Publikationen / **Selected publications**

Ganslandt T, Ruderich F, Prokosch HU (2004) Building a Communications Infrastructure for a Multi-Centric Research Network. J Qual Life Res 2: 125-127

Klein A, Ganslandt T, Prokosch HU, Brinkmann L, Ückert F (2005) An XML-based remote data entry solution in a multi-centric research network. J Qual Life Res 3: 190-197

Anhang / **Appendix**

Begutachtete Drittmittel / **Appraised extramural funding**

2004: 59.376 € 2005: 80.901 € 2006: 184.045 €

Andere Drittmittel / **Other extramural funding**

2006: 51.000 €

Dissertationen / **Doctorate theses**

Gerdsen, Frederic: Entwicklung eines Referenzmodells zur Unterstützung von integrierter Glaukomversorgung und -forschung durch standardisierte Kommunikation auf Basis der Clinical Document Architecture (2006)

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

Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch
Vorstand der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V. (seit März 2006)
Präsidiumsmitglied der Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS; seit September 2006)
Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des Zentrums für Telematik im Gesundheitswesen Nordrhein-Westfalen
Stellvertretender Leiter der Arbeitsgruppe Informationssysteme im Gesundheitswesen der GMDS

PD Dr. Thomas Bürkle
Vice Chair Nursing Informatics in Europe (EFMI WG 5)
Vice-Chair Communications IMIA NI (Special Interest Group on Nursing Informatics (IMIA))
Stellvertretender Leiter der Projektgruppe Arzneimittelinformationssysteme der GMDS

Preise und Auszeichnungen / **Honors and awards**

Gerdsen Frederic: 2nd International Conference on Information Communication Technologies in Healthcare, Samos, Greece, July 8-10, 2004; PhD Award

Gerdsen Frederic: 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie; GMDS, 26.-30. September 2004, Innsbruck, Österreich; Posterpreis für Medizinische Informatik

Sojer Reinhold: Friedrich-Wingert-Preis für den Beitrag „Wissensmodellierung und Wissensrepräsentation in einem Krankenhausinformationssystem zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit: das 'OntoDrug System'" auf der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie; GMDS, 11.-15. September 2005, Freiburg

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

Symposium „Informationstechnologien in den bayerischen Universitätsklinika: Nutzen für Patienten, Wissenschaft und Studium" (31. März / 1. April 2005)

Clinical Documentation Challenge 2004 in Innsbruck

Clinical Documentation Challenge 2005 in Freiburg

Clinical Documentation Challenge 2006 in Leipzig

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Institute of the History of Medicine and Medical Ethics

Glückstraße 10
91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22308 (Sekr. Geschichte der Medizin)
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26430 (Sekr. Ethik in der Medizin)
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
Prof. Dr. med. Andreas Frewer, M.A.
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26430
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22852
E-Mail: andreas.frewer@ethik.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Wittern-Sterzel, Renate *Leiterin der Institution / Chairperson of the Department*	Prof. Dr. phil.	renate.wittern@gesch.med.uni-erlangen.de	-22094
Ruisinger, Marion Maria	PD Dr. med.	marion.ruisinger@gesch.med.uni-erlangen.de	-23011
Stahnisch, Frank *bis 30.09.2004*	Dr. med. MSc	frank.stahnisch@gesch.med.uni-erlangen.de	-26433
Dross, Fritz *ab 16.11.2004*	Dr. phil.	fritz.dross@gesch.med.uni-erlangen.de	-26433
Steger, Florian	Dr. phil.	florian.steger@gesch.med.uni-erlangen.de	-26432
Vollmann, Jochen *bis 30.09.2005*	Prof. Dr. med. Dr. phil.	jochen.vollmann@ethik.med.uni-erlangen.de	-26430
Frewer, Andreas *Professur für Ethik in der Medizin ab 01.04.2006*	Prof. Dr. med., M.A.	andreas.frewer@ethik.med.uni-erlangen.de	-26430
Rauprich, Oliver *bis 31.03.06*	Dr. phil. Dipl. Biol.	oliver.rauprich@ethik.med.uni-erlangen.de	-26432
Wernstedt, Thela *bis 31.10.2004*	Dr. med.,	thela.wernstedt@ethik.med.uni-erlangen.de	-26435
Fahr, Uwe *ab 01.01.2005*	Dr. phil.	uwe.fahr@ethik.med.uni-erlangen.de	-26435

Forschungsschwerpunkte

- Antike Medizin und ihre Rezeption in Mittelalter und Renaissance
- Medizin und Chirurgie im 18. Jahrhundert
- Gesundheitsfürsorge als Sozialfürsorge? Zur Geschichte von Hospital und Krankenhaus
- Medizinische Zeitgeschichte als Kulturgeschichte
- Literatur und Medizin
- Patientenverfügungen
- Gleichheit und Gerechtigkeit in der modernen Medizin
- Klinische Medizinethik
- Ethik und Kommunikation

Research Focus

- Ancient Medicine and Its Impact on Medieval and Renaissance Medicine
- Medicine and Surgery in the 18th. century
- Health care provision as poor relief? The history of hospitals
- Contemporary History of Medicine as Cultural History
- Literature and Medicine
- Advance Directives / Living wills
- Equality and Justice in Modern Medicine
- Clinical Ethics
- Informed Consent

1. Antike Medizin und ihre Rezeption in Mittelalter und Renaissance

Die griechisch-römische Medizin und ihre Wirkungsgeschichte in Mittelalter und Renaissance bilden 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 standen 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. Renate Wittern-Sterzel), das Teil des gemeinsam mit Mitgliedern der Philosophischen Fakultäten getragenen Graduiertenkollegs 516 „Kulturtransfer im europäischen Mittelalter" ist. Außerdem wurden verschiedene Probleme bezüglich der Akzeptanz und des Widerstands gegen das anatomische Werk Andreas Vesals untersucht.

1. 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. Renate 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. Another focus of research was the question of approval and disapproval of the anatomy of Andreas Vesal.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. John Henderson, Wellcome Trust Reader in Renaissance Medicine, School of History, Classics and Archaeology, Birbeck College, University of London

Dr. Peregrine Horden, Reader in Medieval History, Royal Holloway College, University of London

Prof. Dr. Vivian Nutton, Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, University College London

Prof. Dr. Heinrich von Staden, Professor of Classics and History of Science, Institute for Advanced Study, Princeton, New Jersey

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Steger F, Jankrift K P (2004) Gesundheit – Krankheit. Kulturtransfer medizinischen Wissens von der Spätantike bis in die Frühe Neuzeit. Köln u. a.

Wittern-Sterzel R (2004) Die Gegner Andreas Vesals. Ein Beitrag zur Streitkultur des 16. Jahrhunderts. In: Gesundheit – Krankheit. Kulturtransfer medizinischen Wissens von der Spätantike bis in die Frühe Neuzeit, hrsg. v. Florian Steger und Kay Peter Jankrift. Köln u. a.: 167-199

Wittern-Sterzel R (2005) Die Präsentation des anatomischen Wissens im Buch des 16. Jahrhunderts. Archiv für Geschichte des Buchwesens 59: 34-49

Wittern-Sterzel R (2006) Wissenschaftlicher Streit oder Glaubenskrieg? Die Auseinandersetzung über die „richtige" Anatomie im 16. Jahrhundert. In: Vorträge der Geisteswissenschaftlichen Klasse 2000-2004, hrsg. von Klaus Manger [Sitzungsber. Geisteswiss. Klasse Akad. Gem. Wiss., Erfurt] 85-105

2. Medizin und Chirurgie im 18. Jahrhundert

Die wissenschaftliche Erschließung medizinischer Briefbestände der Frühen Neuzeit, die sich in der Erlanger Trew-Sammlung befinden, stellten weiterhin einen Forschungsschwerpunkt des Lehrstuhls für Geschichte der Medizin dar. Priv.-Doz. Dr. M. M. Ruisinger legte 2005 ihre Habilitationsschrift zur Konsiliarkorrespondenz des Arztes und Chirurgen Lorenz Heister (1683-1758) vor, die einen der wichtigsten Teilbestände der Briefsammlung Trew bildet. Andere Teilkorrespondenzen werden im Rahmen von Dissertationsprojekten einer wissenschaftlichen Edition zugeführt, darunter die Briefwechsel von Johann Heinrich Schulze (1687-1744), Johann Balthasar Ehrhart (1700-1756) und Peter Christian Wagner (1703-1764) mit Christoph Jacob Trew sowie die Korrespondenz des Erlanger Medizinprofessors Casimir Christoph Schmidel (1718-1792) mit dem Nürnberger Apotheker Johann Ambrosius Beurer (1716-1754).

2. 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. In 2005, Priv.-Doz. Dr. M. M. Ruisinger finished a major work on the consulting correspondence of the physician and surgeon Lorenz Heister (1683-1758), which forms one of the most important parts of the Trew collection. The scientific edition of the correspondences of Heinrich Schulze (1687-1744), Johann Balthasar Ehrhart (1700-1756) and Peter Christian Wagner (1703-1764) with Christoph Jacob Trew resp. of the Professor Casimir Christoph Schmidel (1718-1792) in Erlangen with the pharmacist Johann Ambrosius Beurer (1716-1754) in Nuremberg is subject of running dissertation projects.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Elisabeth Dietrich-Daum, Institut für Geschichte der Universität Innsbruck

Prof. Dr. Urs Boschung, Dr. Stefan Hächler, Dr. Hubert Steinke, Dr. Martin Stuber, Medizinhistorisches Institut der Universität Bern

Prof. Dr. Vincent Barras, Institut universitaire d'histoire de la médecine et de la santé publique, Lausanne

Priv.-Doz. Dr. Iris Ritzmann, Medizinhistorisches Institut und Museum der Universität Zürich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ruisinger M M, Schnalke T (2004) Der Lehrer und sein Schüler. Die Korrespondenz zwischen Lorenz Heister und Christoph Jacob Trew. Gesnerus 61: 198-231

Ruisinger M M (2005) „Die Kinder sind überhaupt schwerer zu curiren als Erwachsene". Junge Patienten in der Konsiliarkorrespondenz des frühen 18. Jahrhunderts. Gesnerus 62: 218-236

Ruisinger M M (2005) „Mit vielen Trännen schreibe ich dieses". Ein Beitrag zur Patientinnen-Geschichte des 18. Jahrhunderts. In: Stahnisch F, Steger F (Hg.): Medizin, Geschichte und Geschlecht. Körperhistorische Rekonstruktionen von Identitäten und Differenzen. Stuttgart: 83-101

3. Gesundheitsfürsorge als Sozialfürsorge? Zur Geschichte von Hospital und Krankenhaus

Das mittelalterliche Hospital umfasste noch keine regelmäßigen medizinischen Dienstleistungen. Erst mit dem Beginn der Neuzeit wurde der engen Verknüpfung von Armut und Krankheit wieder intensiver Beachtung geschenkt. Stand vorerst, etwa bei Pesthospitälern, insbesondere der Gedanke der Isolierung Kranker im Vordergrund, geriet in der Sattelzeit um 1800 das Krankenhaus als öffentlich zu finanzierende Einrichtung der Armenfürsorge zur Debatte, das Armut verhindern kann, indem es Krankheiten heilt. Gleichwohl steht eine Medizin, die in einer spezialisierten Umgebung „Krankenhaus" Krankheiten schneller und präziser kurieren kann, als irgendwo sonst, erst nach der Revolution der modernen Chirurgie und der Einführung von hochtechnisierten Diagnosetechniken (bspw. Röntgen, Labor) im späten 19. Jahrhundert zur Verfügung. Bis dahin stand die Institution Krankenhaus unter schwerem Legitimierungsdruck seitens des Staates, der sie finanzieren sollte, der Medizin, die dort effektiver arbeiten sollte sowie nicht zuletzt der dort Behandelten. Die historische Analyse dieses Diskurses fragt nach den Übersetzungsprozessen zwischen Medizin, Staat und Gesellschaft.

3. Health care provision as poor relief? The history of hospitals

The medieval hospital did not provide medical help in general. Around 1500 the discourse on the relationship between poverty and illness got more prominent. Early modern pesthouses aimed at isolating their patients rather than curing them. It was around 1800 that the general debate on an institution which provided effective curing in order to prohibit poverty got part of the enlightened discourse on the relationship between state, medicine and society. On the other hand, there still was no medicine which could cure their patients better in hospitals than at their homes until late 19th century. Until then the institution had to legitimate its authority vis-à-vis the state, which should finance it, the medicine, which was expected to provide better results in curing there and the patients, of course. To historically analyse this discourse points to the important processes of translation between medicine, state and society.

Internationale Kooperationen / International collaborations

phoenix tn: European Thematic Network on Health and Social Welfare Policy

Deutsch-polnische Gesellschaft für Geschichte der Medizin

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dross F (2004) Krankenhaus und lokale Politik 1770-1850. Das Beispiel Düsseldorf. Essen (Düsseldorfer Schriften zur Neueren Landesgeschichte und zur Geschichte Nordrhein-Westfalens 67)

Dross F (2004) „Der Kranke allein ist arm" - Die Diskussion über den Zusammenhang von Krankheit und Armut um 1800. Vierteljahrschrift für Sozial- und Wirtschaftsgeschichte 92: 1-15

Dross F (2005) Vom Geist des reinen Wohlthuns. Zur Krankenhauspolitik des ausgehenden 18. Jahrhunderts. Archiwum Historii i Filozofii Medycyny 68: 105-116

Dross F (2006) Normale Praxis: Von neuen Konzepten in der Armenpflege, angestrengten Bemühungen zweier Medizinalräte und der erfolgreichen Nicht-Gründung eines Krankenhauses. In: Schmidt S, Aspelmeier J (Hg.), Norm und Praxis in der Armenfürsorge in Spätmittelalter und früher Neuzeit. Stuttgart: 219-233

Dross F (2006) „... die Gemüse könnten füglich irgendwo anders gereinigt werden" - Beobachtungen zur Geschichte der Anstalt als Irren- und als Krankenhaus. In: Fangerau H, Nolte K (Hg.), „Moderne" Anstaltspsychiatrie im 19. und 20. Jahrhundert - Legitimation und Kritik. Stuttgart: 43-65

Dross F (2006) The Invention of a Medical Institution? A Discussion of Hospitals around 1800. Hygiea Internationalis 5: 91-106

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. Florian 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. Florian Steger als Habilitationsprojekt verfolgt und das unter besonderer Berücksichtigung der Wirkkraft medialer Repräsentationen eine neue Sicht auf die Geschichte der Psychiatrie nach 1945 eröffnet.

4. 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. Florian 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. 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Steger F (2005) Kinder als Patienten der Heil und Pflegeanstalt Kaufbeuren Irsee. Die „Kinderfachabteilung" in den Jahren 1941-1945. Sudhoffs Archiv 89: 129-150

Brunner J, Steger F (2006) Johannes Heinrich Schultz (1884-1970), Begründer des Autogenen Trainings. Ein biographischer Rekonstruktionsversuch im Spannungsfeld von Wissenschaft und Politik. Bios 19: 16-25

5. Literatur und Medizin

Literatur und Medizin werden mit einem doppelten Blick auf das Thema, aus literaturwissenschaftlicher wie aus medizinischer Perspektive, untersucht. Insofern wird das Projekt als interdisziplinäre Herausforderung angesehen und damit als ein Beitrag im Rahmen der humanwissenschaftlichen Grundlagenforschung, durch den der aktuelle Dialog zwischen Geisteswissenschaften und empirischen Wissenschaften angeregt wird.

5. Literature and Medicine

Literature and medicine will be analyzed in a double perspective: from the point of view of literary studies and of medicine. So the project will be seen as an interdisciplinary approach contributing to basic research in humanities, advancing the dialogue between humanities and life sciences.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Jürgen Barkhoff, Trinity College of Dublin, Irland

Prof. Dr. Brigitte Boothe, Universität Zürich, Schweiz

Prof. Dr. Sander Gilman, Distinguished Professor of the Liberal Arts and Sciences at Emory University, Atlanta, USA

Prof. Dr. Alexander Košenina, University of Bristol, UK

Prof. Dr. Stefan Neuhaus, Universität Innsbruck, Österreich.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Steger F, von Jagow B (2004) Repräsentationen. Medizin und Ethik in Literatur und Kunst der Moderne (Beiträge zur neueren Literaturgeschichte). Heidelberg

Steger F, von Jagow B (2005) Literatur und Medizin. Ein Lexikon. Göttingen

Steger F, von Jagow B (2006) Was treibt die Literatur zur Medizin? Göttingen

6. 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.

6. 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.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Burchardi N, Rauprich O, Hecht M, Beck M, Vollmann J (2005) Discussing living wills. A qualitative study of a German sample of neurologists and ALS patients. J Neurol Sci 237: 67-74

Burchardi N, Rauprich O, Vollmann J (2005) Patientenverfügungen in der hausärztlichen Betreuung von Patienten am Lebensende. Zeitschrift für Palliativmedizin 6: 65-69

7. Gleichheit und Gerechtigkeit in der modernen Medizin

Die Frage nach einer gerechten medizinischen Versorgung stellt sich in vielen Ländern immer dringlicher. Sollen alle Patienten den gleichen Zugang zu medizinischen Leistungen haben oder diejenigen vorrangig behandelt werden, denen es besonders schlecht geht? Kommt es darauf an, mit den Ressourcen möglichst großen medizinischen Nutzen zu erzielen, oder sollen auch „teure" Patienten mit einer schlechten Prognose eine Behandlungschance erhalten? Gibt es ein allgemeines Recht auf eine solidarische Grundversorgung und worin bestünde es? Wann sind Personen für ihre Krankheit selbst verantwortlich und was folgt daraus für die öffentliche Versorgung? Diese Fragen waren Gegenstand einer Tagung, an der internationale Experten und promovierte Nachwuchswissenschaftler teilnahmen. Sie wurde unterstützt vom BMBF im Rahmen des Förderprogramms „Erforschung von ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der modernen Medizin und Biowissenschaften".

7. Equality and Justice in Modern Medicine

The question as to what constitutes a just system of health care is becoming more and more pressingly in many countries. Should all patients have the same access to medical services or should we give priority to the worse off? Is it adequate to invest the resources in order to gain as much medical benefit as possible or should „expensive" patients with a poor prognosis be given a fair chance of treatment as well? Is there a general right to a basic health care and what would it include? Under which conditions can people be held responsible for their illnesses, and what, if any, should the consequences be for public health care? These questions were discussed on a conference

by international experts and postdoc. The conference was sponsored by the German Federal Ministry of Education and Research as part of its support programme for the "Research of ethical, legal, and social aspects of modern medicine and biosciences".

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Rauprich O, Marckmann G, Vollmann J (Hg) (2005) Gleichheit und Gerechtigkeit in der modernen Medizin. Paderborn

Rauprich O (2006) Gleiche Gesundheit und soziale Gerechtigkeit. In: Schöne-Seifert B, Buyx A, Ach J (Hg.): Gerecht behandelt? Rationierung und Priorisierung im Gesundheitswesen. Paderborn: 51-87

8. Klinische Medizinethik

Ethische Probleme in der alltäglichen klinischen Medizin, z.B. bei medizinethischen Fragen am Lebensende, erfahren in den vergangenen Jahren zunehmende Beachtung. In Erlangen entstand seit dem Jahr 2002 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 Entwicklungen werden begleitend beforscht. Die durchgeführten und geplanten empirischen und theoretisch-konzeptionellen Untersuchungen bauen auf den theoretischen Forschungsarbeiten der Mitarbeiter der Geschäftsstelle des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin auf.

8. Clinical Ethics

Ethical problems not only gain importance in theory and research but also in daily medical practice, e.g. medical ethical questions at the end of life. The section "clinical Ethics" 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 have been established. Concommitandly, these recent developments in Germany will be analysed. The projected empirical and theoretical studies are grounded on conceptualisation of clinical ethics and on the identity and professionalism of the clinical ethicists.

Internationale Kooperationen / International collaborations

University Medical Centre Nijmegen, UMC St. Radboud

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Vollmann J (2004) Implementing clinical ethics in health care institutions: The Nijmegen model. Medicine, Health Care and Philosophy 7: 223-225

Vollmann J, Burchardi N, Weidtmann A (2004) Klinische Ethikkomitees an deutschen Universitätskliniken. Eine Befragung aller Ärztlichen Direktoren und Pflegedirektoren. Deutsche Medizinische Wochenschrift 129: 1237-1242

Fahr U (2005) Medizinethischer Kommentar. Ethik in der Medizin 17: 313-315

Fahr U (2005) Klinische Ethikberatung gewinnt an Bedeutung. Pflege aktuell 10: 520-524

Wernstedt T, Vollmann J (2005) Das Erlanger klinische Ethikkomitee. Organisationsethik an einem deutschen Universitätsklinikum. Ethik in der Medizin 17: 44-51

Fahr U (2006) Zur Methodologie einer ethischen Theorie der Entscheidungen am Lebensende in der modernen Medizin. In: Schildmann J, Fahr U, Vollmann J (Hg): Entscheidungen am Lebensende. Münster: 121-137

9. Ethik und Kommunikation

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 analysiert. Zur Erforschung des Aufklärungsgesprächs bei krebskranken Patienten werden unterschiedliche theoretische Konzepte der Patientenaufklärung und deren praktische Umsetzung miteinander verglichen. Zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Arzt und Patient wurden ärztliche Fortbildungen zum Themenfeld „Schlechte Nachrichten überbringen" (Breaking Bad News) entwickelt. Das Konzept wird gegenwärtig getestet und begleitend evaluiert.

9. Ethics and Communication

On the background of medical and societal developments the patients' right to self determination has become a central topic of research 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

Center for Global Ethics, University of Birmingham

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schildmann J, Cushing A, Doyal L, Vollmann J (2005) Informed consent in clinical practice: pre-registration house officers' knowledge, difficulties and the need for postgraduate training. Medical Teacher 27: 649-651

Schildmann J, Cushing A, Doyal L, Vollmann J (2005) Breaking bad news: experiences, views and difficulties of pre-registration house officers. Palliat Med 19: 93-98.

Schildmann, J, Doyal L, Cushing A, Vollmann J (2006) Decisions at the end of life: an empirical study on the involvement, legal understanding and ethical views of pre-registration house officers. J Med Ethics 32: 567-570

Schildmann J, Härlein J, Burchardi N, Schlögl M, Vollmann J (2006) Breaking bad news: evaluation study on self perceived competences and views of medical and nursing students taking part in a collaborative workshop. Supportive Care in Cancer 14: 1157-1161

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 132.285 € 2005: 101.096 € 2006: 40.053 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 29.000 €€

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Dr. Jochen Vollmann, auf das Ordinariat für Ethik und Geschichte der Medizin an der Ruhr-Universität Bochum (zum 1. Oktober 2005)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Marion Maria Ruisinger: Patientenwege. Die Konsiliarkorrespondenz Lorenz Heisters (1683-1758) in der Trew-Sammlung Erlangen (17.06.2005)

Dissertationen / Doctorate theses

Schildmann, Jan Dr. med.: Sterbehilfe: Kenntnisse und Einstellungen bei Medizinstudierenden in Berlin und Mainz (2004)

Burchardi, Nicole Dr. hum. biol.: Patientenverfügungen in der klinischen Praxis (2005)

Fritsch, Elisabeth Dr. med.: Die Frühgeschichte der Erlanger Universitäts-Frauenklinik (1828-1868). (2006)

Rau, Tilman Dr. med.: Das Nürnberger „Commercium litterarium ad rei medicae et physicae incrementum" im Spiegel der Erlanger Trewsammlung. Ein Beitrag zur Frühgeschichte der medizinischen Publizistik (2006)

Ritter, Marco Dr. med. dent.: Isidor Rosenthal (1836-1915), Forscher – Arzt – Politiker. Das Leben eines jüdischen Gelehrten zwischen Emanzipation und Antisemitismus im 19. Jahrhundert (2006)

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

Prof. Dr. R. Wittern-Sterzel
Prorektorin der FAU (2002-2006)
Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt
Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz
Fachkollegium Geschichtswissenschaften der DFG
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)
Herausgeberin, Medizinhistorisches Journal

Prof. Dr. Dr. J. Vollmann
Medical Ethics Committee der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Secretary)
Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer
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 Akademie für Hospizarbeit und Palliativmedizin Nürnberg
Beirat, Ethik in der Medizin

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. Marion Maria Ruisinger, Thiersch-Preis der Medizinischen Fakultät 2006

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

„Gewissenlos – gewissenhaft. Menschenversuche im Konzentrationslager". Wanderausstellung des Instituts für Geschichte der Medizin in Zusammenarbeit mit dem Stadtmuseum Erlangen. 27.01.-25.04.2004 Oranienburg, Gedenkstätte und Museum Sachsenhausen; 23.09.-31.10.2004 Heidelberg, Dokumentations- und Kulturzentrum Deutscher Sinti und Roma; 23.05.-03.07.2005, Mainz, Johannes-Gutenberg-Universität, Alte Mensa; 23.01.-17.03.2006 Osthofen, NS-Dokumentationszentrum Rheinland-Pfalz / Gedenkstätte KZ Osthofen; 20.10.-25.10.2006, Nürnberg, Ehrenhalle Rathaus Wolfscher Bau; 09.11.2006-18.03.2007 Rügen, Dokumentationszentrum Prora. URL: www.gesch.med.uni-erlangen.de/gewissen

„Gleichheit und Gerechtigkeit in der modernen Medizin. Interdisziplinäre Perspektiven" Interdisziplinäres Kolloquium für NachwuchswissenschaftlerInnen, Erlangen, 22.-24.07.2004

„Wahrheit am Krankenbett" – Eine Fortbildungsveranstaltung zum Aufklärungsgespräch mit schwer kranken Patienten. In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Kommunikation und Interaktion. Berlin 22./23.10.2004, 19./20.11.2004; 11./12.03.2005, 08.10.2005, 21./22.10.2005

„Ethikberatung im Krankenhaus. Grundkurs". Qualifizierungsprogramm in Kooperation mit der Akademie für Ethik in der Medizin, Göttingen. Hannover 20.-22.10.2004 (Vollmann), 13./14.01.2005

„Gleichheit und Gerechtigkeit in der modernen Medizin. Interdisziplinäre Perspektiven", Internationale Tagung, Erlangen, 17.-18.02.2005

„Ethikberatung im Krankenhaus. Aufbaukurs: Fallbesprechung auf Station" Qualifizierungsprogramm in Kooperation mit der Akademie für Ethik in der Medizin, Göttingen. Hannover 03./04.03.2005

Patientenverfügungen – Ethik, Recht und Kommunikation. Eine Fortbildung zur ärztlichen Gesprächsführung und ethisch-rechtlichen Aspekten von Entscheidungen am Lebensende. In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Kommunikation und Interaktion, Berlin 04./05.11.2005

„Homöopathie. 250 Jahre Samuel Hahnemann". Sonderausstellung des Lehrstuhls für Geschichte der Medizin in Zusammenarbeit mit dem Stadtmuseum Erlangen. 04.12.2005 - 22.01.2006 Stadtmuseum Erlangen; 04.03.-17.04.2006, Haus Fränkischer Geschichte, Burg Abenberg. URL: www.hahnemann-in-erlangen.de

„Das Ding an sich. Zum Umgang mit Objekten in der medizinhistorischen Museologie." Fortbildungsveranstaltung des Fachverbands Medizingeschichte, Berliner Medizinhistorisches Museum, 10.-12.11.2006

„Klinische Ethikkomitees – Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen?" Tagung, Erlangen, 29.11.2006

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Regelmäßige öffentliche Abendvorträge im Rahmen der „Medizinhistorischen Vortragsreihe"

Ethiktage des Klinischen Ethikkomitees, Universitätsklinikum Erlangen, 24.11.2004, 30.11.2005

Pathologisches Institut

Institute of 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 Papadopoulos
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22286
Fax: ++49 (0)9131 / 85-24745
E-Mail: thomas.papadopoulos@patho.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kirchner, Thomas	Prof. Dr. med.		
Vorstand des Instituts bis 31.10.05 / Head of the Institute until 31.10.05			
Papadopoulos, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.papadopoulos@patho.imed.uni-erlangen.de	-23426
Kommissarischer Leiter seit 01.11.05 / Temporarily head of the Institute since 1.11.05			
Amann, Kerstin	Prof. Dr. med.	kerstin.amann@uk-erlangen.de	-22291
Brabletz, Thomas	Prof. Dr. med.	*bis 01.04.07*	
Niedobitek, Gerald	Prof. Dr. med.	gerald.niedobitek@uk-erlangen.de	-22288
Aigner, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	*bis 01.02.06*	
Baumann Irith	Priv.-Doz. Dr. med	*bis 01.09.05*	
Dimmler Arno	Priv.-Doz. Dr. med	*bis 01.11.06*	
Faller, Gerhard	Priv.-Doz. Dr. med.	*bis 01.05.06*	
Jung, Andreas	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	*bis 01.11.05*	

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 (Priv. Doz. Dr. A. Dimmler, Priv.-Doz. Dr. G. Faller, Prof. Dr. T. Kirchner). Die Projekte werden in den Forschungsverbünden des SFB 466 „Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" und des IZKF durchgeführt.

1. 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) and the immune reaction and the molecular basis of atrophy and transdifferentiation in chronic gastritis (Priv. Doz. Dr. A. Dimmler, Priv.-Doz. Dr. G. Faller, Prof. Dr. T. Kirchner) are topics of the research focus. 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Buettner M, Dimmler A, Magener A, Brabletz T, Stolte M, Kirchner T, Faller G (2004) Gastric PDX-1 expression in pancreatic metaplasia and endocrine cell hyperplasia in atrophic corpus gastritis. Modern Pathology 17: 56-61

Faller G, Dimmler A, Rau T, Spaderna S, Hlubek F, Jung A, Kirchner T, Brabletz T (2004) Evidence for an acid induced loss of Cdx2 expression in gastric metaplasia in the duodenum. J Pathol 203: 904-908

Büttner M, Meinken C, Bastian M, Bhat R, Stößel E, Faller G, Cianciolo G, Ficker J, Wagner M, Röllinghoff M, Stenger S (2005) Inverse correlation of maturity and antibacterial activity in human dendritic cells. J Immunol 174: 4203-9

Rau T, Dimmler A, Häfner M, Brabletz, T, Kirchner T, Faller G (2005) Aberrant expression of TTF-1 and forkhead factor HFH-4 in atrophic gastritis and ciliated metaplasia indicates gastric broncho-pulmonary transdetermination. J Pathol 206: 383-7

van Es JH, Jay P, Gregorieff A, van Gijn ME, Jonkheer S, Hatzis P, Thiele A, van den Born M, Begthel H, Brabletz T, Taketo M, Clevers H (2005) Wnt signaling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. Nature Cell Biol 7: 381-6

Wolf E, Harms H, Winkler J, Reulbach U, Kirchner T, Niedobitek G, Baumann I (2005) Terminal deoxynucleotidyl transferase positive cells in trephine biopsies following bone marrow or peripheral stem cell transplantation reflect vigorous B cell generation. Histopathology 46: 442-450

Cattoretti G, Buettner M, Shaknovich R, Kremmer E, Alobeid B, Niedobitek G (2006) Nuclear and cytoplasmic AID in extrafollicular and germinal center B cells. Blood 107: 3967-75

Müller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M (2006) Eosinophil infiltration and degranulation in esophageal mucosa from adult patients with eosinophilic esophagitis (EE). A retrospective comparative pathologic biopsy study. Journal of Clinical Pathology 59: 1175-1180

Tobollik S, Meyer L, Buettner M, Klemmer S, Kempkes B, Kremmer E, Niedobitek G, Jungnickel G (2006) Epstein-Barr-Virus nuclear antigen 2 inhibits AID expression during EBV-driven B cell growth. Blood 108: 3859-3864

2. Tumorpathologie

Forschungsprojekte zur molekulare 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: Priv. Doz. Dr. I. Baumann) erfolgen Analysen zu myelodysplastischen Syndromen und zum kongenitalen Knochenmarksversagen (Dr. Baumann, PD Dr. Jung, Prof. Dr. Niedobitek). In wissenschaftlichen Kooperationen werden zudem molekulare Grundlagen von Lungenkarzinomen (Prof. Dr. T. Papadopoulos) und tumorimmunologische Aspekte bei Hepatomen (Dr. D. Neureiter) analysiert.

2. 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 (Priv. Doz. 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: Priv. Doz. 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

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brabletz T, Spaderna S, Kolb J, Hlubek F, Faller G, Bruns CJ, Jung A, Nentwich J, Duluc I, Domon-Dell C, Kirchner T, Freund J-N (2004) Down-regulation of the homeodomain factor Cdx2 in colorectal cancer by collagen type I: an active role for the tumor environment in malignant tumor progression. Cancer Research 64: 6973-7

Hiendlmayr E, Regus S, Wassermann S, Hlubek F, Haynl A, Dimmler A, Koch C, Knoll C, v. Beest M, Reuning U, Brabletz T, Kirchner T, Jung A (2004) ,-catenin upregulates the expression of the urokinase plasminogen activator (uPA) in human colorectal tumors. Cancer Res 64: 1209-1214

Hlubek F, Spaderna S, Jung A, Kirchner T, Brabletz T (2004) beta-catenin activates a coordinated expression of the pro-invasive factors laminin-5 gamma2 chain and MT1-MMP in colorectal carcinomas. Internat J Cancer 108: 321-326

Yezhelyev MV, Koehl G, Guba M, Brabletz T, Jauch K-W, Ryan A, Barge A, Green T, Fennel M, Bruns CJ (2004). Inhibition of Src Tyrosine Kinase as treatment for human pancreatic cancer growing orthotopically in nude mice. Clin Cancer Res 10: 8028-36

Beiter K, Hiendlmeyer E, Brabletz T, Hlubek F, Haynl A, Knoll C, Kirchner T, Jung A (2005) beta-catenin regulates expression of tenascin-C in human colorectal tumors. Oncogene 24: 8200-4

Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T (2005) Migrating Cancer Stem (MCS)-Cells - an integrating concept of malignant tumor progression (Perspective Opinion Article). Nature Reviews Cancer 5: 744-9

Croner RS, Peters A, Brückl WM, Matzel KE, Klein-Hitpass L, Brabletz T, Papadopoulos T, Hohenberger W, Reingruber B, Lausen B (2005) Microarray versus conventional prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma. Cancer 104: 395-404

Gavert N, Conacci-Sorrell M, Gast D, Schneider A, Altevogt P, Brabletz T Ben-Ze'ev A (2005) L1, a novel target of beta-catenin signaling, transforms cells and is expressed at the invasive front of colon cancers. J Cell Biol: 168: 633-42

Greiner A, Tobollik S, Buettner M, Jungnickel B, Herrmann K, Kremmer E, Niedobitek G (2005) Differential expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in nodular lymphocyte predominant and classical Hodgkin lymphoma. J Pathol 205: 541-547

Rödel F, Hoffmann J, Distel L, Herrmann M, Noisternig T, Papadopoulos T, Sauer R, Rödel C (2005) Sirvivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. Cancer Res 65: 4881-4887

Teichmann M, Meyer B, Beck A, Niedobitek G (2005) Expression of the interferon inducible chemokine IP-10 (CXCL10), a chemokine with proposed anti-neoplastic functions, in Hodgkin lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. J Pathol 206:68-75

Buettner M, Heussinger N, Niedobitek G (2006) Expression of Epstein-Barr virus (EBV)-encoded latent membrane proteins and STAT3 activation in nasopharyngeal carcinoma. Virchows Arch 449: 513-519

Dijkman R, Tensen CP, Buettner M, Niedobitek G, Willemze R, Vermeer MH (2006) Primary cutaneous follicle center lymphoma and primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type are both targeted by aberrant somatic hypermutation but demonstrate differential expression of AID. Blood 107: 4926-4929

Hennard C, Pfuhl T, Buettner M, Becker KF, Knöfel T, Middeldorp J, Kremmer E, Niedobitek G, Grässer FA (2006) The antibody 2B4 directed against the Epstein-Barr virus (EBV)-encoded nuclear antigen 1 (EBNA1) detects MAGE-4: implications for studies on the EBV-association of human cancers. J Pathol 209:430-435

Hlubek F, Pfeiffer S, Spaderna S, Schmalhofer O, Jung A, Kirchner T, Brabletz T (2006) Securin expression is regulated by beta-catenin/TCF in human colorectal carcinoma. Brit J Cancer 94: 1672-7

Schreck S, Buettner M, Kremmer E, Bogdan M, Herbst H, Niedobitek G (2006) Activation-induced cytidine deaminase (AID) is expressed in normal spermatogenesis but only infrequently in testicular germ cell tumours. J Pathol 210:26-31

Spaderna S, Schmalhofer O, Hlubek F, Berx G, Eger A, Merkel S, Jung A, Kirchner T, Brabletz T (2006) A transient tumor invasion-linked loss of basement membranes is induced by EMT-associated transcriptional repressors and indicates poor clinical outcome. Gastroenterology, 131: 830-40

Waerner T, Alacaptan M, Tamir I, Oberauer R, Gal A, Brabletz T, Schreiber M, Jechlinger M, Beug H (2006) ILEI: a cytokine essential for EMT, tumor formation, and late events in metastasis in epithelial cells. Cancer Cell 10: 227-39

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.

3. 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

AignerT, Oliveira AM, Nascimento AG (2004) Extraskeletal myxoid chondrosarcomas do not show a chondrocytic phenotype. Modern Pathology 17: 214-221

Duerr S., Stremme S., Söder S., Bau B., Aigner T. (2004) MMP-2/gelatinase A is a gene product of human adult articular chondrocytes and is increased in osteoarthritic cartilage. Clinical and Experimental Rheumatology 22: 603-608

FanZ, Bau B, Yang H, AignerT (2004) Il-beta induction of Il-6 and LIF in normal articular human chondrocytes involves the ERK, p38 and NFkB signaling pathways Cytokine 28: 17-24

Kaiser M, Haag J, Söder S, Bau B, Aigner T (2004) BMP- and TGFß-inhibitory Smads 6 and 7 are expressed in human adult normal and osteoarthritic cartilage in vivo and are differentially regulated in vitro by Il-1ß. Arthritis and Rheumatism 50: 3535-3540

Morawietz L, Gehrke T, Claßen R, BardenB, Otto M, Hansen T, AignerT, KrennV (2004) Vorschlag einer Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen. Pathologe 25: 375-384

Saas J, Lindauer K, Bau B, Takigawa M, Aigner T(2004) Molecular phenotyping of HCS-2/8 cells as an in vitro model of human chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage 12: 924-934

Schörle CM, Verdorfer I., Finger F, Block J., GebhartE, Aigner T (2004) Comparative analysis of imbalances in genomic DNA and mRNA expression levels in chondrosarcoma-derived cell line Fscp-1. International Journal of Oncology 25: 1651-1660

Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Muntefering H, Fenski R, Pitz S, Schumacher V, Royer-Pokora B, Wuhl E, Cochat P, Bouvier R, Kraus C, Mark K, Madlon H, Dötsch J, Rascher W, Maruniak-Chudek I, Lennert T, Neumann LM, Reis A (2004). Human laminin ß2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. Human Molecular Genetics 13: 2625-2632

Gebauer M, Saas J, Sohler F, Haag J, Söder S, Pieper M , Bartnik E, Beninga R, Zimmer R, Aigner T (2005) Comparison of the chondrosarcoma cell line SW1353 with primary human adult articular chondrocytes with regard to their gene expression profile and reactivity to Il-1ß. Osteoarthritis and Cartilage 13: 697-708

Müller S, Söder S, Oliveira AM, Inwards CY, AignerT (2005) Type II collagen as specific marker for mesenchymal chondrosarcomas compared to other small cell sarcomas of the skeleton. Modern Pathology 18: 1088-1094

Söder S, Hakimiyan A, Rueger D, Kuettner K, Aigner T, Chubinskaya S (2005) Antisense inhibition of osteogenic protein-1 disturbs human articular cartilage integrity. Arthritis and Rheumatism 52: 468-478

Aigner T, Fundel K, Saas J, Gebhard PM, Haag J, Weiss T, Zien A, Obermayr F, Zimmer R, Bartnik,E (2006) Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of osteoarthritic cartilage degeneration. Arthritis and Rheumatism 54: 3533-3544

Aigner T, Söder S (2006) Histopathologische Begutachtung der Gelenkdegeneration: Typing, Grading und Staging der Osteoarthrose. Pathologe 27: 431-438

Bovee J, Hameetman L, Kroon H , Aigner T, Hogendoorn P (2006) EXT-related pathways are not involved in the pathogenesis of dysplasia epiphysealis hemimelica and metachondromatosis. Journal of Pathology 209: 411-419

Grimmer C, Balbus N, Lang U, Aigner T, Cramer T, Müller L, Swoboda B, Pfander D (2006) Regulation of Type II Collagen Synthesis during Osteoarthritis by Prolyl-4-Hydroxylases: Possible Influence of Low Oxygen Levels. American Journal of Pathology 169: 491-502

Haag J, Aigner T (2006) Jun activation domain-binding protein 1 binds Smad5 and inhibits bone morphogenetic protein signaling. Arthritis and Rheumatism 54: 3878-84

Morawietz L, Claßen R, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, Neidel J , Gehrke T, Frommelt L, Hansen T, Otto M, Barden B, Aigner T, Stiehl P, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, RütherW, Bos I, Kriegsmann J, Krenn V (2006) Proposal for a histopathological consensus classification of periprosthetic interface membrane. Journal of Clinical Pathology 59: 591-597

Pelttari K, Winter A, Steck E, Goetzke K, Hennig T, Ochs G, Aigner T, Richter W (2006) Premature induction of hypertrophy during in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells correlates with calcification and vascular invasion after ecotopic transplantation in vivo in SCID mice. Arthritis and Rheumatism 54: 3254-3266]

Völkl T, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck J, Rauch AM, Doerr HG (2006). Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. American Journal of Medical Genetics 140: 471-481

Wachsmuth L, Söder S, Finger F, Aigner T (2006) Immunolocalization of matrix proteins in different human cartilage subtypes. Histology and Histopathology 21: 477-485

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.

4. 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. R. Goldschmeding, Dept. of Pathology , University of Utrecht, Holland

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Amann K, Gross ML, Ritz E (2004) Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease-closing on the target. J Am Soc Nephrol 15: 1664-6

Amann K, Plank C, Dötsch J (2004) Low nephron number-a new cardiovascular risk factor in children? Pediatr Nephrol 19: 1319-1323

Gross ML, Amann K (2004) Progression of renal disease: new insights into risk factors and pathomechanisms. Curr Opin Nephrol Hypertens 13: 307-12

Gross ML, Heiss N, Weckbach M, Hansen A, El-Shakmak A, Szábó A, Münter K, Ritz E, Amann K (2004) ACE-inhibition is superior to endothelin A receptor blockade in preventing abnormal capillary supply and fibrosis of the heart in experimental diabetes. Diabetologia 47: 316-24

Gross ML, Ritz E, Korsch M, Adamczak M, Weckbach M, Mall G, Hansen A, Amann K (2005) Effects of estrogens on cardiovascular structure in uninephrectomised SHRsp rats. Kidney Int 67: 849-57

Gross ML, Ritz E, Schoof A, Adamczak M, Koch A, Tulp O, Parkman A, El-Shakmak A, Szabo A, Amann K (2004) Comparison of renal morphology in the Streptozotocin and the SHR/N-cp models of diabetes. Lab Invest 84: 452-64

Hartner A, Eifert T, Haas CS, Tuysuz C, Hilgers KF, Reinhardt DP, Amann K (2004) Characterization of the renal phenotype in a mouse model of Marfan syndrome. Virchows Arch 445: 382-8

Campean V, Neureiter D, Varga I, Runk F, Reiman A, Garlichs C, Achenbach S, Nonnast-Daniel B, Amann K (2006) Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. Kidney Blood Press Res 28: 280-9

Gross ML, Amann K, Ritz E (2005) Nephron number and renal risk in hypertension and diabetes. J Am Soc Nephrol 16: 27-9

Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K (2005) Nephron Number, Hypertension, Renal Disease, and Renal Failure. J Am Soc Nephrol 16: 2557-2564

Rostand SG, Cross SK, Kirk KA, Lee JY, Kuhlmann A, Amann K (2005) Racial differences in renal arteriolar structure in children with minimal change nephropathy. Kidney Int. 68: 1154-60

Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, Krebs A, Nauck M, Wanner C, Potempa LA, Galle J (2005) Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation. 112: 1016-23

Wolf G, Schanze A, Stahl RA, Shankland SJ, Amann K (2005) p27(Kip1) Knockout mice are protected from diabetic nephropathy: evidence for p27(Kip1) haplotype insufficiency. Kidney Int 68: 1583-9

Ferby I, Reschke M, Kudlacek O, Knyazev P, Pante G, Amann K, Sommergruber W, Kraut N, Ullrich A, Fässler R, Klein R (2006) Mig6 is a negative regulator of EGF receptor-meditated skin morphogenesis and tumor formation. Nat Med 12: 568-73

Frank K, Zeier M, Gross ML, Waldherr R, Ritz E, Amann K (2006) Comprehensive immunohistological analysis of the endothelin system in human kidney grafts. Nephrol Dial Transplant 21: 1365-72

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.

5. 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

Haas CS, Amann K, Braun J (2004): Bone tumour and haemodialysis. Lancet 363: 851

Merkel S, Mansmann U, Meyer T, , Hohenberger W, Hermanek P (2004) Confusion by frequent changes in staging of exocrine pancreas carcinoma. Pancreas 29: 171-178

Pelz J, Merkel S, Horbach T, , Hohenberger W (2004) Determination of nodal status and treatment in early gastric cancer. Eur J Surg Oncol 30: 935-941

Brunner TB, Merkel S, Grabenbauer GG, Meyer T, Baum U, Papadopoulos T, Sauer R, Hohenberger W (2005) Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 1021-1029

Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider Padopoulos T, Müller-Hermelink HK, Lipsky PE (2005) Chronic non-bacteral osteomyelitis in children. Ann Rheum Dis 64: 279-285

Hohenberger W, Bittorf B, , Merkel S (2005) Survival after surgical treatment of cancer of the rectum. Langenbecks Arch Surg 390: 363-372

Weiss C, Rödel F, Wolf I, Papadopoulos T, Engehausen DG, Schrott KM, Sauer R, Rödel C (2005) Combined-modality treatment and organ preservation in bladder cancer. Do molecular marcers predict outcome? Strahlenther Onkol 181: 213-222

Grabenbauer GG, Lahmer G, Distel L, Niedobitek G (2006) Tumour-infiltrating cytotoxic T-cells but not regulatory T-cells predict outcome in anal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 12: 3355-3360

Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Göhl J (2006) The influence of abdomino-peranal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. Colorectal Dis 8: 23-33

Rech J, Repp R, Rech D, Stockmeyer B, Dechant M, Niedobitek G, Gramatzki M, Valerius T (2006) A humanized HLA-DR antibody (hu1D10, apolizumab) in combination with granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. Leuk Lymphoma 47: 2147-2154

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 930.171 € 2005: 911.763 € 2006: 618.425 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 88.172 € 2005: 131.626 € 2006: 71.832 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Thomas Kirchner, Lehrstuhl für Pathologie, LMU München, seit dem 01.11.05

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. Irith Baumann: Analyse der In vitro-Wachstumskapazität und In-situ-Typiisierung von normaler und abnormer Hämatopoese (02.05.2005)

Dr. med. Arno Dimmler: Marker der Zell- und Gewebsdifferenzierung im Gastrointestinaltrakt – Nachweis durch quantitative Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion und In situ Technicken (20.01.2006)

Dissertationen / Doctorate theses

von Delius, Stefan Dr. med.: Die Bedeutung von TCF-4 Mutationen für die Karzinogenese mikrosatelliteninstabiler kolorektaler Karzinome (2004)

Kasperek, Laura Dr. med.: Morphologische Charakterisierung des Verlaufs einer antiglomerulären-Glomerulonephritis bei Vasodilatator-stimuliertes-Phosphoprotein (VASP)-knockout-Mäusen (15.04.2004)

Loos, Stefan Dr. med.: Biochemie und Zellbiologie chondrogener Neoplasien des Skelettsystems: Chondroblastome und mesenchymale Chondrosarkome (2004)

Nothnagel, Christian Dr. med.: Klonalitätsanalysen von B-Zell Lymphomen durch Nachweis von IgH Rearrangements mittels Polymerase Ketten Reaktion (2004)

Nußbeck, Wolfram Dr. med.: Prognostische Signifikanz von proliferativer Aktivität und zellulärer Differenzierung in mesenchymalen Chondrosarkomen (2004)

Radkow, Tanja Dr. med.: Prognostische Wertigkeit der Angiogenese und der Dichte dendritischer Zellen bezüglich der metachronen Fernmetastasierung bei Rektumkarzinomen (2004)

Schrauder, Michael Dr. med.: Einfluss von p16 INK4A, Cyclin D1 und ß-Catenin auf die Proliferation kolorektaler Adenokarzinome (2004)

Schüssler, Julian Dr. med.: Einfluss avß3-Intergrin spezifisch inhibierender RGD-Peptide auf den Verlauf einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis in der Maus (2004)

Siegler, Gabriele Dr. med.: Expression von Tumor-Nekrose-Faktor-assoziierten Faktoren (TRAF) bei Epstein-Barr-Virus-assoziierten Erkrankungen (2004)

Stintzing, Sebastian Dr. med.: Immunhistochemische Analyse der Infektion von normalen und symptomatischen Carotiden mit Chlamydia pneumoniae und Helicobacter pylori in Zusammenschau mit Serologie, lokalisierter Immunreaktion, Apoptoserate und vaskulärer Morphologie (2004)

Blaser, Barbara Dr. med.: Morphologische Charakterisierung des renalen Phänotyps der Integrin-a8ß1-knockout Maus (2005)

Dürr, Stephan Dr. med.: Analyse der Expression und Verteilung der Gelatinase A (Matrix Metalloproteinase 2) in normalem und arthrotischem Gelenksknorpel in vivo und in Interleukin 1ß stimulierten Knorpelzellen in vitro (2005)

Finger, Florian Dr. med.: Molekulare Phenotypisierung der humanen Knorpelzellinien T/C-28a2, T/C-28a4 und C-28/I2 (2005)

Frank, Paul Dr. med.: Epigenetische Alterationen des Tumorsuppressorgens p15INK4b und Untersuchungen an Genen des Ras-Raf-Signalweges bei Patienten mit Juveniler Myelomonozytärer Leukämie (JMML) (2005)

Reu, Simone Dr. med.: Einfluss von Zelldichte und extrazellulärer Matrix auf den epithelialen Phänotyp kolorektaler Tumorzellen (2005)

Schmidbauer, Melanie Dr. med. dent.: Morphometrische und histomorphologische Untersuchungen zur diabetischen Nephropathie in einem Obduktionsgut von 217 Patienten (2005)

Stremme, Sebastian Dr. med.: Analyse der Expression und Verteilung der Kollagenase 2 (Matrixmetalloproteinase-8) im normalen und arthrotischen Gelenkknorpel in vivo und in Interleukin-1ß stimulierten Knorpelzellen in vitro (2005)

Vater, Tanja Dr. med.: Untersuchungen zur Anwendbarkeit der Phage Display Methode zur Analyse der humanen humoralen Immunantwort gegen definierte Helicobacter pylori Antigene (2005)

Zeiler, Gerold Dr. med. dent.: Morphologische Charakterisierung des Verlaufs eines experimentellen DOCA-Salz-Hochdruckmodells bei Nidogen-2 Knockout-Mäusen (2005)

Alsalameh, Rayya Dr. med.: The effect of Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) and Growth Differentiation Factor (GDF)-5 on the expression profile of cartilage structure proteins in normal and osteoarthritic human articular chondrocytes (2006)

Bau, BrigitteDr. rer. biol.: Quantitative Erfassung anaboler und kataboler Gene im normalen und osteoarthrotischen humanen Gelenkknorpel in vivo sowie in primären humanen Chondrozyten in vitro nach Behandlung mit IL-1ß mittels real time PCR (2006)

Eifert, Timo Dr. med.: Renale Effekte des selektiven Thromboxan-Antagonisten S 18886 im tierexperimentellen Modell der unilateral nephrektomierten "obese Zucker rat" (2006)

Gehlert, Thomas Dr. med.: Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektion und Expression des EBV-induzierten Gens 3 (EB13) bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (2006)

Heußinger, NicoleDr. med.: Immunhistochemische Untersuchungen zur Expression und Regulation der Epstein-Barr-Virus (EBV)-kodierten latenten Membranproteine 1 und 2A beim Nasopharynxkarzinom (2006)

Hohmann, Katrin Dr. med.: Morphologische Charakterisierung des renalen Phänotypes der Egr1-knock-out-Maus (2006)

Kaiser, Martina Dr. med.: Expression und Verteilung von intrazelluären Mediatoren der Bone Morphogenetic Protein Signalkette in adulten humanen Gelenkknorpelzellen in vivo und in vitro (2006)

Wiedemann, Ulrike Dr. med.: Auswirkungen einer oralen Therapie mit Atorvastation auf renale Schäden im Tiermodell der unilateral nephrektomierten obese Zucker rats (OZR) (2006)

Abgeschlossene Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Arno Dimmler, Pathologie (2005)

Dr. med. Thomas Koschek, Pathologie (2005)

Dr. med. Daniel Neureiter, Pathologie (2005)

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
Stellvertretender Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Pathologie bis 2005
Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2006
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Pathologie ab 2006
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

90. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Berlin, 2006

„Praktische Nephropathologie" überregionale Fortbildung zweimal im Jahr

Neuropathologisches Institut

Institute 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. med. Ingmar Blümcke
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26031
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26033
E-Mail: ingmar.bluemcke@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Blümcke, Ingmar	Prof. Dr. med.	ingmar.bluemcke@uk-erlangen.de	-26031
Vorstand der Instituts / Head of the Institute			

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
- Neurotherapeutics
- Adult Stem Cells of the Human Brain

1. Fokale Epilepsien und Einrichtung eines neuropathologischen Epilepsie-Registers

Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt des Lehrstuhls konzentriert sich auf die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen. Uns interessieren vor allem Mechanismen der molekularen Pathogenese Epilepsie-assoziierter Läsionen, z.B. bei der Hippocampussklerose, bei glio-neuronalen Tumoren (Gangliogliome) oder bei fokalen Fehlbildungen des Gehirns, sog. fokale kortikale Dysplasien. Unsere Arbeitsgruppe hat für die strukturellen Läsionen systematische Untersuchungen zu zellulären und molekularen Veränderungen in Epilepsie-chirurgisch entfernten Gehirnproben durchgeführt und an neuen Bewertungskriterien mitgearbeitet; so für die Tumorprogression von Gangliogliomen (Luyken et al., 2004), die Abgrenzung einer neuen Epilepsie-assoziierten Tumorentität (Blümcke et al., 2004; Schramm et al., 2004) und für fokalen kortikale Dysplasien des Kindesalters (Hildebrandt et al., 2005). Die Erforschung menschlicher Epilepsien anhand gut charakterisierter Gehirnproben, 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 (Pauli et al., 2006). 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. Die weitere Entwicklung und systematische Erforschung dieses hoch interessanten und zukunftorientierten Thema soll einen weiteren Schwerpunkt im Institut bilden.

Unterstützend zu den Forschungsprojekten sowie zur Etablierung international anerkannter histopathologischer Diagnosekriterien ist am Lehrstuhl ein Neuropathologisches Epilepsie-Register installiert, welches von der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsie-Diagnostik und operative Epilepsie-Therapie e.V. finanziell unterstützt wird. Derzeit werden in Deutschland etwa 500 Epilepsie-chirurgische Eingriffe pro Jahr durchgeführt, von welchen wir die histologischen Befunde am Epilepsie-Register erfassen. Derzeit verfügt unsere Datenbank über 4000 Einträge. Folgende Zielsetzungen sind mit der Arbeit des Epilepsie-Registers eng verknüpft: (1) Einrichtung einer Gewebebank zur einheitlichen Dokumentation der Epilepsie-chirurgischen Resektate. (2) Neuropathologische Fachkollegen können auf ein kostenloses referenzpathologisches Konsiliaran gebot zurückgreifen. (3) Für klinische Studien (Operationsstrategien, Pharmakoresistenz etc.) kann eine retrospektive oder prospektive Begutachtung des Patienten-Kollektivs übernommen werden. (4) Es werden regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen und Workshops abgehalten, um Diagnose- und Klassifizierungsschemen im deutschsprachigen Raum zu vereinheitlichen. (5) Das Neuropathologische Epilepsie-Register kann als Instrument zur Unterstützung internationaler Kommissionen (z.B. Einrichtung von Daten- und Gewebebanken, Klassifikationsschemen etc.) eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang können wir darauf verweisen, dass im Jahr 2007 unser Epilepsie-Register den Grundstein für eine Europäische Epilepsie-Datenbank bildet.

1. 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 major entities associated with chronic epilepsies, e.g. hippocampal sclerosis, glio-neuronal tumours and focal cortical dysplasias, we performed systematic analysis using surgically resected brain specimens and correlated them with clinical histories and post surgical follow-up data. During this research period, major advances result from improved classification systems for gangliogliomas (Luyken et al., 2004) as well as the characterization of a novel tumour entity associated with chronic seizures (Blümcke et al., 2004; Schramm et al., 2004). In addition, we established diagnostic criteria for the distinction of focal cortical dysplasias in young children suffering from severe seizures and mental retardation (Hildebrandt et al., 2005). Research of human epilepsies and histopathologically well-characterized tissue specimens obtained from patients with temporal lobe epilepsy (i.e. tha hippocampus serves as major structure of the limbic system) opens also new avenues to study higher brain function in humans (Pauli et al., 2006). 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 the human brain (see below).

Tailored neurosurgical strategies in focal, refractory epilepsies have been successfully established for more than 10 years. According to our estimation, major centers in Germany (i.e. Berlin, Bielefeld-Bethel, Bonn, Erlangen, Freiburg-Kork, Greifswald, Marburg, Munich, Ulm, Vogtareuth) carry out a total of 500 operations per year. Presurgical monitoring has been performed in each patient to characterize the epileptogenic area (often including a structural lesion) and to predict postoperative seizure relief and cognitive performance. The histopathological examination of surgical specimens, however, represents a particular challenge to neuropathologists. The spectrum of lesions is variable, 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. To date, more than 4000 cases have been collected throughout Germany. The following issues are particularly addressed by the consultant and reference center for epilepsy surgery: (1) A data bank is settled intending to include all patients undergoing epilepsy surgery in Germany, Austria and Switzerland. Besides clinical histories, we have the opportunity to collect respective tissue samples (paraffin-embedded or native frozen). (2) Colleagues with rare expertise in examining

epilepsy-surgical specimens can request for a consultant opinion (free of charge). (3) A standardized neuropathological examination (i.e. cell counting, immunohistochemical analyses, etc.) is provided to support clinical studies (i.e. with respect to operation strategies, pharmacoresistance, cognitive outcome, etc.). (4) To unify diagnosis- and classification schemes within German-speaking countries further workshops are regularly organized. (5) The neuropathological epilepsy register can be instrumental to support international committees (e. g. establishment of data- and tissue banks, classification schemes, etc.). (6) The neuropathological epilepsy register is recommended by the executive board of the "Arbeitsgemeinschaft fr prchirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie e.V.").

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Andre Palmini, Hospital Sao Lucas, Porto Alegre, Brasilien

Dr. Maria Thom, Institute of Neurology, Univ College London, England

Prof. Roberto Spreafico, National Neurological Insstitute C. Besta, Milano, Italien

Prof. Michelle Dulac, INSERM, Paris

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Becker AJ, Blümcke I, Urbach H, Hans V, Majores M. Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneuronal malformations (2006) J Neuropathol Exp Neurol 65: 99-108

Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Wiestler OD, Schramm J (2004) Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. Cancer 101: 146-55

Schramm J, Luyken C, Urbach H, Fimmers R, Blümcke I (2004) Evidence for a clinically distinct new subtype of grade II astrocytomas in patients with long-term epilepsy. Neurosurgery 55: 340-7

Hildebrandt M, Pieper T, Winkler P, Kolodziejczyk D, Holthausen H, Blümcke I (2005) Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. Acta Neuropathol 110: 1-11

Majores M, Blümcke I, Urbach H, Meroni A, Hans V, Holthausen H, Elger CE, Schramm J, Galli C, Spreafico R, Wiestler OD, Becker AJ (2005) Distinct allelic variants of TSC1 and TSC2 in epilepsy-associated cortical malformations without balloon cells. J Neuropathol Exp Neurol. 64: 629-37

Blümcke I, Luyken C, Urbach H, Schramm J, Wiestler OD (2004) An isomorphic subtype of long-term epilepsy-associated astrocytomas associated with benign prognosis. Acta Neuropathol 107: 381-8

Pauli E, Hildebrandt M, Romstöck J, Stefan H, Blümcke I (2006) Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss. Neurology 67:1383-1389

2. Neuro-Onkologie

Die Neuro-Onkologie spielt eine zentrale Rolle in der klinisch-neuropathologischen Diagnostik. Mit dem internationalen Renommee der neurochirurgischen Klinik in Erlangen und ihrem Schwerpunkt in der Behandlung von Sellatumoren (z.B. Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome) steht ein weltweit einzigartiges Patientenkollektiv zur systematischen molekular-neuropathologischen Untersuchung zur Verfügung. Bei der Untersuchung dieser Tumoren stehen drei zentrale Fragestellungen im Vordergrund. (1.) Molekulare Tumorgenese, (2.) Mechanismen der Gehirninvasion, (3.) Molekulare Diagnostik zur Bestimmung von Prognose und/oder Therapie. Die Arbeitsgruppe von Dr. R. Buslei konnte bei Kraniopharyngeomen in über 80% Mutationen im ß-Catenin-Gen nachweisen (Buslei et al. 2005). Dies ist ein wichtiger Ausgangspunkt für weiterführende molekular-biologische und –genetische Studien zur Klärung des ungewöhnlichen Wachstums- und Rezidivierungsverhaltens dieses Tumors (Hofmann et al., 2006). Die Entwicklung eines Zellkulturmodells bzw. von entsprechenden Tiermodellen stellt nun eine zentrale Aufgabe dar, um die Biologie dieses ungewöhnlichen Tumors besser zu verstehen und mögliche Pathomechanismen experimentell zu überprüfen.

2. Neuro-Oncology

Neuro-oncology plays an important role in our clinico-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, craniopharyngeomas) an unique collection of patients is available for a systematic molecular-neuropathological examination. Our research topics address three major questions: (1.) molecular tumorigenesis; (2.) pathogenesis of brain invasiveness (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 as well as craniopharyngeomas (in collaboration with the neurosurgery department, Prof. Buchfelder, Dr. Kreutzer). Major improvements result from the analysis of -catenin mutations in craniopharyngiomas (Buslei et al., 2005) and its impact for the differential diagnosis of cystic tumours of the sellar region (Hofmann et al., 2006). Future work will address the development of novel animal models and i*n vitro* cultures to unravel the molecular pathogenesis of this peculiar tumour entity.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eypoglu IY, Siebzehnrbl FA, Hahnen E, Kreutzer J, Fahlbusch R (2005) Common mutations of -catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. Acta Neuropathol. 109: 589-97

Buslei R, Kreutzer J, Hofmann B, Schmidt V, Siebzehnrbl F, Hahnen E, Eyupoglu IY, Fahlbusch R, Blümcke I (2006) Hypermethylation and reduced expression of SOCS-1 in pituitary adenomas. Acta Neuropathol 19: 1-8

Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, Luedecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blümcke I, Buslei R (2006) Nuclear ß-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and Rathke`s cleft cysts: a clinicopathological approach. Am J Surg Pathol 16: 81-6

3. Neurotherapeutics

Als integrative Plattform zwischen grundlagenwissenschaftlich-orientierten experimentellen Ansätzen und klinischen Fragestellungen verfolgen wir am Lehrstuhl die Entwicklung innovativer medikamentöser Ansatzpunkte für die Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems. Hierfür stehen uns zum einen organotypische Hirnschnittkulturen zur Verfügung, welche die dreidimensionale Organisation des zentralen Nervensystems 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 Dr. E. Hahnen (Humangenetik Köln) ist es uns gelungen, für die autosomal-rezessive Erbkrankheit „Spinale Muskelatrophie" einen neuen Ansatz für eine medikamentöse Behandlung zu entwickeln (Hahnen et al, 2006). Es handelt sich um Hemmstoffe der Histon-Deacetylasen. Diese Enzyme erhöhen die Genexpression durch das Anhängen von Acetyl-Gruppen an die Histon-Kernproteine und können so einen Krankheits-assoziierten Verlust des SMN1-Gens kompensieren. Auch für maligne Gliome konnten wir eine potente Proliferations- und Migrationshemmung der HDAC-Inhibitoren in der organotypischen Hirnschnittkultur sowie im in vivo-Modell nachweisen (Eyüpoglu et al., 2005; 2006). Da die bislang nur experimentell verwendete Wirksubstanz Suberoylanilid-Hydroxamidsäure (SAHA) mittlerweile als Medikament zugelassen ist, könnten diese Arbeiten das Spektrum möglicher chemotherapeutischer Behandlungsstrategien bei malignen Hirntumoren signifikant erweitern.

3. Neurotherapeutics

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 gene (smn2) may be a successful strategy to increase full length smn transcript levels in affected patients (Hahnen et al., 2006). Malignant gliomas may also represent a candidate target for epigenetic therapy strategies. We were successful to inhibit tumour progression in an experimental ex vivo as well as in vivo model using various HDAC inhibitors ((Eyupoglu et al. 2005, 2006; Hälsken et al., 2006)

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Eyüpoglu IY, Hahnen E, Buslei R, Siebzehnrübl FA, Savaskan NE, Lüders M, Tränkle C, Wick W, Weller M, Fahlbusch R, Blümcke I (2005) Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) has potent anti-glioma properties in vitro, ex vivo and in vivo. J Neurochem 93: 992-9

Eyüpoglu IY, Hahnen E, Tränkle C, Savaskan NE, Siebzehnrübl FA, Buslei R, Dieter Lemke, Wick W, Fahlbusch R, Blümcke I (2006) Experimental therapy of malignant gliomas using the inhibitor of histone deacetylases MS-275. Mol Cancer Therap 5: 1248-55

Hahnen E, Eyüpoglu IY, Brichta L, Haastert K, Tränkle C, Siebzehnrübl FA, Riessland M, Hölker I, Claus P, Romstöck J, Buslei R, Wirth B, Blümcke I (2006) In vitro and ex vivo evaluation of second generation Histone deacetylase inhibitors for the treatment of spinal muscular atrophy. J Neurochem 98: 193-202

Hölsken A, Eyüpoglu IE, Lueders M, TränkleC, Dieckmann D, Buslei R, Hahnen E, Blümcke I, Siebzehnrubl F (2006) Ex vivo therapy of malignant melanomas transplanted into organotypic brain slice cultures using inhibitors of histone deacetylases. Acta Neuropathol 112: 205-15

Eingereichte Patente / Submitted patents

PCT/EP2006/004022: Means and methods for the treatment of head injuries and stroke, der Autoren Prof. Blümcke, Dr. Eyüpoglu, Dr. Buslei und Dr. Hahnen

4. Adulte Stammzellforschung

In zahlreichen Regionen des reifen Gehirns sind sogenannte „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. Wir können hierfür auf neue, weltweit einzigartige Modelle zurückgreifen: zum einen sog. organotypische Schnittkulturen des Hippocampus von Ratten/Mäusen, aber auch von Epilepsie-chirurgischen Temporallappen-Resektaten. Weiterhin können wir aus vitalen Hirnschnitten adulte Stammzellen isolieren und klonal proliferieren (sog. Neurosphären). In einem mittlerweile vom Bayerischen Forschungsverbund „ForNeuroCell" finanzierten Projekt möchten wir mit Hilfe epigenetischer Modulatoren (HDAC-Inhibitoren, s.o.) die neuronale Differenzierbarkeit der adulten Stammzellen weiter untersuchen. Dipl. mol. med. F. Siebzehnrübl ist es gelungen, mit Hilfe von SAHA und anderen HDAC-Inhibitoren eine bis zu sechsfache Vermehrung der neuronalen Differenzierungen aus adulten Stammzellen zu erzielen. Die Etablierung solcher in vitro-Protokolle ist für therapeutische Zellersatz-Strategien zwingend notwendig, um derzeit unheilbare degenerative Erkrankungen (wie z.B. Morbus Parkinson) zukünftig zu adressieren.

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 our project. 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 (supported by the Bavarian Academic Research Consortium *ForNeuroCell*).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Björn Scheffler, Stem Cell Center Gainsville, Univ of Florida, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Tabatabai G, Bahr O, Mohle R, Eyupoglu IY, Boehmler AM, Wischhusen J, Rieger J, Blümcke I, Weller M, Wick W (2005) Lessons from the bone marrow: how malignant glioma cells attract adult haematopoietic progenitor cells. Brain 128: 2200-11

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 68.500 € 2005: 68.500 € 2006: 140.550 €

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

Prof. Dr. I. Blümcke
Internationale Liga gegen Epilepsie, Deutsche Sektion
wissenschaftlicher Beirat im Vorstand, Arbeitsgemeinschaft für präoperative Epilepsie-Diagnostik und operative Epilepsie-Therapie

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

Executive Board der Neurowoche in Mannheim (20.-24.9.2006)

Jahrestreffen des EpilepsieRegisters im Epilepsiezentrum Berlin-Herzberge am 1.9.2006.

EpilepsieRegister: Mikroskopisches Schnittseminar in Erlangen (2.6.2005)

EpilepsieRegister: Mikroskopisches Schnittseminar in Erlangen (23.6.2006)

Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (2.-4.6.2004 in Erlangen) zum Thema: Organotypische Hirnschnittkulturen als Plattformtechnologie für die Neurowissenschaften

Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (18.-20.5.2005 in Erlangen) zum Thema: Organotypische Hirnschnittkulturen als Plattformtechnologie für die Neurowissenschaften

Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (29.-31.6.2006 in Erlangen) zum Thema: Organotypische Hirnschnittkulturen als Plattformtechnologie für die Neurowissenschaften

Lehrerseminar „Epilepsie – Gewitter im Gehirn" (26.1.2005 in Erlangen) unterstützt von BMBF und NWG

Lehrerseminar „Epilepsie – Gewitter im Gehirn" (6.4.2006 in Erlangen) unterstützt von BMBF und NWG)

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Institute of Clinical Microbiology, Immunology, and Hygiene

Wasserturmstraße 3/5
91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22552
Fax: ++49 (0)9131 / 85-1001
E-Mail: Martin.Roellinghoff@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Frau Christine Kubik
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22281
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22573
E-Mail: Christine.Kubik@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Röllinghoff, Martin *Vorstand des Instituts / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	Martin.Roellinghoff@uk-erlangen.de	-22551
Beuscher, Horst Ulrich	Prof. Dr. rer.nat.	Horst-Ulrich.Beuscher@uk-erlangen.de	-22650
Gessner, André	Prof. Dr. med. Dr. rer.nat.	Andre.Gessner@uk-erlangen.de	-22580
Hensel, Michael	Prof. Dr. rer .nat	Michael.Hensel@uk-erlangen.de	-23640
Schnare Markus	Priv.-Doz. Dr. rer. physiol.	Markus.Schnare@uk-erlangen.de	-22577
Schröppel, Klaus	Priv.-Doz. Dr. med.	*seit 10/2005 in Stuttgart/Tübingen*	
Stenger, Steffen	Priv.-Doz. Dr. med.	*seit 10/2006 in Ulm*	

Forschungsschwerpunkte

- Regulation der Immunantwort bei parasitären Infektionen *(Leishmania* spp.*)*
- Analyse der Immunantwort bei bakteriellen Infektionen *(Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas* spp., *Yersinia enterocolitica)*
- Molekulare Virulenzmechanismen bei Salmonellen und *Candida*-Sproßpilzen
- Zytokine, Chemokine, Stickstoffmonoxid und Signaltransduktion
- 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, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas* spp., *Yersinia enterocolitica)*
- 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

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. A. Gessner beschäftigt sich mit unterschiedlichen Aspekten der Infektabwehr im Modell der kutanen Leishmaniose der Maus. Wichtige Forschungsschwerpunkte sind dabei die Untersuchung des Effektes eines eingeschränkten T-Zell-Repertoires bei der *L. major*-Infektion in vivo mittels einer T-Zell-Rezeptor-transgenen Maus und die Mechanismen der angeborenen Immunantwort, die die Art der spezifischen Immunantwort determinieren .

1. Regulation of the immune response in parasitic infections

The team of Prof. Dr. A. Gessner investigates on different aspects of the immune response in the model of murine cutaneous leishmaniosis. Main topics are 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 and the mechanisms of innate immunity determining the quality of adaptive immunity

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Markus Mohrs, Trudeau Institute, Saranac Lake, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Debus A, Gläsner J, Röllinghoff M, Gessner A (2004) High susceptibility and T helper 2-response of MyD88-deficient mice infected with *Leishmania major* is IL-4-dependent. Infect Immun 71: 7215-7218

2. Analyse der Immunantwort bei bakteriellen Infektionen

Am Institut wird die Immunantwort bei 4 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). In der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. S. Stenger wird über die Immunantwort des Menschen bei der Tuberkulose geforscht. Schwerpunkt ist die funktionelle Charakterisierung von Antigenen, die zytotoxische T-Zellen aktivieren. Auf Grund früherer Arbeiten werden vor allem Lipoproteine und Lipide der mykobakteriellen Zellwand untersucht. Es wurden bereits mehrere Moleküle identifiziert, die schützende T-Zell-Population nach einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* aktivieren. Ob diese Befunde aus der Grundlagenforschung für die klinische Praxis bedeutsam sind, wird mit mehreren Ansätzen verfolgt. Erstens wird derzeit im Tierversuch überprüft, ob ein diacyliertes Sulfoglykolipid als Impfstoff zum Schutz vor der Tuberkulose geeignet ist. Zweitens wird das Vorkommen zytotoxischer T-Zellen in Gewebe-Biopsien von Tuberkulose Patienten untersucht. Drittens wird in Blutproben von Patienten mit hohem Risiko an einer Tuberkulose zu erkranken (HIV-positive Probanden; Patienten, die mit anti-TNF Antikörpern behandelt werden) die Frequenz und die Funktion von T-Lymphozyten untersucht. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass antimikrobielle Peptide von zytotoxischen T-Zellen (z.B. Granulysin, Perforin) wesentlich zum Schutz vor der Tuberkulose beitragen. Ein sehr wichtiger Effektormechanismus des angeborenen Immunsystems bei einer Infektion ist die Freisetzung von antimikrobiellen Produkten. In der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. 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. Ein Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Funktion, Expression und Regulation des neu identifizierten murinen bactericidal / permeability increasing Protein (BPI). Des Weiteren wird die Frage untersucht, welchen Beitrag die Plazenta zur intrauterinen Infektabwehr hat. Die Rolle des bactericidal permeability increasing protein (BPI) wird bei *Pseudomonas aeruginosa* bedingten Pneumonien bei Patienten mit Mukoviszidose und bei neu etablierten Knockoutmäusen von der Gruppe von Prof. Dr. Dr. A. Gessner untersucht. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Michael Hensel untersucht die Mechanismen der Immunabwehr gegen das fakulativ intrazelluläre Bakterium *Salmonella enterica*. Von besonderem Interesse ist die Charakterisierung von Mechansimen, mit denen die Bakterien angeborene und adaptive Immunfunktionen des Wirtsorganismus vermeiden und inaktivieren können. Bei der Untersuchung der zellulären Interaktionen von Salmonellen mit dendritischen Zellen wurde ein neuer Mechanismus befunden, mit dem intrazelluläre Salmonellen die Antigenpräsentation in infizierten Zellen unterbinden können. Neben der Bedeutung als Krankheitserreger sind Salmonellen auch als Lebendimpfstoffe, besonders als Träger für rekombinante Impfstoffe von Interesse. Die Arbeitsgruppe entwickelt neue Techniken, mit denen effizient rekombinante Salmonellen-Stämme generiert werden können.

2. Analysis of the immune response in bacterial infections

At the institute the immune response to five different bacterial pathogens is investigated. In the model of experimental yersiniosis products of *Y. enterocolitica* are analysed, which inhibit the production of tumor necrosis factor (TNF) during the course of the infection and thereby support the survival of the bacteria in the intestine. Additional studies focus on the use of ex vivo pulsed dendritic cells as carriers of antigen for vaccination against bacterial pathogens (Prof. Dr. H.U. Beuscher). In a joint project with industrial partners the role of integrin-mediated cell migration for inflammatory processes in experimental Lyme disease was analysed. Application of small synthetic VLA-4-specific antagonists resulted in inhibition of influx of inflammatory cells and subsequent arthritis development. The functional role of toll-like receptors (TLR) and MyD88 in lyme arthritis was analysed by use of the respective knockout mice. (Prof. Dr. Dr. A. Gessner). The team of Priv.-Doz. Dr. S. Stenger investigates the immune response against tuberculosis in humans. Main focus is the functional characterization of antigens that activate cytotoxic T-cells. Based on previous findings mainly lipoproteins and lipids of the mycobacterial cell wall are examined. Several molecules were identified that elicit protective T-cell populations in individuals infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Different approaches are taken to estimate the relevance of these basic observations for clinical practice. First, ongoing experiments in guinea pigs are evaluating the capacity of a diacylated sulfoglycolipid to serve as a vaccine component. Secondly, the presence of cytotoxic T cells in biopsies from tuberculosis patients is investigated. Thirdly, the frequency and function of T-lymphocytes in blood samples from patients at high risk for the development of tuberculosis (HIV patients; patients receiving anti-TNF therapy) are investigated. The results of these projects indicate that antimicrobial peptides derived from (granulysin, perforin)- or triggered by (cathelicidin) cytotoxic T-lymphocytes are key players in protection against tuberculosis. 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 Priv.-Doz. 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. The analysis of the function, expression, and regulation of the newly identified mouse bactericidal / permeability increasing protein (BPI) is a major focus of the current research. In addition, the contribution of the placenta in the detection and control of intrauterine infections is investigated. The role of bactericidal permeability increasing protein (BPI) in *Pseudomonas aeruginosa* infections is analysed in cystic fibrosis patients as well as in newly established BPI gene deficient mice by the group of Prof. Dr. Dr. A. Gessner. The team of Prof. Dr. Michael Hensel investigates the immune defense against the facultative intracellular pathogen *Salmonella enterica*. Of specific interest are the bacterial mechanisms to avoid and inactivate the innate and adaptive immune functions of the host organism. The analyses of the cellular interactions between Salmonella and dendritic cells led to the identification of a novel mechanism of inhibition of antigen presentation of the infected cells. In addition to its importance as pathogen, Salmonella is of interest as a carrier for recombinant vaccines. The team develops novel techniques that allow the efficient generation of recombinant Salmonella strains for use a live vaccines.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Gennaro DeLibero, Department of Immunology, Basel, Switzerland

Germain Puzo, INSERM, Department of Biochemistry, Marseilles, France

Robert Modlin, UCLA School of Medicine, Los Angeles, USA

Ruslan Medzhitov PhD ,Yale University School of Medicine, New Haven, USA

Salman Qureshi MD, McGill University Health Center, Montreal, Canada

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Cheminay C, Chakravortty D, Hensel M (2004) Role of neutrophils in murine salmonellosis. Infect Immun 72: 468-477

Gilleron* M, Stenger* M, Mazorra Z, Wittke F, Mariotti S, Böhmer G, Mori L, Puzo G, DeLibero G (*gleichberechtigte Erstautoren) (2004) Diacylated sulfoglycolipids are novel mycobacterial antigens stimulating CD1-restricted T cells during infection with Mycobacterium tuberculosis. J Exp Med 199: 649-659

Matzer SP, Zombou J, Sarau HM, Röllinghoff M, Beuscher HU (2004) A synthetic, non-peptide CXCR2 antagonist blocks MIP-2-induced neutrophil migration in mice. Immunobiol 209: 225-233

Matzer SP, Rödel F, Strieter RM, Röllinghoff M, Beuscher HU (2004) Constitutive expression of CXCL2/MIP-2 is restricted to a Gr-1high, CD11b+, CD62L high subset of bone marrow derived granulocytes. Int Immunol 16: 1675-1683

Mühlen K, Schümann J, Wittke F, Stenger S, van Kaer L, Tiegs G (2004) NK cells but not NK T cells are involved in Pseudomonas aeruginosa exotoxin A-induced hepatotoxicity in mice. J Immunol 172: 3034-3041

Büttner M, Meinken C, Stößel E, Bhat R, Faller G, Cianciolo G, Ficker J, Wagner M, Röllinghoff M, Stenger S (2005) Inverse correlation of maturity and antibacterial activity in human dendritic cells. J Immunol 174:4203-4209

Cheminay C, Möhlenbrink A, Hensel M (2005) Intracellular Salmonella inhibit antigen presentation by dendritic cells. J Immunol 174: 2892-2899

Hapfelmeier S, Stecher B, Barthel M, Kremer M, Müller AJ, Heikenwalder M, Stallmach T, Hensel M, Pfeffer K, Akira S, Hardt WD (2005) The Salmonella Pathogenicity Island (SPI)-2 and SPI-1 Type III secretion systems allow Salmonella serovar Typhimurium to trigger colitis via MyD88-dependent and MyD88-independent mechanisms. J Immunol.174: 1675-1685

Husseiny MI, Hensel M (2005) Rapid method for the construction of Salmonella enterica serovar Typhimurium vaccine carrier strains. Infect Immun 73: 1598-1605

Husseiny MI, Hensel M (2005) Evaluation of an intracellular-activated promoter for the generation of live Salmonella recombinant vaccines. Vaccine 23: 2580-2590

Klaffenbach D, Rascher W, Röllinghoff M, Dötsch J, Meißner U, Schnare M (2005) Regulation and signal transduction of Toll-like receptors in human placenta cell lines. Am J Reprod Immunol 53: 77–84

Sieling P, Torrelles J, Stenger S, Chung W, Burdick A, Rea T, Brennan P, Belisle J, Porcelli S, Modlin R (2005) The human CD1-restricted T cell repertoire is limited to cross reactive antigens: Implications for host responses against immunologically related pathogens. J Immunol 174: 2637-2644

Stegelmann F, Bastian M, Swoboda K, Bhat R, Kießler V, Krensky A, Röllinghoff M, Modlin R, Stenger S (2005) Coordinate expression of CCL5, granulysin and perforin in CD8+ T cells provides a host defense mechanism against M. tuberculosis. J Immunol 175: 7474-7483

Aichele D *, Schnare M *, Saake M, Röllinghoff M, Gessner A (*gleichberechtigte Erstautoren) (2006) Expression and antimicrobial function of bactericidal permeability increasing protein (BPI) in cystic fibrosis patients. Infect Immun 74 : 4708-4714

Eckert M, Wittmann I, Röllinghoff M, Gessner A, Schnare M. (2006) Endotoxin-induced expression of mouse Bactericidal Permeabiltiy / Increasing Protein is mediated exclusively by Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN-beta-dependent pathways. J Immunol 176: 522-528

Liu* P, Stenger* S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo R, Eisenberg D, Hewinson M, Hollis B, Adams J, Bloom B, Modlin R (*gleichberechtigte Erstautoren) (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science 311: 1770-1773

Tan B, Meinken C, Bastian M, Bloom B, Ganz T, Modlin R, Stenger S (2006) Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular granules. J Immunol 177: 1864 -1871

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 intrazelluläre Erreger gelingt es Salmonellen sich in infizierten Wirtszellen zu vermehren. Für diese Virulenzleistung ist ein Typ-III-Sekretionssystem essentiell, über das Salmonellen Toxin-ähnliche Proteine in die Wirtszelle injizieren. Die Arbeitsgruppe untersucht die Struktur und Regulation des Typ-III-Sekretionssystems, sowie die Interaktion der injizierten bakteriellen Proteine mit Proteinen der Wirtszelle. Aktuelle Arbeiten untersuchen die 'zelluläre Mikrobiologie' der intrazellulären Lebensweise von Salmonellen. Dabei befindet sich der Erreger in besonderen Membranvesikeln, den *'Salmonella*-containing vacuole'. Intrazelluläre Salmonellen indizieren Veränderungen des Zytoskeletts der Wirtszelle, wobei besonders Mikrotubuli betroffen sind. Die Arbeitsgruppe konnte beobachten, wie zelluläre Transportvorgänge entlang von Mikrotubuli durch Salmonellen verändert werden, wie etwa die Exozytose. Weiterführende Arbeiten sollen zeigen, welche bakteriellen Effektoren beteiligt sind und wie Komponenten des Transports, so etwa Motorproteine oder Rab-GTPasen, modifiziert werden.

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 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.

3. 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. The current work focuses on the 'cellular microbiology' of the intracellular life of *Salmonella*. The pathogen persists in specialized membrane-bound compartment, termed *'Salmonella*-containing vacuole'. Intracellular *Salmonella* induce alterations of the host cell cytoskeleton, mainly of the microtubules. The team observed the modification of transport processes along microtubules, such as exocytosis. The ongoing work should reveal the bacterial effectors involved in these modifications and how host cell components such as motor proteins or Rab GTPase are modified.

Pathogenesis and virulence of opportunistic mycoses: *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*

The regulation of the morphological development and virulence *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*. Over-expression of CaTEC1 rescues virulence defects of several types of signal transduction mutants and exacerbates virulence of a *C. albicans* wild-type strain. Our team investigates the underlying mechanisms 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

Chengping Lu, Nanjing Agricultural University, Nanjing, VR China
Dipshikha Chakravortty, IISc, Bangalore, Indien
Leigh Knodler, Rocky Mountains Laboratory, NIH, Hamilton MT, USA
Malcolm Whiteway, National Research Council, Montreal, Canada
Wolf-Dietrich Hardt, ETH Zürich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hansen-Wester I, Chakravortty D, Hensel M (2004) Functional transfer of Salmonella Pathogenicity Island 2 to Salmonella bongori and Escherichia coli. Infect Immun 72: 2879-2888

Kuhle V, Jäckel D, Hensel, M (2004) Effector proteins encoded by Salmonella Pathogenicity Island 2 interfere with the microtubule cytoskeleton after translocation into host cells. Traffic 5: 356-370

Staib P, Binder A, Kretschmar M, Nichterlein T, Schröppel K, Morschhäuser J (2004) Tec1p-independent activation of a hypha-associated Candida albicans virulence gene during infection. Infect Immun 72: 2386-2389

Chakravortty D, Rohde M, Jäger L, Deiwick J, Hensel, M (2005) Formation of a novel surface structure encoded by Salmonella Pathogenicity Island 2. EMBO J 24: 2043-2052

Creuzburg K, Recktenwald J, Kuhle V, Herold S, Hensel M, Schmidt H (2005) The Shiga Toxin 1-converting bacteriophage BP-4795 encodes an NleA-like type III effector protein. J Bacteriol 187: 8494-8498

Klengel T, Liang WJ, Chaloupka J, Ruoff C, Schröppel K, Naglik JR, Eckert SE, Mogensen EG, Haynes K, Tuite MF, Levin LR, Buck J, Mühlschlegel FA (2005) Fungal adenylyl cyclase integrates CO2 sensing with cAMP signaling and virulence. Curr Biol 15: 2021-2026

Knodler LA, Bestor A, Ma C, Hansen-Wester I, Hensel M, Vallance, BA, Steele-Mortimer O (2005) Cloning vectors and fluorescent proteins can significantly inhibit Salmonella enterica virulence in both epithelial cells and macrophages: implications for bacterial pathogenesis studies. Infect Immun 73: 7027-7031

Prill SK, Klinkert B, Timpel C, Gale CA, Schröppel K, Ernst JF (2005) PMT family of Candida albicans: five protein mannosyltransferase isoforms affect growth, morphogenesis and antifungal resistance. Mol Microbiol 55: 546-560.

Sohn K, Roehm M, Urban C, Saunders N, Rothenstein D, Lottspeich F, Schröppel K, Brunner H, Rupp S (2005) Identification and characterization of Cor33p, a novel protein implicated in tolerance towards oxidative stress in Candida albicans. Eukaryot Cell 4: 2160-2169

Taylor BN, Hannemann H, Sehnal M, Biesemeier A, Schweizer A, Röllinghoff M, Schröppel K (2005) Induction of SAP7 correlates with virulence in an intravenous infection model of candidiasis but not in a vaginal infection model in mice. Infect Immun 73: 7061-3

Taylor BN, Staib P, Binder A, Biesemeier A, Sehnal M, Röllinghoff M, Morschhäuser J, Schröppel K (2005) Profile of Candida albicans-secreted aspartic proteinase elicited during vaginal infection. Infect Immun 73: 1828-1835

Urban C, Xiong X, Sohn K, Schröppel K, Brunner H, Rupp S (2005) The moonlighting protein Tsa1p is implicated in oxidative stress response and in cell wall biogenesis in Candida albicans. Mol Microbiol. 57: 1318-41

Abrahams G L, Müller P, Hensel, M (2006) Functional dissection of SseF, a type III effector protein involved in positioning of the Salmonella-containing vacuole. Traffic 7: 950-965

Bader T, Schröppel K, Bentink S, Agabian N, Köhler G, Morschhäuser J (2006) Role of calcineurin in stress resistance, morphogenesis, and virulence of a Candida albicans wild-type strain.Infect Immun 74: 4366-4369

Bäuerle M, Schröppel K, Taylor B, Bergmann S, Schmitt-Haendle M, Harrer T (2006) Analysis of the Candida albicans - specific T-cell response and oropharyngeal Candida colonization in a cohort of HIV-1-infected patients. Eur J Med Res 11:479-84

Kuhle V, Abrahams GL, Hensel, M (2006) Intracellular Salmonella enterica redirect exocytic transport processes in a Salmonella Pathogenicity Island 2-dependent manner. Traffic 7: 716-730

Löber S, Jäckel D, Kaiser N, Hensel M (2006) Regulation of Salmonella pathogenicity island 2 genes: activation by independent environmental signals. Int J Med Microbiol 296: 435-447

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 Untersuchungen zur Funktion von Chemokinen in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis. Dabei werden molekulare Verfahren, wie z.B. die Mikroarray-Analyse eingesetzt um umfassende Daten an klinischem Material zu erheben.

4. 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 investigates the role of chemokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. This includes studies with microarrays to obtain large data sets from materials collected from individual patients.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Markus Mohrs, Trudeau Institute, Saranac Lake, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lequn Li L, Lee HH, Bell J, Gregg RK, Gessner A, Zaghouani H (2004) IL-4 utilizes an alternative receptor to drive apoptosis of Th1 cells and skews neonatal immunity towards Th2. Immunity 20: 429-440

Roedel F, Schaller U, Schulze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L, Herrmann M, Voll R, Sauer R, Hildebrandt G (2004) The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB pa-

rallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low dose x irradiation. Strahlenther Onkol 180: 194-200

Franjkovic I, Gessner A, Konig I, Kissel K, Bohnert A, Hartung A, Ohly A, Ziegler A, Hackstein H, Bein G (2005). Effects of common atopy-associated amino acid substitutions in the IL-4 receptor alpha chain on IL-4 induced phenotypes. Immunogenetics 56: 808-817

Gessner A, Mohrs K, Mohrs M (2005) Constitutive cytokine transcripts are initiated during lineage differentiation of myeloid IL-4 and IL-13 producers and contribute to rapid cytokine production. J Immunol 174: 1063-1072

Menges M, Baumeister T, Rößner S, Stoitzner P, Romani N, Gessner A, Lutz MB (2005) IL-4 supports the generation of a dendritic cell subset from murine bone marrow with altered endocytosis capacity. J Leukocyte Biol 77: 535-43

Schlenk J, Lorenz HM, Haas JP, Herrmann M, Hohenberger G, Kalden J, Röllinghoff M, Beuscher, HU (2005) Extravasation into synovial tissue induced CCL20 mRNA expression in polymorphonuclear neutrophils of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 32: 2291-2298

Theiner G, Gessner A, Lutz MB (2006) The mast cell mediator PGD2 suppresses IL-12 release by dendritic cells leading to Th2 polarized immune responses in vivo. Immunobiol 211: 463-472

5. Kliniknahe Forschung auf dem Gebiet der bakteriologischen Diagnostik

In den mikrobiologisch-diagnostischen Laboratorien des Instituts (Leitung: Akad. Dir. 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 zählt *Borrelia burgdorferi*, der Erreger der Lyme-Erkrankung (Prof. Dr. Dr. A. Gessner). Im Bereich der molekularen Diagnostik wurden PCR-Methoden zum Nachweis nicht oder nur schwer anzüchtbarer Erreger und von Pathogenitätsfaktoren 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), *Toxoplasma gondii* (Erreger der Toxoplasmose, v.a. bei Neugeborenen und Immunsupprimierten), tuberkulöse und nicht-tuberkulöse Mykobakterien sowie Spross- und Schimmelpilze. 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. Im Bereich der Mykologie wurden Verfahren zur Empfindlichkeitsprüfung von Sprosspilzen evaluiert und etabliert (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). Im Bereich der krankenhaushygienischen Laboratorien (Leitung: OA Dr. B. Kunz) werden Präventionsstrategien zur Verhinderung von nosokomialen Infektionen, z.B. durch wasserassoziierte Erreger wie Legionellen oder MRSA, 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.

5. Research activities in clinical microbiology and infectious diseases

The microbiology laboratories of the institute (OA 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). 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), *Toxoplasma gondii* (agent of toxoplasmosis, especially in newborn babies and immunocompromised patients), *Mycobacteria tuberculosis-complex* and MOTT, fungi and moulds. 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, if 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. Susceptability testing methods of fungi were evaluated and established (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). 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.* or MRSA. Specific computer-based systems are in use for systematic registration and documentation of laboratory investi-

gations and subsequent statistical analysis. Surveillance and assessment of nosocomial infections can also be done by computer-based systems.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hausmann R, Albert F, Geißdörfer W, Betz P (2004) Clostridium fallax associated with sudden death in a 16-year-old boy. J Med Microbiol 53: 581-583

Thierry S, Macarie H, Iizuka T, Geissdorfer W, Assih EA, Spanevello M, Verhe F, Thomas P, Fudou R, Monroy O, Labat M, Ouattara AS (2004) Pseudoxanthomonas mexicana sp. nov. and Pseudoxanthomonas japonensis sp. nov., isolated from diverse environments, and emended descriptions of the genus Pseudoxanthomonas Finkmann et al. 2000 and of its type species. Int J Syst Evol Microbiol. 54: 2245-2255

Muller I, Brade V, Hagedorn HJ, Straube E, Schoerner C, Frosch M, Hlobil H, Stanek G, Hunfeld KP (2006) Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis? Meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the german infection serology proficiency testing program. J Clin Microbiol. 44: 1335-1341

Welkerling H, Geißdörfer W, Aigner T, Forst T (2006) Osteomyelitis of the ulna caused by Porphyromonas gingivalis. J Clin Microbiol 44: 3835-3837

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 936.024 € 2005: 992.677 € 2006: 954.806 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Steffen Stenger

C3/W2-Professur für Immunologie an der Universität Hamburg (abgelehnet in 2005)

W3-Professur für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Ulm (angenommen in 2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

PD Dr. rer. nat. Uwe Klaus-Werner Ritter: Neue Aspekte zur Zellmigration und Antigenpräsentation bei der Immunantwort gegen Leishmania (2004)

PD Dr. rer. nat. Markus Schnare: Funktion von Toll-like Rezeptoren bei der Kontrolle der angeborenen als auch der adaptiven Immunantwort (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Stephan Beck, cand. med: Interleukin-17 im murinen Leishmanieninfektionsmodell (2004)

Cedric Cheminay, Dipl.-Biol.: Host-pathogen interactions: Role of neutrophils and dendritic cells during Salmonella enterica systemic infection (2004)

Stefan El-Gayar, cand med.: Arginin-abhängige posttranskriptionelle Regulation der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase und Bedeutung von Argininmetaboliten für die Abtötung von Leishmania major in Makrophagen (2004)

Mohamed Ibrahim Husseiny El-Sayed, hum.biol: New approaches to optimize Salmonella enterica serovar typhimurium strains as tools for vaccination and immunotherapy (2004)

Thomas Graf, cand med.: Untersuchungen zur Rolle der pro-inflammatorischen Zytokins Tumor-Nekrose-Faktor alpha und des anti-inflammatorischen Zytokins Interleukin-4 bei der murinen Lyme Borreliose (2004)

Viviane Kießler, cand med.: Expression und Regulation des antimikrobiellen Effektormoleküls Granulysin (2004)

Volker Kuhle, Dipl.-Biol.: Putative effector proteins of the Salmonella pathogenicity island 2 type III secretion system: translocation, localization and function inside the host cell (2004)

Lavinia-Cosima Lenhardt, cand. med.: Modulation der zellulären Infektabwehr durch Eisenüberladung am Beispiel der experimentellen Leishmaniose (2004)

Julie Mbekwe, cand. med: Wirkung eines synthetischen CXCR-2 Antagonisten SB 455821 auf die Migration von neutrophilen Granulozyten (2004)

Janaina Rocha, Dipl.-Biol.: Characterization of the antimicrobial effector mechanisms and the protective signaling pathways in Leishmania braziliensis infection in vivo and in vitro (2004)

Brad Neal Taylor, M.Sc.: The opportunistic pathogen Candida albicans role in nosocomial infection and analysis of virulence mechanisms (2004)

Rauf Ahmed Bhat, Dipl.-Biol.: Modulation of granulysin expression, cytotoxicity and chemotaxis of human natural killer cells by interleukin-15 (2005)

Thomas Bebenek, Dipl.-Biol: Charakterisierung neuer Interleukin-4 Rezeptor-Interaktions-moleküle und ihrer Rolle bei der Signaltransduktion (2005)

Martin Blos, cand. med: Organspezifität und Stadienabhängigkeit der Effektormechanismen bei der murinen Leishmania major-Infektion (2005)

Jonathan Antti Michael Jantsch, cand. med.: Intrazelluläre Aktivitäten von Salmonella enterica Serovar Typhimurium in murinen dendritischen Zellen aus dem Knochenmark (2005)

Susanne Bürgis, Dipl.-Biol.: Rolle des p62 bei der Signaltransduktion des IL-4 Rezeptors (2006)

Joachim Gläsner, Dipl.-Biol.: Genese der Entzündung bei der Lyme Borreliose (2006)

Holger Hannemann, Dipl.-Biol.: Die Rolle des TEA Transkriptionsfaktors abaA für die Morphologie und die Virulenz von Aspergillus fumigatus (2006)

Christoph Meinken. Dipl.-Biol.: Therapie von Autoimmunerkrankungen mit anti TNF-Antikörpern: Folgen für die Immunabwehr gegen intrazelluläre Erreger (2006)

Annette Möhlenbrink, cand. med: Inhibierung der Antigenpräsentation von Dendritischen Zellen durch Salmonella enterica (2006)

Frank Stegelmann, cand. med.: Expression von CCL5, Granulysin und Perforin in CD8+ T-Lymphozyten (2006)

Wibke Uller, cand med.: Entzündungsmediatoren bei der bakteriellen Meningitis und Neuroborreliose (2006)

Stefanie Weiss, cand.med.: Analyse antiparasitärer T Zellantworten im Modell einer T Zellrezeptor transgenen Maus (2006)

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

Prof. Dr. Dr. A. Gessner
Mitglied der Bayer. Tierschutzkommission
1. Vorsitzender der Fachgruppe Infektionsimmunologie der DGHM
2. Vorsitzender der Fachgruppe Infektionsimmunologie der DGfI
Prof. Dr. M. Hensel:
Vorsitzender der Fachgruppe „Mikrobielle Pathogenität" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
American Society of Microbiology

Dr. Bernd Kunz
Facharztprüfer bei der Bayerischen Landesärztekammer

Prof. Dr. M. Röllinghoff
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
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 (bis 09/2005)
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
Vertreter der DGHM in der gLP-Kommission („gute Laboratoriumspraxis") der Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Laborfachgesellschaften (AML) und im Sektorkomitte 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
Facharztprüfer bei der Bayerischen Landesätzekammer

Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
American Association of Immunologists

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. S. Stenger
Preis für „Gute Lehre" der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg, 2005
Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, 2006

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

Symposium „Concepts of Immunity to Infectious Diseases", Erlangen-Atzelsberg,

September 29 – 30, 2006

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

28.01.2004 Anthropozoonosen

31.03.2004 HIV

26.05.2004 Infektiöse Durchfallerkrankungen

06.10.2004 Bekannte Erreger – ungewöhnliche Manifestationen

24.11.2004 Pilzerkrankungen

26.01.2005 Respiratorische Infektionen

06.04.2005 Infektionen des Auges

25.05.2005 Gefährliche Modetrends

30.11.2005 Gynäkologische Infektionen

25.01.2006 Infektiologische Probleme in der Transplantationsmedizin

29.03.2006 Infektionen und Krebsentstehung

31.05.2006 Reiseassoziierte Infektionserkrankungen

27.09.2006 Infektiologische Differentialdiagnose fokaler ZNS-Läsionen

29.11.2006 Antiinfektiva – Was gibt es Neues ?

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Institute of Clinical and Molecular 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
Grassmann, Ralph	Prof. Dr. rer. nat.	ralph.grassmann@viro.med.uni-erlangen.de	-26784
Mach, Michael	Prof. Dr. rer. nat.	michael.mach@viro.med.uni-erlangen.de	-22487
Marschall, Manfred	Prof. Dr. rer. nat.	manfred.marschall@viro.med.uni-erlangen.de	-26089
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.	*bis 04. 2006*	
Ensser, Armin	Priv.-Doz. Dr. med.	armin.ensser@viro.med.uni-erlangen.de	-22104
Neipel, Frank Priv.-Doz.	Dr. med.	frank.neipel@viro.med.uni-erlangen.de	-23786
Pöhlmann, Stefan	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	stefan.poehlmann@viro.med.uni-erlangen.de	-29142
Schmidt, Barbara	Priv.-Doz. Dr. med.	barbara.schmidt@viro.med.uni-erlangen.de	-24010

Forschungsschwerpunkte

- Molekularbiologie und -diagnostik von humanpathogenen Retroviren (Humanes Immundefizienzvirus/Humanes T-Zell-Leukämievirus)
- Molekulare Analyse der Virusreplikation und Immunbiologie des Humanen Zytomegalovirus
- Molekulare Biologie von tumorinduzierenden DNA-Viren (Humanes Herpesvirus-8, Herpesvirus saimiri, Adenoviren)

Research Focus

- Molecular biology and diagnostics of human pathogenic retroviruses (Human Immunodeficiency Virus, Human T Cell Leukemia Virus)
- Molecular analysis of viral replication and immunobiology of human cytomegalovirus
- Molecular biology of tumor-inducing DNAViruses (Human Herpesvirus Typ 8, Herpesvirus saimiri, Adenoviruses)

1. HIV und andere Retroviren

Im Kooperationsverbund des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren (s. S. 444) sind am Institut zahlreiche HIV-Projektgruppen installiert. Die Forschungsstrategie basiert auf einer interdisziplinären Zusammenarbeit und auf der Anwendung eines breiten Methodenspektrums, welche die Gebiete der Virologie, der Molekular- und Zellbiologie, der Biochemie, der Proteinstrukturaufklärung sowie der Immunologie umfasst. Neben dem Erkenntnisgewinn in der Grundlagenforschung sehen wir die Entwicklung neuer Ansatzpunkte für eine antivirale Therapie und die Optimierung von Vakzinierungsstrategien als wesentliche Ziele unserer Arbeiten. Die Gruppe von Prof. Dr. Ulrich Schubert analysiert die Wechselwirkung von Wirtszell- und Virusproteinen auf molekularer Ebene mit dem Ziel der Bestimmung von zellulären Zielstrukturen für die Therapie der HIV-Infektion. Im Mittelpunkt stehen dabei das Ubiquitin-Proteasom-System und bestimmte Faltungsenzyme. Neben Arbeiten zur Interaktion von HIV mit zellulären Rezeptoren und Anheftungsfaktoren auf der Zelloberfläche, untersucht die Nachwuchsgruppe des SFB 466 unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Stefan Pöhlmann Faktoren, die die HIV-Bindung an Blutplättchen vermitteln. Da diese Bindung die virale Infektiosität über mehrere Tage aufrechterhält, könnten Blutplättchen eine wesentliche Rolle bei der effizienten Ausbreitung von HIV im Körper spielen. Die Arbeitsgruppe von Dr. Dr. Heide Reil beschäftigt sich mit der Aufklärung der Interferenz von Flaviviren der GB-Subgruppe (GBV-C/Hepatitis G-Virus) mit Immundefizienzviren, wodurch mit GBV-C koinfizierte HIV-Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil haben können. Die Aufklärung des zugrunde liegenden Mechanismus führte zur Identifizierung des Glykoproteins E2 als zentraler Faktor dieser Interaktion, da es spezifisch den HIV-Eintritt in die Wirtszelle hemmt. Die Gruppe von Priv.-Doz. Dr. Barbara Schmidt untersucht die Rolle von plasmazytoiden dendritischen Zellen (PDC) bei der antiviralen nativen Immunantwort der HIV-Infektion. Die Arbeitsgruppe charakterisierte dabei die essentielle Rolle des CD4-Rezeptors, identifizierte neue PDC-Oberflächenrezeptoren und untersuchte Oligonukleotide, mit denen die native Immunabwehr HIV-infizierter Patienten in vitro stimuliert werden kann. Die Gruppe von Dr. Karin Metzner arbeitet an der Pathogenese der Entwicklung von Medikamenten-Resistenz bei HIV. Laufende Projekte beschäftigen sich mit dem Zeitpunkt der Selektion resistenter Varianten und den Grundlagen der HIV-Populationsdynamik. Prof. Dr. Ralph Grassmann leitet eine Gruppe, die sich mit molekularbiologischen Grundlagen der Entwicklung von T-Zell-Lymphomen durch das Retrovirus HTLV-1 beschäftigt.

1. HIV and further retroviruses

Many basic research projects pursued in different groups at the institute have a close connection to the tasks of the National Reference Center for Retroviruses. With the aim of developing new strategies in antiviral therapy and vaccination their work has been based upon interdisciplinary cooperation and the application of a broad spectrum of methods within the fields of retrovirology, molecular and cell biology, biochemistry, protein structure determination as well as immunology. The group of Prof. Dr. Ulrich Schubert is studying the interaction of host and virus proteins on the molecular level in order to define interface regions of binding partners that can be used as target structures for anti-viral strategies. Those studies are focused on the role of the ubiquitin-proteasome-system and certain chaperones in virus replication cycles. Besides the interaction of HIV with cellular receptors and attachent factors, the junior research group in the Collaborative Research center (SFB 466) under Priv.-Doz. Dr. Stefan Poehlmann investigates the molecular mechanism governing the interaction of HIV with platelets. Binding to platelets conserved HIV infectivity, suggesting that HIV might use these cell fragments to promote its dissemination in infected individuals. The research group of Dr. Dr. Heide Reil is studying the interference of the flaviviruses of the GB-subgroup (GBV-C) and the immunodeficiency viruses, which may provide a significant survival benefit for HIV patients coinfected with GBV-C. The investigation of the underlying mechanism led to the finding that the glycoprotein E2, which can specifically inhibit HIV-entry during infection, plays a crucial role in this interaction. The group of Priv.-Doz. Dr. Barbara Schmidt investigates the role of plasmacytoid dendritic cells in the innate immune defense against HIV. This includes the characterization of the essential role of the CD4 receptor, the identification of new PDC surface receptors and the analysis of oligonucleotides that stimulate the innate immune response of HIV-infected patients in vitro. The group of Dr. Karin Metzner investigates the pathogenesis of the development of drug resistance in immunodeficiency viruses. Current work focuses on the time course of selection of resistant variants and the basic analysis of HIV population dynamics. Prof. Dr. Ralph Grassmanns group investigates the molecular biology of the development of ATLL (adult T cell Leukemia/Lymphoma caused by the retrovirus HTLV-1.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Torgils Fossen, Department of Chemistry, University of Bergen, Norway

Dr. Jeremy Luban, Departments of Microbiology and Medicine, Columbia University, New York, USA

Dr. Jeffery B. Kopp, Kidney Disease Section, NIDDK, NIH, Bethesda, MD, USA

Drs. Shmuel Tuvia, Revital Mandil Levin, Anat Nir, Mally Dori, Orit Levius, Daniel Taglicht, Tsvika Greener, Haim Moskowitz, Yuval Reiss, and Iris Alroy from Proteologics Ltd., Rehovot, Israel

Prof. Jay A. Levy, University of California, San Francisco (UCSF), USA

Dr. Richard Miller, 3M Pharmaceuticals, St. Paul, UK

Dr. Graham Simmons, Ph.D., Blood Systems Research Institute, San Francisco, USA

Prof. Vishwanath Lingappa, Prosetta Corp. San Francisco, USA

Dr. Elizabeth Soilleux, University of Oxford, Oxford, UK

Priv. Doz. Dr. Huldrych F. Günthard, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Zurich, Switzerland

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Amit I, Yakir L, Katz M, Zwang Y, Marmor MD, Citri A, Shtiegman K, Alroy I, Tuvia S, Reiss Y, Roubini E, Cohen M, Wides R, Bacharach E, Schubert U, Yarden Y (2004) Tal, a Tsg101-specific E3 ubiquitin ligase, regulates receptor endocytosis and retrovirus budding. Genes Dev 18: 1737-1752

Chanturiya AN, Basanez G, Schubert U, Henklein P, Yewdell JW, Zimmerberg J (2004) PB1-F2, an Influenza A Virus Encoded Pro-apoptotic Mitochondrial Protein, Creates Variably-Sized Pores in Planar Lipid Membranes. J Virol 78: 6304-6312

Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, van Rossum AM, Hartwig NG, Schroten H, Korn K, Burger DM, de Groot R, Niehues T (2004) Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. Antivir Ther 9: 297-299

Hiebenthal-Millow K, Pöhlmann S, Munch J, Kirchhoff F (2004) Differential regulation of human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus promoter activity. Virology 324: 501-509

Hofmann H, Hattermann K, Marzi A, Gramberg T, Geier M, Krumbiegel M, Kuate S, Uberla K, Niedrig M, Pöhlmann S (2004) S protein of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus mediates entry into hepatoma cell lines and is targeted by neutralizing antibodies in infected patients. J Virol 78: 6134-6142

Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, Gramberg T, Pöhlmann S (2004) Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. Biochem Biophys Res Commun 319: 1216-1221

Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Moller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M, Geier M, Eisemann J, Turza N, Saunier B, Steinkasserer A, Becker S, Bates P, Hofmann H, Pöhlmann S (2004) DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Virol 78: 12090-12095

Pöhlmann S, Davis C, Meister S, Leslie GJ, Otto C, Reeves JD, Puffer BA, Papkalla A, Krumbiegel M, Marzi A, Lorenz S, Munch J, Doms RW, Kirchhoff F (2004) Amino acid 324 in the simian immunodeficiency virus SIVmac V3 loop can confer CD4 independence and modulate the interaction with CCR5 and alternative coreceptors. J Virol 78: 3223-3232

Schmidt B, Ashlock B, Neipel F, Levy JA (2004) Potential screening assay for undetectable viruses on the basis of their capacity to induce alpha interferon production. J Clin Microbiol 42:4300-4302

Schmidt B, Scott I, Whitmore RG, Foster H, Fujimura S, Schmitz J, Levy JA (2004) Low-level HIV infection of plasmacytoid dendritic cells: onset of cytopathic effects and cell death after PDC maturation. Virology 329: 280-288

Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bacheler L, Banhegyi D, Boucher C, Brun-Vezinet F, Camacho R, Clevenbergh P, Clumeck N, Dedes N, de Luca A, Doerr HW, Faudon JL, Gatti G, Gerstoft J, Hall WW, Hatzakis A, Hellmann N, Horban A, Lundgren JD, Kempf D, Miller M, Miller V, Myers TW, Nielsen C, Opravil M, Palmisano L, Perno CF, Phillips A, Pillay D, Pumarola T, Ruiz L, Salminen M, Schapiro J, Schmidt B, Schmit JC, Schuurman R, Shulse E, Soriano V, Staszewski S, Vella S, Youle M, Ziermann R, Perrin L (2004) Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. Antivir Ther 9: 829-848

Waldele K, Schneider G, Ruckes T, Grassmann R (2004) Interleukin-13 overexpression by tax transactivation: a potential autocrine stimulus in human T-cell leukemia virus-infected lymphocytes. J Virol 78: 6081-6090

Alroy I, Tuvia S, Greener T, Gordon D, Barr HM, Taglicht D, Mandil-Levin R, Ben Avraham D, Konforty D, Nir A, Levius O, Bicoviski V, Dori M, Cohen S, Yaar L, Erez O, Propheta-Meiran O, Koskas M, Caspi-Bachar E, Alchanati I, Sela-Brown A, Moskowitz H, Tessmer U, Schubert U, Reiss Y (2005) The trans-Golgi network-associated human ubiquitin-protein ligase POSH is essential for HIV type 1 production. Proc Natl Acad Sci USA 102: 1478-1483

Baeuerle M, Schmitt-Haendle M, Taubald A, Mueller S, Walter H, Pfeiffer C, Manger B, Harrer T (2005) Severe HIV-1 encephalitis and development of cerebral non-Hodgkin lymphoma in a patient with persistent strong HIV-1 replication in the brain despite potent HAART - case report and review of the literature. Eur J Med Res 10: 309-316

Beerenwinkel N, Sing T, Lengauer T, Rahnenfuhrer J, Roomp K, Savenkov I, Fischer R, Hoffmann D, Selbig J, Korn K, Walter H, Berg T, Braun P, Fatkenheuer G, Oette M, Rockstroh J, Kupfer B, Kaiser R, Daumer M (2005) Computational methods for the design of effective therapies against drug resistant HIV strains. Bioinformatics, 21: 3943-3950

Fossen T, Wray V, Bruns K, Rachmat J, Henklein P, Tessmer U, Maczurek A, Klinger PP, Schubert U (2005) Solution structure of the human immunodeficiency virus type 1 p6 protein. J Biol Chem 280: 42515-42527

Gramberg T, Hofmann H, Moller P, Lalor PF, Marzi A, Geier M, Krumbiegel M, Winkler T, Kirchhoff F, Adams DH, Becker S, Munch J, Pöhlmann S (2005) LSECtin interacts with filovirus glycoproteins and the spike protein of SARS coronavirus. Virology 340: 224-236

Grassmann R, Aboud M, Jeang KT (2005) Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. Oncogene 24: 5976-5985

Harrer EG, Bergmann S, Eismann K, Rittmaier M, Goldwich A, Muller SM, Spriewald BM, Harrer T (2005) A conserved HLA B13-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope in Nef is a dominant epitope in HLA B13-positive HIV-1-infected patients. AIDS 19: 734-735

Henklein P, Bruns K, Nimtz M, Wray V, Tessmer U, Schubert U (2005) Influenza A virus protein PB1-F2: synthesis and characterization of the biologically active full length protein and related peptides. J Pept Sci 249: 277-294

Hofmann H, Pyrc K, van der HL, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S (2005) Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. Proc Natl Acad Sci USA 102: 7988-7993

Jung S, Knauer O, Donhauser N, Eichenmuller M, Helm M, Fleckenstein B, Reil H (2005) Inhibition of HIV strains by GB virus C in cell culture can be mediated by CD4 and CD8 T-lymphocyte derived soluble factors. AIDS 19: 1267-1272

Klinger PP, Schubert U (2005) The ubiquitin-proteasome system in HIV replication: potential targets for antiretroviral therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 3: 61-79

Metzner KJ, Rauch P, Walter H, Boesecke C, Zollner B, Jessen H, Schewe K, Fenske S, Gellermann H, Stellbrink HJ (2005) Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. AIDS 19: 1819-1825

Metzner KJ, Moretto WJ, Donahoe SM, Jin X, Gettie A, Montefiori DC, Marx PA, Binley JM, Nixon DF, Connor RI (2005) Evaluation of CD8+ T-cell and antibody responses following transient increased viraemia in rhesus macaques infected with live, attenuated simian immunodeficiency virus. J Gen Virol 86: 3375-3384

Schmidt B, Ashlock BM, Foster H, Fujimura SH, Levy JA (2005) HIV-infected cells are major inducers of plasmacytoid dendritic cell interferon production, maturation, and migration. Virology 343: 256-266

Schmitt-Haendle M, Bachmann O, Harrer E, Schmidt B, Baeuerle M, Harrer T (2005) Recognition patterns of HLA-A2-restricted human immunodeficiendy virus-1-specific cytotoxic T-lymphocytes in a cohort of HIV-1-infected individuals. Viral Immunology 18: 627-636

Stang A, Korn K, Wildner O, Uberla K (2005) Characterization of virus isolates by particle-associated nucleic acid PCR. J Clin Microbiol 43: 716-720

Vazquez N, Greenwell-Wild T, Marinos NJ, Swaim WD, Nares S, Ott DE, Schubert U, Henklein P, Orenstein JM, Sporn MB, Wahl SM (2005) Human immunodeficiency virus type 1-induced macrophage gene expression includes the p21 gene, a target for viral regulation. J Virol 79: 4479-4491

Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, Camacho R, Chaix ML, Costagliola D, de Luca A, Derdelinckx I, Grossman Z, Hamouda O, Hatzakis A, Hemmer R, Hoepelman A, Horban A, Korn K, Kucherer C, Leitner T, Loveday C, MacRae E, Maljkovic I, de Mendoza C, Meyer L, Nielsen C, Op de Coul EL, Ormaasen V, Paraskevis D, Perrin L, Puchhammer-Stockl E, Ruiz L, Salminen M, Schmit JC, Schneider F, Schuurman R, Soriano V, Stanczak G, Stanojevic M, Vandamme AM, Van Laethem K, Violin M, Wilbe K, Yerly S, Zazzi M, Boucher CA (2005) Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. J Infect Dis 192: 958-966

Caminschi I, Corbett AJ, Zahra C, Lahoud M, Lucas KM, Sofi M, Vremec D, Gramberg T, Pöhlmann S, Curtis J, Handman E, van Dommelen SL, Fleming P, Degli-Esposti MA, Shortman K, Wright MD (2006) Functional comparison of mouse CIRE/mouse DC-SIGN and human DC-SIGN. Int Immunol 18: 741-753

Chaipan C, Soilleux EJ, Simpson P, Hofmann H, Gramberg T, Marzi A, Geier M, Stewart EA, Eisemann J, Steinkasserer A, Suzuki-Inoue K, Fuller GL, Pearce AC, Watson SP, Hoxie JA, Baribaud F, Pöhlmann S (2006) DC-SIGN and CLEC-2 mediate human immunodeficiency virus type 1 capture by platelets. J Virol 80: 8951-8960

Gramberg T, Caminschi I, Wegele A, Hofmann H, Pöhlmann S (2006) Evidence that multiple defects in murine DC-SIGN inhibit a functional interaction with pathogens. Virology 345: 482-491

Gramberg T, Zhu T, Chaipan C, Marzi A, Liu H, Wegele A, Andrus T, Hofmann H, Pöhlmann S (2006) Impact of polymorphisms in the DC-SIGNR neck domain on the interaction with pathogens. Virology 347: 354-363

Halvas EK, Aldrovandi GM, Balfe P, Beck IA, Boltz VF, Coffin JM, Frenkel LM, Hazelwood JD, Johnson VA, Kearney M, Kovacs A, Kuritzkes DR, Metzner KJ, Nissley DV, Nowicki M, Palmer S, Ziermann R, Zhao RY, Jennings CL, Bremer J, Brambilla D, Mellors JW (2006) Blinded, multicenter comparison of methods to detect a drug-resistant mutant of human immunodeficiency virus type 1 at low frequency. J Clin Microbiol 44: 2612-2614

Hofmann H, Simmons G, Rennekamp AJ, Chaipan C, Gramberg T, Heck E, Geier M, Wegele A, Marzi A, Bates P, Pöhlmann S (2006) Highly conserved regions within the spike proteins of human coronaviruses 229E and NL63 determine recognition of their respective cellular receptors. J Virol 80: 8639-8652

Hofmann H, Marzi A, Gramberg T, Geier M, Pyrc K, van der HL, Berkhout B, Pöhlmann S (2006) Attachment factor and receptor engagement of SARS coronavirus and human coronavirus NL63. Adv Exp Med Biol 581: 219-227

Huelsmann PM, Rauch P, Allers K, John MJ, Metzner KJ (2006) Inhibition of drug-resistant HIV-1 by RNA interference. Antiviral Res 69: 1-8

Marzi A, Wegele A, Pöhlmann S (2006) Modulation of virion incorporation of Ebolavirus glycoprotein: effects on attachment, cellular entry and neutralization. Virology 352: 345-356

Marzi A, Akhavan A, Simmons G, Gramberg T, Hofmann H, Bates P, Lingappa VR, Pohlmann S (2006) The signal peptide of the ebolavirus glycoprotein influences interaction with the cellular lectins DC-SIGN and DC-SIGNR. J Virol 80: 6305-6317

Metzner KJ (2006) Detection and significance of minority quasispecies of drug-resistant HIV-1. J HIV Therapy 11: 74-81

Metzner KJ (2006) Persistence of drug-resistant HIV-1 and possible implications for antiretroviral therapy. Future Virology 1: 377-391

Pöhlmann S, Reeves JD (2006) Cellular entry of HIV: Evaluation of therapeutic targets. Curr Pharm Des 12: 1963-1973

Pöhlmann S, Gramberg T, Wegele A, Pyrc K, van der HL, Berkhout B, Hofmann H (2006) Interaction between the spike protein of human coronavirus NL63 and its cellular receptor ACE2. Adv Exp Med Biol 581: 281-284

Rechter S, Konig T, Auerochs S, Thulke S, Walter H, Dornenburg H, Walter C, Marschall M (2006) Antiviral activity of Arthrospira-derived spirulan-like substances. Antiviral Res 72: 197-206

Schmidt B, Fujimura SH, Martin JN, Levy JA (2006) Variations in plasmacytoid dendritic cell (PDC) and myeloid dendritic cell (MDC) levels in HIV-infected subjects on and off antiretroviral therapy. J Clin Immunol 26: 55-64

Suzuki-Inoue K, Fuller GL, Garcia A, Eble JA, Pöhlmann S, Inoue O, Gartner TK, Hughan SC, Pearce AC, Laing GD, Theakston RD, Schweighoffer E, Zitzmann N, Morita T, Tybulewicz VL, Ozaki Y, Watson SP (2006) A novel Syk-dependent mechanism of platelet activation by the C-type lectin receptor CLEC-2. Blood 107: 542-549

van de Vijver DA, Wensing AM, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, Camacho R, Chaix ML, Costagliola D, de Luca A, Derdelinckx I, Grossman Z, Hamouda O, Hatzakis A, Hemmer R, Hoepelman A, Horban A, Korn K, Kucherer C, Leitner T, Loveday C, MacRae E, Maljkovic I, de Mendoza C, Meyer L, Nielsen C, Op de Coul EL, Ormaasen V, Paraskevis D, Perrin L, Puchhammer-Stockl E, Ruiz L, Salminen M, Schmit JC, Schneider F, Schuurman R, Soriano V, Stanczak G, Stanojevic M, Vandamme AM, Van Laethem K, Violin M, Wilbe K, Yerly S, Zazzi M, Boucher CA (2006) The calculated genetic barrier for antiretroviral drug resistance substitutions is largely similar for different HIV-1 subtypes. J Acquir Immune Defic Syndr 41: 352-360

Waldele K, Silbermann K, Schneider G, Ruckes T, Cullen BR, Grassmann R (2006) Requirement of the human T-cell leukemia virus (HTLV-1) tax-stimulated HIAP-1 gene for the survival of transformed lymphocytes. Blood 107: 4491-4499

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, welche 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. Im Maus-Modell konnten sie zeigen, dass durch adoptiven Transfer von Gedächtnis B Zellen der Schutz vor einer letalen CMV Infektion vermittelt werden kann. Ein weiterer Fokus der Forschung definiert regulatorischer Proteine, die eine essenzielle Funktion für die effiziente Virusreplikation ausüben und somit attraktive neue Zielmoleküle für antivirale Therapieansätze darstellen (Prof. Dr. T. Stamminger, Prof. 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 zugrunde liegenden 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 gelang es beispielsweise der Gruppe von Prof. Stamminger, einen neuartigen intrinsischen Immunmechanismus gegen Herpesviren zu identifizieren, der möglicherweise eine Rolle für die Latenzetablierung spielt. Weiterhin konnte der Mechanismus aufgeklärt werden, über den das virale Protein pUL69 den nukleären RNA-Export stimulieren kann. Anhand des für die Replikationsinitiation essenziellen Proteins pUL84 wird aktuell untersucht, wie Peptidaptamere für neuartige antivirale Therapieansätze verwendet werden können. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Marschall beschäftigt sich mit viralen und zellulären Proteinkinasen, die für die Replikation bzw. die Pathogenität von Herpesviren eine wichtige regulatorische Bedeutung besitzen. So konnten für die Proteinkinase pUL97 des humanen Cytomegalovirus neue Aspekte der vielschichtigen Rolle im viralen Replikationszyklus beschrieben werden, insbesondere deren Beteiligung an der Destabilisierung der zellulären Kernhülle. Eine vergleichende Analyse der Proteinkinasen verschiedener Herpesviren verdeutlichte, dass interessante Parallelen sowohl in deren Struktur-Aktivitätsbeziehungen als auch in den Funktionen in den viralen Replikationszyklen bestehen. Darüberhinaus zeigte eine Analyse von zellulären Proteinkinasen (insbesondere CDKs), dass diese offenbar Bestandteile von wichtigen, gemeinsamen Aktivierungswegen der Replikation der Cytomegaloviren, anderer Herpesviren und auch nichtverwandten Viren aus anderen Familien darstellen. Ein Forschungsziel in der Anwendung ist die Entwicklung von Proteinkinase-Inhibitoren (inklusive Inhibitoren der zellulären Signaltransduktion) als neue antivirale Medikamente. Derzeit befinden sich einige ausgewählte Substanzen in der präklinischen Testung in Tiermodellen und eine erste klinische Studie (Heilversuche bei Patienten mit Cytomegalovirus-Problematik) konnte mit einem für nichtvirale Anwendungen bereits zugelassenen Medikament begonnen werden. Forschungsschwerpunkt im Labor von Priv.-Doz. Dr. E. Bogner ist die Charakterisierung von HCMV-Proteinen, die essenziell 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.

2. 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. Using a mouse model, they could recently show that adoptive transfer of memory B cells can mediate protection against lethal CMV infections. 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, Prof. 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, Prof. Stamminger's research group could recently identify a novel intrinsic immune mechanism against herpesviruses that could be relevant for the regulation of herpesviral latency. Furthermore, they were able to unravel the mechanism, how the viral regulatory protein pUL69 mediates a stimulation of nuclear mRNA export. Using the UL84 protein as a model, it is investigated how peptide aptamers can be used for a novel concept of antiviral therapy that is based on nuclear import inhibition of an essential viral protein. The research group of Prof. Dr. M. Marschall investigates the roles of viral and cellular protein kinases in herpesviral replication. For the case of the protein kinase pUL97 encoded by the human cytomegalovirus, an important regulatory aspect could be described, namely its contribution to the destabilization of the cellular nuclear envelope during viral replication. The structure-activity relationship of other herpesviral protein kinases showed a number of interesting parallels. Cellular protein kinases, such as CDKs, are also important for herpesviral replication and, moreover, seem to be part of common activation pathways for several herpesviruses and viruses from other families. Driven by this concept, the development of protein kinase inhibitors (including inhibitors of cellular signal transduction) as novel antiviral drugs is under way. Presently, the most interesting candidates are analyzed in animal models and one inhibitor, already approved as a drug for nonviral applications, is now included in a small clinical trial with patients suffering from problematic cytomegalovirus infections. 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 porta protein, which mediates the translocation of viral genomesinto 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

Prof. William J. Britt, University of Alabama at Birmingham, USA

Prof. Mats Ohlin, Lund University, Sweden

Prof. Dr. Mark Schleiss, University of Minnesota, School of Medicine, Minneapolis, USA

Dr. Roger Everett, MRC Virology Unit, Glasgow, UK

Prof. Dr. J. Sinclair, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Prof. Dr. George Sourvinos, University of Crete, Heraklion, Greece

Prof. Dr. Cornelis Vink, Prof. Dr. C.A. Bruggeman, Cardiovascular Research Institute Maastricht, University of Maastricht, Netherlands

Dr. Dana Wolf, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Virology Divivion, Jerusalem, Israel

Prof. Dr. W. D. Rawlinson, Virology Research, Microbiology Department, Prince of Wales Hospital, University NSW, Sydney, Australia

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Efferth T, Benakis A, Romero MR, Tomicic M, Rauh R, Steinbach D, Hafer R, Stamminger T, Oesch F, Kaina B, Marschall M (2004) Enhancement of cytotoxicity of artemisinins toward cancer cells by ferrous iron. Free Radical Biology and Medicine 37: 998-1009

Eickhoff JE, Hanke M, Stein-Gerlach M, Tan PK, Herzberger K, Habenberger P, Muller S, Klebl B, Marschall M, Stamminger T, Cotten M (2004) RICK activates an NF-kB dependent anti-HCMV response. J Biol Chem 279: 9642-9652

Gershburg E, Marschall M, Hong K, Pagano JS (2004) Expression and localization of the Epstein-Barr virus-encoded protein kinase. J Virol 78: 12140-12146

Hebeis B, Klenovsek K, Rohwer P, Ritter U, Schneider A, Mach M, Winkler TH (2004) Activation of virus-specific memory B cells in the absence of T cell help. J Exp Med 199: 593-602

Herget T, Freitag M, Morbitzer M, Kupfer R, Stamminger T, Marschall M (2004) Novel chemical class of pUL97 protein kinase-specific inhibitors with strong anticytomegaloviral activity. Antimicrob Agents Chemother 48: 4154-4162

Leis M, Marschall M, Stamminger T (2004) Downregulation of the cellular adhesion molecule Thy-1 (CD90) by cytomegalovirus infection of human fibroblasts. J Gen Virol 85: 1995-2000

Savva CGW, Holzenburg A, Bogner E (2004) Insights into the structure of human cytomegalovirus large terminase subunit pUL56. FEBS Lett 563: 135-140

Schierling K, Stamminger T, Mertens T, Winkler M (2004) Human cytomegalovirus tegument proteins ppUL82 (pp71) and ppUL35 interact and cooperatively activate the major immediate-early enhancer. J Virol 78: 9512-9523

Spaderna S, Hahn G, Mach M (2004) Glycoprotein gpTRL10 of human cytomegalovirus is dispensable for virus replication in human fibroblasts. Arch Virol 149: 495-506

Britt WJ, Jarvis MA, Drummond DD, Mach M (2005) Antigenic domain 1 is required for oligomerization of human cytomegalovirus glycoprotein B. J Virol 79: 4066-4079

Dittmer A, Bogner E (2005) Analysis of the quaternary structure of the putative HCMV portal protein pUL104. Biochemistry 44: 759-765

Dittmer A, Drach JC, Townsend LB, Fischer A, Bogner E (2005) Interaction of the putative HCMV portal protein pUL104 with the large terminase subunit pUL56 and its inhibition by Benzimidazole-D-ribonucleosides. J Virol 79: 14660-14667

Kraus I, Bogner E, Lilie H, Eickmann M, Garten W (2005) Oligomerization and assembly of the matrix protein of Borna Disease Virus. FEBS Lett 579: 2689-2692

Mach M, Kropff B, Kryzaniak M, Britt W (2005) Complex formation by glycoproteins M and N of human cytomegalovirus: structural and functional aspects. J Virol 79: 2160-2170

Marschall M, Marzi A, aus dem Siepen P, Jochmann R, Kalmer M, Auerochs S, Lischka P, Leis M, Stamminger T (2005) Cellular p32 recruits cytomegalovirus kinase pUL97 to redistribute the nuclear lamina. J Biol Chem 280: 33357-33367

Mett H, Hölscher K, Degen H, Esdar C, Felden de Neumann B, Flicke B, Freudenreich T, Holzer G, Schinzel S, Stamminger T, Stein-Gerlach M, Marschall M, Herget T (2005) Identification of inhibitors for a virally encoded protein kinase by two different screening systems: in-vitro kinase assay and in-cell activity assay. J Biol Screen 10: 36-45

Spaderna S, Kropff B, Kodel Y, Shen S, Coley S, Lu S, Britt W, Mach M (2005) Deletion of gpUL132, a structural component of human cytomegalovirus, results in impaired virus replication in fibroblasts. J Virol 79: 11837-11847

Ehlers B, Dural G, Marschall M, Schregel V, Goltz M, Hentschke J (2006) Endotheliotropic elephant herpesvirus, the first betaherpesvirus with a thymidine kinase gene. J Gen Virol 87: 781-2789

Everett RD, Rechter S, Papior P, Tavalai N, Stamminger T, Orr A (2006) PML contributes to a cellular mechanism of repression of herpes simplex virus type 1 infection that is inactivated by ICP0. J Virol 80: 7995-8005

Kaptein SJ, Efferth T, Leis M, Rechter S, Auerochs S, Kalmer M, Bruggeman CA, Vink C, Stamminger T, Marschall M (2006) The anti-malaria drug artesunate inhibits replication of cytomegalovirus in vitro and in vivo. Antiviral Res 69: 60-69

Lischka P, Toth Z, Thomas M, Mueller R, Stamminger T (2006) The UL69 transactivator protein of human cytomegalovirus interacts with DEXD/H-Box RNA helicase UAP56 to promote cytoplasmic accumulation of unspliced RNA. Mol Cell Biol 26: 1631-1643

Lischka P, Rauh C, Mueller R, Stamminger T (2006) Human cytomegalovirus UL84 protein contains two nuclear export signals and shuttles between the nucleus and the cytoplasm. J Virol 80: 10274-10280

Lorz K, Hofmann H, Berndt A, Tavalai N, Mueller R, Schlotzer-Schrehardt U, Stamminger T (2006) Deletion of open reading frame UL26 from the human cytomegalovirus genome results in reduced viral growth, which involves impaired stability of viral particles. J Virol 80: 5423-5434

Maluf NK, Gaussier H,. Bogner E, Feiss M, Catalano CE (2006) Assembly of bacteriophage lambda terminase into a viral DNA maturation and packaging machine. Biochemistry, 45: 15259-15268

Raab S, Toth Z, de Groot C, Stamminger T, Hoth S (2006) ABA-responsive RNA-binding proteins are involved in chloroplast and stromule function in Arabidopsis seedlings. Planta 224: 900-914

Rechter S, Konig T, Auerochs S, Thulke S, Walter H, Dornenburg H, Walter C, Marschall M (2006) Antiviral activity of Arthrospira-derived spirulan-like substances. Antiviral Res 72: 197-206

Romaker D, Schregel V, Maurer K, Auerochs S, Marzi A, Sticht H, Marschall M (2006) Analysis of the structure-activity relationship of four herpesviral UL97 subfamily protein kinases reveals partial but not full functional conservation. J Med Chem 49: 7044-7053

Shimamura M, Mach M, Britt WJ (2006) Human cytomegalovirus infection elicits a glycoprotein M (gM)/gN-specific virus-neutralizing antibody response. J Virol 80: 4591-4600

Tavalai N, Papior P, Rechter S, Leis M, Stamminger T (2006) Evidence for a role of the cellular ND10 protein PML in mediating intrinsic immunity against human cytomegalovirus infections. J Virol 80: 8006-8018

Toth Z, Lischka P, Stamminger T (2006) RNA-binding of the human cytomegalovirus transactivator protein UL69, mediated by arginine-rich motifs, is not required for nuclear export of unspliced RNA. Nucleic Acids Res 34: 1237-1249

Thoma C, Borst E, Messerele M, Rieger M, Hwang JS, Bogner E (2006). Identifcation of the the interaction domain of the small terminase subunit pUL89 with the large subunit pUL56 of human cytomegalovirus. Biochemistry 45: 8855-8863

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. Herpesvirus (H.) saimiri ist das aus Neuwelt-Affen stammende prototypische Virus dieser Gruppe. Bestimmte Stämme von H. saimiri sind in der Lage, menschliche T-Zellen zu stabilem Wachstum zu transformieren, wobei wesentliche Funktionen konventioneller T-Zellen wie Antigen-Spezifität und Zytotoxizität erhalten bleiben. Im Zentrum stehen hier die molekularbiologischen Mechanismen der Transformation durch H. saimiri, welche hilfreich sind für die Analyse der Struktur und Physiologie von T-Zellen. Daher sind wichtige Forschungsschwerpunkte die Regulation von Proliferation und Apoptose in den transformierten humanen T-Zellen, die Interaktion der 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). Das mit B-Zell-Lymphopoliferation und dem Kaposi Sarkom assoziierte humane Herpesvirus Type 8 (HHV-8) ist das erste beim Menschen identifizierte Rhadinovirus. Hier werden dessen Zellwachstum fördernde Gene untersucht sowie immunregulatorische Moleküle (Priv.-Doz. Dr. F. Neipel). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung von sicheren und effizienten Vektoren für die somatische Gentherapie auf der Basis von H. saimiri und neuen Strategien für den adoptiven Immuntransfer (Priv.-Doz. Dr. A. Ensser). Adenoviren (Prof. Dr. W. Doerfler) stellen aber ein wichtiges experimentelles Modell zur Tumorgenese durch DNA-Viren dar, auch wenn sie beim Menschen bisher nicht mit Tumoren assoziiert wurden. Der Schwerpunkt des Projektes liegt hier in der Regulation adenoviraler Gene, insbesondere nach deren Integration in das Genom einer Wirtszelle.

3. Research Network on DNA Tumorviruses

This network is coordinated by Prof. Dr. B. Fleckenstein and it is focused on the mechanism of growth transformation by DNA-Tumorviruses. Rhadinoviruses are a subgroup of tumorigenic lymphotropic herpesviruses and a long standing focal point of research of the Department. The prototype of this group is Herpesvirus (H.) saimiri, a T-cell tropic virus of New World primates. Several strains of H. saimiri transform human T-cells to stable growth. The H. saimiri transformed T-cells retain a structurally and functionally intact T-cell receptor and resemble the surface marker phenotype of mature activated T-cells. One major topic is how the H. saimiri system can be applied to study T-cell structure and physiology, namely the regulation of cell proliferation and apoptosis in virus transformed cells. Specifically, we study the interaction of the putative viral oncoproteins with their cellular partners, within the T-cell signal transduction cascade, and how H. saimiri mediated T-cell transformation may be used for the expansion of T-cells with therapeutic potential (Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger, Priv.-Doz. Dr. A. Ensser). The Kaposi´s sarcoma-associated human herpesvirus type 8 (HHV-8), which also associated with B-cell Lymphoproliferation, is the first known rhadinovirus of humans; the growth promoting and immunoregulatory properties of different HHV-8 proteins are studied by Priv.-Doz. Dr. F. Neipel. The development of safe and efficient rhadinoviral vector systems based on H. saimiri for somatic gene therapy and new strategies for adoptive immunotherapy are a further research topic (Priv.-Doz. Dr. A. Ensser). Adenoviruses (Prof. Dr. W. Doerfler), although they are not tumorigenic in humans, represent a convenient model for tumor induction by DNA-viruses in animals. The focus of this project is the regulation of adenoviral genes, specifically after viral integration into the host cell genome.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Steffen Gay, Department of Rheumatology, WHO Center for Molecular Biology and Novel Therapeutic Strategies for Rheumatic Diseases, Zürich, Switzerland

Prof. Jonathan Heeney, Prof. Brigitte Rosenwirth, Biomedical Primate Research Center, Rijswijk, The Netherlands

Prof. Jae U. Jung, New England Primate Research Center, Harvard Medical School, Southborough, Massachusetts, USA

Prof. Stephan Feller, Cancer Research UK, Cell Signalling group, Weatherall Institute, Oxford, UK

Prof. Claire Hivroz, INSERM 365, Institut Curie, Paris, France

Prof. Noah Isakov, Ben-Gurion-University of the Negev, Beer Sheva, Israel

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Albrecht JC, Biesinger B, Müller-Fleckenstein I, Lengenfelder D, Schmidt M, Fleckenstein B, Ensser A (2004) Herpesvirus ateles Tio can replace herpesvirus saimiri StpC and Tip oncoproteins in growth transformation of monkey and human T cells. J Virol 78: 9814-9819

Hoggarth JH, Jones E, Ensser A, Meredith DM (2004) Functional expression of thymidine kinase in human leukaemic and colorectal cells, delivered as EGFP fusion protein by herpesvirus saimiri-based vector. Cancer Gene Ther 11: 613-624

Hohlweg U, Dorn A, Hösel M, Webb D, Buettner R, Doerfler W (2004) Tumorigenesis by adenovirus type 12 in newborn Syrian hamsters. Current Topics Microbiol Immunol 273: 215-244

Mende Y, Schneider PM, Baldus SE, Doerfler W (2004) PCR-screening of human esophageal and bronchial cancers reveals absence of adenoviral DNA sequences. Virus Res 104: 81-85

Naumann F, Remus R, Schmitz B, Doerfler W (2004) Gene structure and expression of the 5´-(CGG)n-3´-binding protein (CGGBP1). Genomics 83: 108-120

Schmidt B, Ashlock B, Neipel F, Levy JA (2004) Potential screening assay for undetectable viruses on the basis of their capacity to induce alpha interferon production. J Clin Microbiol 42: 4300-4302

Schumacher A, Doerfler W (2004) Influence of in vitro manipulation on the stability of methylation patterns in the Snurf/Snrpn-imprinting region in mouse embryonic stem cells. Nucleic Acids Res 32: 1566-1576

Tamgüney G, Van Snick J, Fickenscher H (2004) Autocrine stimulation of rhadinovirus-transformed T cells by the chemokine CCL1/I-309. Oncogene 23: 8475-8485

Warnecke-Eberz U, Metzger R, Miyazono F, Baldus SE, Neiss S, Doerfler W, Bollschweiler E, Danenberg PV, Dienes HP, Hölscher AH, Schneider PM (2004) High specificity of quantitative ERCC1 mRNA suppression for prediction of minor histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. Clin Cancer Res 10: 3794-3799

Wronka G, Bernardi G, Doerfler W (2004) Localization of integrated adenovirus DNA in the hamster genome. Cell Mol Life Sci 61: 2983-2990

Albrecht JC, Müller-Fleckenstein I, Schmidt M, Fleckenstein B, Biesinger B (2005) Tyrosine phosphorylation of the Tio oncoprotein is essential for transformation of primary human T cells. J Virol 79: 10507-10513

Doerfler W (2005) On the biological significance of DNA methylation. Biochemistry (Moscow) 70: 505-524

Doerfler W (2005) DNA-Methylierung - ein wichtiges genetisches Signal in Biologie und Pathogenese. Medizinische Genetik 17: 260-264

Doody GM, Leek JP, Bali AK, Ensser A, Markham AF, de Wynter EA (2005) Marker gene transfer into human haemopoietic cells using a herpesvirus saimiri-based vector. Gene Ther 12: 373-379

Dorn A, Zhao H, Granberg F, Hösel M, Webb D, Svensson C, Pettersson U, Doerfler W (2005) Identification of specific cellular genes up-regulated late in adenovirus type 12 infection. J Virol 79: 2404-2412

Ensser A, Fleckenstein B (2005) T-Cell Transformation and Oncogenesis by gamma2-Herpesviruses. Adv Cancer Res 93: 91-128

Heck E, Lengenfelder D, Schmidt M, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Biesinger B, Ensser A (2005) T-cell growth transformation by herpesvirus saimiri is independent of STAT3 activation. J Virol 79: 5713-5720

Jung S, Knauer O, Donhauser N, Eichenmuller M, Helm M, Fleckenstein B, Reil H (2005) Inhibition of HIV strains by GB virus C in cell culture can be mediated by CD4 and CD8 T-lymphocyte derived soluble factors. AIDS 19: 1267-1272

Remus R, Kanzaki A, Nakanishi H, Wada H, Yawata A, Zeschnigk M, Zuther I, Muiznieks I, Schmitz B, Doerfler W, Yawata Y (2005) DNA methylation in promoter regions of red cell membrane protein genes in normal individuals and hereditary membrane disorders. Internat J Hematology 81: 385-395

Remus R, Kanzaki A, Yawata A, Nakanishi H, Wada H, Sugihara T, Zeschnigk M, Zuther I, Schmitz B, Naumann F, Yawata Y, Doerfler W (2005) Relations between DNA methylation and expression in erythrocyte membrane genes (band 3, 4, 2 and spectrin) during human erythroid differentiation. Internat J Hematology 82: 422-429

Wieser C, Stumpf D, Grillhosl C, Lengenfelder D, Gay S, Fleckenstein B, Ensser A (2005) Regulated and constitutive expression of anti-inflammatory cytokines by nontransforming herpesvirus saimiri vectors. Gene Ther 12: 395-406

Doerfler W (2006) Human adenovirus type 12: Crossing species barriers to immortalize the viral genome. Meth Molec Med 131: 197-211

Doerfler W (2006) Thrombophlebitis and upper respiratory tract virus infection. J Med Virol 78: 1505-1506

Eidenschenk C, Jouanguy E, Alcais A, Mention J-J, Pasquier B, Fleckenstein IM, Puel A, Gineau L, Carel J-C, Vivier E, Le Deist F, Casanova J-L (2006) Familial NK cell deficiency associated with impaired IL-2- and IL-15-dependent survival of lymphocytes. J Immunol 177: 8835-8843

Ensser A (2006) Transformation by herpesviruses: focus on T-cells. Future Virology 1: 109-121

Hahn A, Neipel F (2006) Mass spectrometry applications in virology. Biomol Mass Spec 3: 340-343

Heck E, Friedrich U, Gack MU, Lengenfelder D, Schmidt M, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Ensser A, Biesinger B (2006) Growth transformation of human T cells by herpesvirus saimiri requires multiple Tip-Lck interaction motifs. J Virol 80: 9934-9942

Heinemann S, Biesinger B, Fleckenstein B, Albrecht JC (2006) NF kappa B signaling is induced by the oncoprotein tio through direct interaction with TRAF6. Journal of Biological Chemistry 281: 8565-8572

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 2.027.032 € 2005: 2.594.494 € 2006: 2.133.948 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 52.406 € 2005: 85.358 € 2006: 115.266 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Stefan Pöhlmann: Zelluläre Faktoren als Angriffspunkte antiviraler Therapie, Antrittsvorlesung: 21.07.2004

Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Schmidt: Die native Immunabwehr plasmazytoider dendritischer Zellen (PDC) gegen HIV, Antrittsvorlesung: 11.05.2006

Dissertationen / Doctorate theses

Kummer, Mirko Dipl. Biol.: Herpesviraler Gentransfer in humane T-Lymphozyten (2004)

Wieser, Carsten, Apotheker: Ein rhadinovirales Vektorsystem für die regulierte Zytokinexpression zur Therapie entzündlicher Gelenkserkrankungen (2004)

Wolf, Katharina, cand. med.: Das Resistenzprofil von Tenofovir (2004)

Brondke, Holger, Dipl. Biol.: Zur DNA Sequenz eines klinischen Isolaten ähnlichen HCMV (Humanes Cytomegalievirus) Stammes (Toledo): Veränderte Leserahmen durch zusätzliche Startkodons (2005)

Dorn, Andreas, Dipl. Biol.: Zelluläre Transkriptionsprofile nach Adenovirus Typ 12-Infektion oder Tumorinduktion (2005)

Heck, Elke, Dipl. Biol.: Die Rolle der Interaktion des Herpesvirus saimiri Tip Gens mit Lck und STAT3 in der Wachstumstransformation humaner T-Zellen (2005)

Pirzer, Heide, Dipl. Biol.: Der Rezeptor des T-zellulären Zytokins Interleukin-26 und durch ihn vermittelte Effekte (2005)

Schmidt, Michaela, Dipl. Biol.: Rekombinante Varianten eines Wildtyp-Isolats des Varicella-Zoster-Virus (2005)

Wäldele, Katja, Dipl. Biol.: Relevanz der Virus-vermittelten Stimulation antiapoptotischer Proteine für die Transformation durch Humane T-Zelleukämie-Viren (2005)

Zankl, Alexandra, Ärztin: Das virale Ox-2 - ein Immunmodulator des Humanen Herpesvirus-8 (2005)

Allers, Kristina, Dipl. Biol.: Mechanismen der Persistenz von humanen Immundefizienzviren Typ 1 in CD4+ T-Zellen (2006)

Dittmer, Alexandra, Dipl. hum. Biol.: Identifizierung des Portalproteins pUL104 des humanpathogenen Cytomegalievirus (2006)

Gaßling,Volker, Arzt: Die Funktion rhadinoviraler Modulatoren des Immunsystems (2006)

Geyer, Marie-Sophie, cand. med., Charakterisierung der Interaktion zwischen dem zellulären Polycomb-Protein hEED und dem Transaktivatorprotein IE2 des humanen Cytomegalovirus (2006)

Heinemann, Stefanie, Dipl. Biol., Funktion des herpesviralen Onkogens Tio in humanen T-Lymphozyten (2006)

Helm, Martin, cand. med.: Prognostische Aussage von Interpretationssystemen für die genotypische Resistenz von humanen Immundefizienzviren (2006)

Toth, Zsolt, Dipl. Biol.: RNA-binding of the human cytomegalovirus transactivator protein UL69 and its role in mRNA export (2006)

Trommer, Erik, cand. med.: Funktionelle Charakterisierung eines neuartigen, CRM-1 unabhängigen nukleären Exportsignals innerhalb des UL69-Proteins des HCMV (2007)

Abgeschlossene Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Klaus Korn, Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie (10.11.2004)

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
Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg (seit 10/2005)
Sprecher des Sonderforschungsbereiches (SFB) 466 Lymphoproliferation und virale Immundefizienz
Sprecher des Graduiertenkollegs 1071 Viren des Immunsystems in Kooperation mit Harvard Medical School
Sprecher des deutschen Nationalen Referenzzentrums für Retroviren
Stellvertretender Sprecher des Interdisziplinären Klinischen Forschungszentrums (IZKF) der Universität Erlangen-Nürnberg
Robert-Koch-Stiftung e.V., Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats und stellvertretender Stiftungsvorsitzender
Stiftungsrat der Paul-Ehrlich-Stiftung
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Wilhelm-Sander-Stiftung
Aufsichtsrat des Deutschen Primatenzentrums (DPZ), Göttingen
Mitglied im Stiftungsausschuss Universitätsmedizin und Stiftungsrat der Universität Göttingen
Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz, Vorsitzender der Kommission für theoretische Medizin
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Academia Europaea
Vorsitzender der Kommission für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs und Beirat der Gesellschaft für Virologie
Nationaler AIDS-Beirat des Bundesministeriums für Gesundheit und Sozialordnung
Vorsitzender des Bezirks Mittelfranken des Arbeitskreises für Hochschule und Kultur der CSU
Nationale Kommission zur Eradikation der Poliomyelitis
Mitglied des Prüfungsausschusses der Bayerischen Landesärztekammer für das Gebiet Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
Kuratorium des Bayerisch-Kalifornischen Hochschulzentrums (BaCaTec)
Steering Committee des BMBF-Kompetenznetzes HIV/AIDS (HIVNet)
Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte (GDNÄ) e.V., Vertrauensdozent der Universität Erlangen-Nürnberg
Mitglied des Vorstandes von BioMedTec Franken e.V.
Mitglied des Vorstandes von BIGSS (Elite-Netzwerk Bayern)
Verein zur Förderung der Virusforschung e.V., Erlangen, Vorsitzender
WHO Advisory Panel on Virus Diseases, Genf, Schweiz
Institut des Sciences de la Santé, Paris, Frankreich, Jury Europe et Médécine
Scientific Advisory Board, The Institute of Human Virology, Baltimore, USA
Register of Referees, Grant Review Committee, Italian Ministry for Education, University and Research (MIUR)
Mitglied der European Working Group on Antimicrobial Resistance des European Academies Science Advisory Council (EASAC)
Editorial Board, Microbiologica
Editorial Board, European Journal of Medical Research
Editorial Board, Virus Research

Prof. Dr. Ralph Grassmann
Wissenschaftlicher Sekretär des Sonderforschungsbereichs 466
Executive Committee of the International Retrovirology Association
Editorial Board, Retrovirology

Priv.-Doz. Dr. Barbara Schmidt
Mitglied der Kommission Antivirale Chemotherapie der Gesellschaft für Virologie

Prof. Dr. Thomas Stamminger
Stellvertretender Sprecher des Graduiertenkollegs 805 (bis 2005)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. Walter Doerfler, Kurzzeitdozentur des DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) für Forschungs- und Lehrtätigkeit im Department of Biological Sciences der Vanderbilt University, Nashville, TN, USA (01 - 06/2006)

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Verleihung des Bayerischen Verdienstordens (05.07.2006)

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Verleihung des Ludwig-Aschoff-Preises der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg (20.07.2004)

Dipl. Biol. Susan Jung / Dr. Dr. Heide Reil, Young Investigator Award der 13th Conference of Retroviruses and opportunistic infections, Denver, USA,: HIV Replication is Inhibited by the GB Virus C Envelope Glycoprotein E2 (05.-09.02.2006)

Dr. Dr. Heide Reil, Kompetenznetz Hepatitis: Preisverleihung, Start-Up Fund der zweiten Förderperiode: Cellular mechanism of GB Virus C in ameliorating HIV disease (03.06.2005)

Prof. Dr. Thomas Stamminger, Verleihung des Lehrpreises der Medizinischen Fakultät der FAU Erlangen-Nürnberg, Preis für gute Lehre im Wintersemester 04/05 (09.07.2005)

Dr. med. Katharina Wolf, Promotion summa cum laude, Thema: Das Resistenzprofil von Tenofovir (22.12.2004)

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

International Symposium of the Research Center Grant SFB 466: „The Retrovirus-Host-Interface: From Structure to Function", Bayreuth, 30.09. - 02.10.2004

Second Weissenburg Symposium - Biriciana: „DNA Methylation- An Important Genetic Signal: Its Significance in Biology and Pathogenesis", Weissenburg, 12. - 15.05.2004

Internationales Symposium „Molecular Control of Gene Expression" des SFB 473 und des Graduiertenkollegs GRK 805, Erlangen, 15. - 16.10.2004

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Berichtskolloquium des Sonderforschungsbereiches 466 „Lymphoproliferation und Virale Immundefizienz", Schloss Thurnau, 25. - 26.06.2004, und Schlaifhausen, 04. - 05.03.2005

Retreat of the Research Training Group (Graduiertenkolleg) 1071 „Viruses of the Immune System", First Retreat: Schlaifhausen, 12. - 14.10.2005, Second Retreat: Schlaifhausen, 20. - 21.03.2006, Third Retreat: 18. - 19.09.2006, Boston, MA, USA

Rabensteiner Kolleg der BioMedTec International Graduate School of Science (BIGSS), Pottenstein, 26. - 28.05.2005

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen zu Themen der virologischen Diagnostik.

2004: Anthropozoonosen (28.01.2004), HIV (31.03.2004), Infektiöse Durchfallerkrankungen (26.05.2004), Bekannte Erreger - ungewöhnliche Manifestationen (06.10.2004), Pilzerkrankungen (24.11.2004)

2005: Respiratorische Infektionen (26.01.2005), Infektionen des Auges (06.04.2005), Gefährliche Modetrends (25.05.2005), Gynäkologische Infektionen (30.11.2005)

2006: Infektiologische Probleme in der Transplantationsmedizin (25.01.2006), Infektionen und Krebsentstehung (29.03.2006), Reiseassoziierte Infektionserkrankungen (31.05.2006), Differenzialdiagnose fokaler ZNS-Läsionen (27.09.2006), Neue Entwicklungen bei Antiinfektiva (29.11.2006)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Kapillar-Sequnezierautomat (ABI PRISM 3100 Genetic Analyser)

Phosphoimager (Raytest, Fujix BAS 2000)

Quantative PCR-Systeme (TaqMan7000/7500/7700)

Bioimaging System (CCD) LAS1000

FACS (Becton Dickenson)

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 / 85-22771
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22774
E-Mail: ludwig@pharmakologie.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Andreas Ludwig
Fahrstraße 17, 91054 Erlangen
E-Mail: ludwig@pharmakologie.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Brune, Kay *Leiter / Chairman bis 30.09.2003 sowie 01.09.2005 bis 31.03.2006*	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	brune@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22292
Ahmadi, Seifollah *bis 30.09.2005*	PD Dr. rer. nat.	ahmadi@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26936
Heindl , Cornelia	Dr. rer. nat.	heindl@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26936
Herrmann, Stefan *ab 07.04.2006*	Dr. rer. nat.	Herrmann@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26979
Hess, Andreas	PD Dr. rer. nat.	hess@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22801
Hinz, Burkhard	PD Dr. rer. nat.	hinz@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22754
Ludwig, Andreas *Leiter / Chairman ab 01.04.2006*	Prof. Dr. med.	ludwig@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22220
Pahl, Andreas	PD Dr. rer. nat.	pahl@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22002
Sass, Gabriele	PD Dr. rer. nat.	sass@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22768
Stieber, Juliane *ab 01.12.2006*	PD Dr. med.	stieber@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26936
Tiegs, Gisa	Prof. Dr. rer. nat	tiegs@pharmakologie.uni-erlangen.de	-22883
Zeilhofer, Hanns Ulrich *Leiter / Chairman vom 01.10.2003 bis 31.08.2005*	Prof. Dr. med.	zeilhofer@pharmakologie.uni-erlangen.de	-26935

Forschungsschwerpunkte

- Schrittmacherkanäle
- Molekulare Neuropharmakologie
- Immunpharmakologie
- Immunpharmakologie und Toxikologie (Tiegs)
- Funktionelle Bildgebung (Brune, Hess)

Research Focus

- Pacemaker channels
- Neuropharmacology
- Biochemical Pharmacology
- Experimental Toxicology
- Functional Imaging

Die Leitung des Lehrstuhls Pharmakologie und Toxikologie hat im Berichtszeitraum wiederholt gewechselt. So wurde er nach der Ernennung von K. Brune zum Doerenkamp-Professor im Jahre 2003 zunächst von Prof. H.U. Zeilhofer verwaltet (01.10.2003 - 31.08.2005). Danach wurde er kommissarisch wieder von K. Brune geleitet (01.09.2005 – 31.03.2006). Seit dem 01.04.2006 hat A. Ludwig die Leitung übernommen. Zu den bis dahin bestehenden Arbeitsgruppen kam mit der Ernennung von A. Ludwig der Forschungsschwerpunkt „Schrittmacherkanäle" hinzu. Im Folgenden wird versucht, trotz der Änderungen in der Verantwortung ein umfassendes Bild über die Forschungs- und Lehrtätigkeit des Lehrstuhls zu geben.

1. Schrittmacherkanäle

Schwerpunkt ist die Untersuchung der molekularen Struktur und Funktion von Ionenkanälen, insbesondere von Hyperpolarisations-aktivierten Kationenkanälen (HCN1-4). HCN-Kanäle unterliegen dem $I_f/_{Ih}$-Strom und werden auch als Schrittmacherkanäle bezeichnet, da sie vermutlich entscheidend an der spontanen Aktivität von Sinusknotenzellen und rhythmisch aktiven Neuronen beteiligt sind. Weiterhin wird postuliert, dass sie an zahlreichen weiteren Funktionen wie Lernen, Gedächtnis, Schmerz und Schlaf beteiligt sind. Von unserer Arbeitsgruppe wurden die Gene für HCN2 und HCN4 in der Maus deletiert. Fehlen von HCN2 führt zu Absence-Epilepsie und einer geringgradigen Sinusknotendysfunktion. Möglicherweise werden auch beim Menschen durch defekte HCN-Kanäle solche Erkrankungen verursacht. Im Sinusknoten ist besonders stark HCN4 exprimiert. In unserem Labor hergestellte HCN4-defiziente Tiere sind bemerkenswerterweise nicht lebensfähig und sterben am Embryonaltag 10.5. Zur Aufklärung der Rolle von I_f im Sinusknoten adulter Tieren wurde mit Hilfe des Cre/loxP-Systems ein zeitlich kontrollierter Knockout von HCN4 generiert. Fehlen von HCN4 führt zu einer drastischen Reduktion des sinoatrialen I_f sowie zu Sinuspausen. Überraschenderweise ist aber die Hochregulation der Herzfrequenz durch den Sympathikus völlig erhalten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass I_f nicht, wie bisher vermutet, an der beta-adrenergen Modulation der Herzfrequenz beteiligt ist. Wir schlagen vor, dass I_f stattdessen als „Backpup"-Mechanismus funktioniert, der einen regelmäßigen Herzschlag auch unter kritischen kardialen Bedingungen garantiert. Weiterhin wurde versucht, eine transgene Mauslinie zu erzeugen, mit der Gene selektiv im Reizleitungssystem deletiert werden können. Dazu wurde ein „knock-in" einer Tamoxifen-induzierbaren Cre-Rekombinase in den HCN4 Locus etabliert. Analysen zeigen, dass mit dieser Mauslinie tatsächlich eine zeitlich kontrollierte Deletion von Genen ausschließlich im Reizleitungssystem des Herzens möglich ist. Wir werden diese Linie einsetzen, um eine Reihe von Genen auszuschalten, die bei der Rhythmogenese im Herz eine Rolle spielen sollen.
In Zusammenarbeit mit M. Dutschmann (Göttingen) wurde eine gestörte Atmung in HCN-Kanal-defizienten Tieren identifiziert. Laufende Untersuchungen an diesen Tieren sollen zeigen, welche Neuronen für diesen Phänotyp verantwortlich ist. Derzeit wird außerdem die physiologische Rolle von HCN4 im Gehirn untersucht. Die Arbeiten werden gefördert durch den SFB391 (Teilprojekt C12) und das Graduiertenkolleg 333. Projektleiter: Prof. A. Ludwig. Mitarbeiter: S. Herrmann, J. Stieber

1. Pacemaker channels

We study the molecular structure and physiological function of ion channels with a focus on hyperpolarization-activated cation channels (HCN1-4). HCN channels generate a current termed I_f (in the heart) or I_h (in the brain). HCN channels are also called „pacemaker channels" since they contribute to the spontaneous rhythmic activity of sinoatrial node cells and various neurons. In addition, these ion channels are involved in a variety of other functions including learning and memory, pain and sleep. We created mice deficient for the isoforms HCN2 and HCN4. Lack of HCN2 leads to absence of epilepsy and sinus node dysfunction. The results suggest that defective HCN channels may play a role in the pathogenesis of these diseases in humans. The sinoatrial node expresses high levels of HCN4 protein. Knockout of HCN4, carried out in our laboratory, turned out to be embryonic lethal. To circumvent this embryonic lethality, we used the Cre/loxP-system to delete HCN4 in a temporally controlled manner. Adult mice lacking HCN4 show a dramatic reduction of sinoatrial I_f and display frequent sinus pauses. Surprisingly, upregulation of the heart rate by the sympathetic system is not impaired in the animals. These results indicate that I_f, contrary to earlier assumptions, seems not to be involved in the beta-adrenergic induced increase in heart rate. We suggest that I_f instead functions as backup mechanism supporting the generation of a regular cardiac rhythm under critical conditions. In addition, we attempted to generate a transgenic line enabling a temporally regulated inactivation of floxed target genes specifically in the sinoatrial node. We established a knock-in of a tamoxifen-inducible Cre recombinase in the HCN4 locus. The resulting mice show indeed high recombinase activity confined to teh cardiac conduction system. We will use this transgene to inactivate various genes proposed to be important in cardiac pacemaking. In collaboration with M. Dutschmann (Göttingen), an altered regulation of respiration was identified in HCN-deficient mice. Ongoing experiments aim to identify the neuronal population responsible for this phenotype. In addition, we study the role of HCN4 in the brain. The above projects were funded by SFB 391 (C12) and GRK333. Principal investigator: Prof. A. Ludwig. Collaborators: S. Herrmann, J. Stieber

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Kenneth Chien, Harvard Medical School, USA
Prof. Peter Goldstein, Cornell University, New York, USA
Prof. Tallie Baram, University of California, Irvine, USA
Dr. Takuya Notomi, University of Sheffield, Großbritannien
Dr. Ingrid van Welie, University of Amsterdam, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Meuth SG, Kanyshkova T, Meuth P, Landgraf P, Munsch T, Ludwig A, Hofmann F, Pape HC, Budde T (2006) Membrane resting potential of thalamocortical relay neurons is shaped by the interaction among TASK3 and HCN2 channels. J Neurophysiol 96: 1517-1529

Stieber J, Wieland K, Stockl G, Ludwig A, Hofmann, F(2006) Bradycardic and proarrhythmic properties of sinus node inhibitors. Mol Pharmacol 69: 1328-1337

2. Molekulare Neuropharmakologie

Im Berichtszeitraum beschäftigte sich diese Gruppe mit zwei großen Themenbereichen: Zum Einen ging es darum, die molekularen Mechanismen der antihyperalgetischen Wirksamkeit von selektiven und nicht-selektiven Zyklooxygenasehemmern (Aspirin-ähnliche Schmerzmittel, nicht-steroidale Antirheumatika, non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) zu definieren. Unter der Leitung von Prof. Dr. H. U. Zeilhofer gelang es, den Glyzin-α3-Rezeptor im Hinterhorn des Rückenmarks als entscheidendes Element der Hyperalgesie und Antihyperalgesie unter dem Einfluss von proalgetischen Prostaglandinen zu definieren. Die Gruppe konnte zeigen, dass Traumen und Entzündungen zu einer vermehrten Expression des Enzyms Zyklooxygenase-2 im Hinterhorn des Rückenmarks führt. Die vermehrt gebildeten Prostaglandine vom E-Typ aktivieren EP_2-Rezeptoren, die über eine Proteinkinase A zur Phosphorylierung des Glyzin-α3-Rezeptors führen. Dadurch wird die normalerweise bestehende Hyperpolarisation des ersten, postsynaptischen, schmerzrelevanten Neurons reduziert und die Weiterleitung nozizeptiver Impulse erleichtert. Die Hemmung der Zyklooxygenase-2 im Hinterhorn des Rückenmarks führt zu einer Verminderung der PGE_2-Produktion und damit zu einer Normalisierung der Schmerzempfindlichkeit. Diese Ergebnisse wurden in herausragenden Journalen (Nat Neurobiol, Science, J Clin Invest und Anderen) publiziert. Projektleiter: S. Ahmadi, K. Brune, C. Heindl, B. Hinz, R. Ramer, H.U. Zeilhofer

In der Gruppe um PD B. Hinz und Prof. K. Brune gelang es, die Bedeutung der Zyklooxygenase-2 im Ziliarepithel des humanen Auges zu definieren und damit die molekularen Mechanismen der antiglaukomatösen Wirkung von synthetischen Prostaglandinen und Cannabinoiden als Senker des Augeninnendrucks zu erklären. Zahlreiche hochrangige Publikationen führten zur Bewertung „ausgezeichnet" des Teilprojektes B1.6 von PD B. Hinz innerhalb des SFB 539 („Glaukome einschliesslich Pseudoexfoliationssyndrom"). Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe von PD B. Hinz im Berichtszeitraum Einzelförderungen durch die Deutsche Krebshilfe e.V. und die Johannes und Frieda Marohn-Stiftung erwirken. Schwerpunkt dieser Projekte ist der Mechanismus der antitumorigenen Wirkung von Cannabinoiden und ausgewählten Chemotherapeutika. Flankierend zu diesen molekularen Analysen der Zyklooxygenasen und Prostaglandine führte die Arbeitsgruppe unter Prof. K. Brune und PD B. Hinz umfangreiche, pharmakokinetisch-pharmakodynamische Analysen der Zyklooxygenasehemmer beim Menschen durch. Auch diese Arbeiten führten zu einer Reihe relevanter Publikationen. Mit einer Arbeit in Arthritis & Rheumatism konnte schliesslich ein neues Konzept zur Erklärung kardiovaskulärer Nebenwirkungen von Zyklooxygenase-Hemmern vorgestellt werden, das als Research Highlight in Nature Clinical Practise Rheumatology dokumentiert wurde.

2. Neuropharmacology

The group "Neuropharmacology" was concerned with the molecular neuropharmacology of hyperalgesia. It was lead most of the time by H.U. Zeilhofer, but before his becoming the leader of the team and after his promotion to the chairmanship of the Department of Pharmacology at the University of Zurich and ETH Zurich, K. Brune was responsible. The central aim of this research group was the identification of the molecular mode of action of so called cyclooxygenase inhibitors (non-steroidal, anti-inflammatory drugs, aspirin-like drugs) in the central nervous system. In a series of exiting experiments using patch clamping of single cells of the dorsal horn of the spinal cord, k.o. mice, imaging techniques and classical pharmacological tools, it could be convincingly shown that peripheral trauma causes activation of cyclooxygenases in the dorsal horn of the spinal cord which in turn leads via prostaglandin E_2 receptors and protein kinease A to deactivation of glycine α3 receptor dependant chloride channels. This observation explains why peripheral trauma causes central hyperalgesia and why cyclooxygenase inhibitors reduce hyperalgesia resulting from peripheral tissue trauma, inflammation, surgical tissue damage and infection. The successful approach was made possible by intensive collaborations with many research groups worldwide. This work not only yielded excellent publications, but also several prizes and awards. Principal investigators: S. Ahmadi, K. Brune, C. Heindl, B. Hinz, R. Ramer, H.U. Zeilhofer.

The group of PD B. Hinz and Prof. K. Brune has focussed on the importance of the cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme in the ciliary epithelium of the human eye. In this context evidence was provided suggesting that antiglaucomatous agents, including prostaglandins (latanoprost) and cannabinoids, confer their pharmacological action by inducing COX-2 which in turn leads to the expression of outflow-facilitating matrix metalloproteinases. Numerous publications and the evaluation as an excellent project led to a further 3-years funding (2006-2009) of the project now headed by PD B. Hinz within the Collaborative Research Grant 539 ("Glaucomas including pseudoexfoliation syndrome") of the German Research Community. Furthermore, the research team of PD B. Hinz was funded by projects of the German Cancer Aid and the Johannes and Frieda Marohn Stiftung. In the main focus of these project is the antitumorigenic action of cannabinoids and selected chemotherapeutic drugs. Besides molecular analyses of COX-2 expression, the group of Prof. K. Brune und PD B. Hinz performed extensive, pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of COX-2 inhibitors in humans. These approaches led to numerous relevant publication. With a recent paper published in Arthritis & Rheumatism a novel concept was proposed to explain cardiovascular side effects of COX inhibitors, which was documented as a Research Highlight in Nature Clinical Practise Rheumatology.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Robert Harvey, The School of Pharmacy, University of London

Dr. S. Narumiya, Department of Pharmacology, Kyoto University

Dr. C.F. Woolf, Harvard Medical School, Massachusetts, USA.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer HU (2004) Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q-type Ca2+ channels. Neuropharmacology 46: 743-9

Haverkamp S, Muller U, Zeilhofer HU, Harvey RJ, Wassle H (2004) Diversity of glycine receptors in the mouse retina: localization of the alpha2 subunit. J Comp Neurol 477: 399-411

Harvey RJ, Depner UB, Wassle H, Ahmadi S, Heindl C, Reinold H, Smart TG, Harvey K, Schutz B, Abo-Salem OM, Zimmer A, Poisbeau P, Welzl H, Wolfer DP, Betz H, Zeilhofer HU, Muller U (2004) GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. Science 304: 884-7

Hinz B, Ramer R, Eichele K, Weinzierl U, Brune K (2004) R(+)-methanandamide-induced cyclooxygenase-2 expression in H4 human neuroglioma cells: Possible involvement of membrane lipid rafts. Biochem Biophys Res Commun 324:621-626

Hinz B, Ramer R, Eichele K, Weinzierl U, Brune K (2004) Upregulation of cyclooxygenase-2 expression is involved in R(+)-methanandamide-induced apoptotic death of human neuroglioma cells. Mol Pharmacol 66:1643-1651

Hinz B, Brune K (2004) Perspectives and clinical significance of eicosanoids in pain and inflammation. In: Curtis-Prior P (ed) The eicosanoids. John Wiley & Sons, London, pp. 321-325

Hinz B, Brune K (2004) Non-steroidal anti-inflammatory drugs – old and new. In: Isenberg DH, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC (eds) Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd edition, Oxford University Press, Oxford, pp. 442-450

Muth-Selbach U, Dybek E, Kollosche K, Stegmann JU, Holthusen H, Lipfert P, Zeilhofer HU (2004) The spinal antinociceptive effect of nocistatin in neuropathic rats is blocked by D-serine. Anesthesiology 101: 753-8

Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B (2004). The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf 27:1059-1067

Hinz B, Rösch S, Ramer R, Tamm ER, Brune K (2005) Latanoprost induces matrix metalloproteinase-1 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. FASEB J, published online Aug 2, 2005, doi:10.1096/fj.04-3626fje; Summary in FASEB J 19:1929-1931

Hinz B, Chevts J, Renner B, Wuttke H, Rau T, Schmidt A, Szelenyi I, Brune K, Werner U (2005) Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. Br J Clin Pharmacol 59:80-84

Reinold H, Ahmadi S, Depner UB, Layh B, Heindl C, Hamza M, Pahl A, Brune K, Narumiya S, Muller U, Zeilhofer HU (2005) Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. J Clin Invest 115: 673-9

Rösch S, Ramer R, Brune K, Hinz B (2005) Prostaglandin E_2 induces cyclooxygenase-2 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through activation of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinases. Biochem Biophys Res Commun 338:1171-1178

Zeilhofer HU, Studler B, Arabadzisz D, Schweizer C, Ahmadi S, Layh B, Bosl MR, Fritschy JM (2005) Glycinergic neurons expressing enhanced green fluorescent protein in bacterial artificial chromosome transgenic mice. J Comp Neurol 482: 123-41

Zeilhofer HU (2005) Synaptic modulation in pain pathways. Rev Physiol Biochem Pharmacol 54: 73-100

Zeilhofer HU (2005) The glycinergic control of spinal pain processing. Cell Mol Life Sci 62: 2027-35

Hinz B, Dormann H, Brune K (2006) More pronounced inhibition of cyclooxygenase-2, increase of blood pressure and decrease of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib. Arthritis Rheum 54: 282-291

Hosl K, Reinold H, Harvey RJ, Muller U, Narumiya S, Zeilhofer HU (2006) Spinal prostaglandin E receptors of the EP2 subtype and the glycine receptor alpha3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection. Pain 126: 46-53

Rösch S, Ramer R, Brune K, Hinz B (2006) R(+)-methanandamide and other cannabinoids modulate the expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in human non-pigmented ciliary epithelial cells. J Pharmacol Exp Ther 316:1219-1228

Zeilhofer HU, Brune K (2006) Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. Trends Pharmacol Sci 27: 467-74

3. Biochemische Pharmakologie

Zusammen mit PD A. Pahl widmete sich Prof. K. Brune der Evaluation möglicher neuer therapeutischer Optionen bei Asthma und COPD. Dazu wurden eine Reihe von in-vitro-Modellen entwickelt (vgl. Aktivitäten Doerenkamp-Stiftungslehrstuhl). A. Pahl ist mit einem Teil der Arbeiten Mitglied des SFB 643 Immunintervention (Pharmakologische Beeinflussung des Th1/Th2-Gleichgewichts). Die Arbeitsgruppe biochemische Pharmakologie hat sich in den vergangenen Jahren insbesondere mit der molekularen Analyse akuter und chronischer Entzündungen mit den Schwerpunkten Sepsis und Asthma/Allergie. Dabei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf dem Studium der Regulation der Signaltransduktion und Genexpression durch immunmodulatorische Substanzen. Ein Ziel der Untersuchungen war und ist, ob neben den bekannten Immunsuppressiva Cyclosporin A, FK-506 und Rapamycin neue Pharmaka identifiziert werden können, die über gleiche oder ähnliche Rezeptoren neue immunmodulatorische Eigenschaften aufweisen. Es gelang dabei, neue immunmodulatorische Arzneistoffe zu definieren und, in Zusammenarbeit mit der forschenden Arzneimittelindustrie, Prototypen neuer Arzneistoffe für die Asthmatherapie zu entwickeln. Arbeiten, die zeigen, dass in T-Zellen unterschiedliche Signalwege zur Induktion von Th1- und Th2-Zytokinen führen, ließ die Hypothese zu, dass Substanzen, die selektiv die Produktion von Th2-Zytokinen unterdrücken, zur Therapie Th2 dominierter Erkrankungen, wie z.B. Asthma, geeignet sind. In der Arbeitsgruppe wurde bereits eine solche neuartige niedermolekulare Substanz identifiziert. Die Identifikation der molekularen Details von Th2 selektiven Signalwegen soll zu neuen Zielstrukturen für die Entwicklung von anti-allergischen Substanzen führen. Weiterhin wird untersucht, ob das Therapiekonzept der spezifischen Unterdrückung von Th2-Zytokinen in pathologischen Situationen erfolgreich eingesetzt werden kann. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf dem Krankheitsbild der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer Krankheit die laut WHO in wenigen Jahren die dritthäufigste Todesursache weltweit sein wird. Zum Studium der Pathogenese der COPD sind in der Arbeitsgruppe zelluläre Testsysteme zur *in vitro* Modellierung der entzündlichen Prozesse bei der COPD entwickelt worden, z.B. die durch Zigarettenrauch stimulierten Genexpression in bronchialen Epithel- und Gefäßmuskelzellen. Diese *in vitro* erzielten Ergebnisse werden in einem Tiermodell der COPD weiter untersucht. Projektleiter: A. Pahl, A. Ammon, R. Puljic, L. Chialda, K. Schuh, S. Thiele, S. Hille

3. Biochemical Pharmacology

The group headed by PD A. Pahl and Prof. K. Brune is concerned with the molecular analysis of acute and chronic inflammation with the emphasis sepsis and asthma/allergy. A special emphasis is on the study of the regulation of signal transduction and gene expression by immunmodulatory compounds. Since two years I study gene expression in samples of clinical cohorts of asth-

ma and sepsis patients by means of genomic technologies. A goal of these investigations was whether beside the well-known immunsuppressives Cyclosporin A, FK-506 and Rapamycin new compounds can be identified, which exhibit immunomodulatory properties by using the same receptors. It succeeded to define new immunmodulatory compounds and to develop, in cooperation with the pharmaceutical industry, new lead structures for asthma therapy. Past work showed that in T-cells different signalling paths lead to the induction of Th1 and Th2 cytokines. These and other work led to the hypothesis that substances, which suppress selectively the production of Th2 cytokines, are suitable to the therapy of Th2 dominated diseases, e.g. asthma. A new low-molecular weight compound could be identified, which inhibited selectively Th2 cytokines. The identification of the molecular details of Th2 selective signalling pathways lead to new structures for the development of anti-allergic substances. Further it is examined whether the therapy concept of the specific suppression of Th2 cytokines can be successfully employed in pathological situations. A second focus of this group is the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD is predicted by the WHO to be the third leading cause of death by 2020. Cellular assays mimicking inflammatory processes have been developed to study the pathogenesis of COPD in vitro. Furthermore new in vivo models have been developed to study the pathogenesis of COPD in vivo as well. These models allow the evaluation of new drugs for COPD. Investigators: A. Pahl, A. Ammon, R. Puljic, L. Chialda, K. Schuh, S. Thiele, S. Hille

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Belvisi, Respiratory Pharmacology Group, Imperial College London.

Prof Shandra, Department of Normal Physiology, Odessa, Ukraine.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ullmann S, Hage T, Draheim R, Egerland U, Oelmüller U, Brune K and Pahl A (2004) RNA Based Drug Screening Using Automated RNA Purification and Real-time RT-PCR. J Biomol Screen 9: 95-102

Puljic R, Pahl A (2004) Smoke induced changes in epithelial cell gene expression: development of an in vitro model for COPD. ALTEX 21: 3-7

Pahl A, Szelenyi S, Brune K. (2006). Hypoxia induced chemokine expression in nasal epithelial cells: development of an in vitro model for chronic rhinosinusitis. ALTEX. 23: 59-63

Pahl A., Bauhofer A, Petzold U, Cnota PJ, Maus J, Brune K, Szelenyi S (2006). Synergistic effects of the anti-cholinergic R,R-glycopyrrolate with anti-inflammatory drugs. Biochem Pharm. 72: 1690-6

Veldman C, Pahl A, Beissert S, Hansen W, Buer J, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M. (2006) Inhibition of the transcription factor foxp3 converts desmoglein 3-specific type 1 regulatory T cells into th2-like cells. J Immunol. 176: 3215-22

4. Experimentelle Toxikologie

Systemische und organspezifische Entzündungen gehören zu den Hauptursachen schwerwiegender Erkrankungen. Im Rahmen der experimentellen Entzündungsforschung bearbeitet die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. rer. nat. Gisa Tiegs Fragestellungen zu immunologischen Mechanismen und molekularer Signalverarbeitung bei entzündlichen Leber- und Nierenerkrankungen. Ausgehend von TNFα- und TNFα-Rezeptorsignalen, die Apoptose einerseits, aber auch Zellproliferation, Leberregeneration sowie Expression von „Survival Faktoren" auslösen können, beschäftigt sich die Arbeitsgruppe derzeit mit der Identifizierung zytoprotektiver Proteine in der Leber mittels gene arrays. Diese werden mittels Gentransfer in die Leber eingebracht und sollen als Schutzfaktoren der Hepatozyten gegenüber der immunologischen Attacke dienen. Diese meist anti-apoptotisch wirksamen Proteine, zu denen auch die Hämoxygenase-1 (HO-1) gehört, können also eine Bedeutung für Organprotektion einerseits, aber auch für Tumorentstehung und Chemotherapieresistenz andererseits haben. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich auch die RNAi-Technologie für den Gene-knockdown *in vitro* und *in vivo* etabliert, mit deren Hilfe pro- und anti-apoptotische Proteine herabreguliert werden können. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt gilt den Mechanismen der Differenzierung adaptiver tolerogener T-Zellen (Tregs oder NKT-Zellen), die Immuntoleranz in der Leber auslösen können. Schließlich beschäftigt sich die Gruppe mit der Erforschung von Interaktion des Immunsystems mit dem Nervensystem bei experimenteller Hepatitis und Nephritis. Diese Projekte werden in Kooperation mit dem Anatomischen Institut I und der Medizinische Klinik IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Universität Erlangen-Nürnberg, bearbeitet. Aus der Kenntnis der immunologischen Mechanismen und deren wechselseitiger Beeinflussung durch Neuropeptide und Neurotransmitter erarbeitet die Gruppe neue Ansätze zur Immuntherapie. Die Arbeitsgruppe wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen von Einzelförderungen im Normalverfahren, den Sonderforschungsbereich 423 "Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen", das Graduiertenkolleg 592 "Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung & Deviation", sowie durch die Wilhelm Sander-Stiftung und die Johannes und Frieda Marohn-Stiftung gefördert. Projektleiter: Prof. G. Tiegs. Mitarbeiter: D. Abt, M. Biburger, S. Buerbank, A. Erhardt, I. Kröger, F. Haimerl, G. Sass, E. M. Vogel

4. Experimental Toxicology

The research focus of the „Experimental Toxicology" group of Gisa Tiegs, Prof., addresses immunological and molecular mechanisms of inflammatory liver and kidney injury. For this purpose they have developed experimental mouse models of immune-mediated liver injury which are inducible by the T-cell mitogenic lectin Concanavalin A (ConA) or by bacterial toxins. As in the case of human viral or autoimmune hepatitis, inflammatory liver injury in these models is mediated by T-cells. As a consequence of T-cell activation, the intrahepatic macrophages, i.e. the Kupffer cells, become activated and proinflammatory cytokines are produced. The most prominent mediators of liver injury are tumor necrosis factor (TNF) and interferon-γ (IFNγ). Four major aspects are currently investigated: 1) the role of adaptive regulatory T-cells (Tregs) and NKT cells for induction of immune tolerance in the liver; 2) the role of TNF receptors, their ligands (soluble TNF and transmembrane TNF) and TNF signal transduction leading to either apoptosis or expression of hepatoprotective proteins (e.g. heme oxygenase-1 which also bears

anti-inflammatory properties); 3) the role of heme oxygenase-1 and casein kinase II for tumor survival and resistance to chemotherapy; and 4) hepatic and renal innervation and functional consequences for disease activity in immune-mediated injury models (in cooperation with Winfried L. Neuhuber, MD, Institute of Anatomie I, and Roland Veelken, MD, Medical Clinic IV, University of Erlangen-Nuremberg) with the aim to identify new targets for pharmacological intervention in the peripheral nervous system resulting in immunosuppression. The group is supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft by research project grants, the Sonderforschungsbereich 423 "Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen", the Graduiertenkolleg 592 "Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung & Deviation", as well as by the Wilhelm Sander-Stiftung and by the intramural Johannes und Frieda Marohn-Stiftung. Principal investigator: Prof. G. Tiegs. Collaborators: D. Abt, M. Biburger, S. Buerbank, A. Erhardt, I. Kröger, F. Haimerl, G. Sass, E.M. Vogel

Internationale Kooperationen / International collaborations

George Kollias, Alexander Fleming Biomedical Sciences Research Center, Athen, Greece

Nico Van Rooijen, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Miguel Soares, Instituto Gulbenkia de Ciência, Oeiras, Portugal

Yaron Ilan, Department of Medicine, Hadassah University Hospital, Ein-Karem, Jerusalem, Israel

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bang R, Biburger M, Neuhuber WL, Tiegs G (2004) Neurokinin-1 receptor antagonists protect mice from CD95-and TNF-mediated apoptotic liver damage. J Pharmacol Exp Ther 308: 1174-1180

Mühlen KA, Schümann J, Wittke F, Stenger S, van Kaer L, Tiegs G (2004) NK cells but not NKT cells are involved in Pseudomonas aeruginosa exotoxin A-induced hepatotoxicity in mice. J Immunol 172: 3034-3041

Sass G, Seyfried S, Soares MCP, Yamashita K, Kaczmarek E, Neuhuber WL, Tiegs G (2004) Cooperative signaling of the heme oxygenase products biliverdin and CO protects mice from immune-mediated liver damage. Hepatology 40: 1128-1135

Biburger M, Tiegs G (2005) a-Galactosylceramide-induced liver injury in mice is mediated by TNF-a but independent of Kupffer cells. J Immunol 175: 1540-1550

Blumenthal SB, Kiemer AK, Tiegs G, Seyfried S, Holtje M, Brandt B, Holtje HD, Zahler S, Vollmar AM (2005) Metalloporphyrins inactivate caspase-3 and -8. FASEB J 19: 1272-1279

Kresse M, Latta M, Künstle G, Riehle HM, van Rooijen N, Hentze H, Tiegs G, Biburger M, Lucas R, Wendel A (2005) Kupffer cell-expressed membrane-bound TNF mediates melphalan hepatotoxicity via activation of both TNF receptors. J Immunol 175: 4076-4083

Sass G, Shembade ND, Tiegs G (2005) Tumour necrosis factor a (TNF)-TNF-receptor-1-inducible cytoprotective proteins in the mouse liver: relevance of suppressors of cytokine signalling. Biochem J 385: 537-544

Wajant H, Assohou-Luty C, Gerspach J, Siegmund D, Müller N, Huard B, Tiegs G, Pfizemmaier K (2006) A CD40-CD95L fusion ptotein interferes with CD40L-induced pro-survival signaling and allows membrane CD40L-resricted activation of CD 95. J Mol Med 84: 785-797

5. Funktionelle Bildgebung

Als grundlegend für die Erlanger Initiativen zur Kleintierbildgebung erwiesen sich die laufenden Arbeiten am Tier-MRT-Gerät. Unter der Leitung von K. Brune und A. Hess konnten Mitarbeiter dieses und anderer Institute die strukturelle, räumliche und zeitliche Auflösung der funktionellen Bildgebung (MRT) deutlich verbessern. Zahlreiche Arbeiten belegen den Erfolg dieser Arbeitsgruppe. Zusammen mit dem T. Eschenhagen (jetzt Hamburg) gelang es, in Nat Medicine zu publizieren. Details der Arbeit dieser Gruppe finden sich im Forschungsbericht des Stiftungslehrstuhls. Projektleiter: K. Brune, L. Budinsky, A. Hess, M. Sergejeva.

5. Functional Imaging

The ongoing work with the animal MRI scanner proved to be a fundamental basis for the Erlanger small animal imaging initiatives. Under the guidance of Prof. K. Brune and PD A. Hess co-workers of the I. f. Pharmacology and other institutions aimed at improving the structural, spatial and temporal resolution of the (functional) MR-imaging. Numerous publications prove the success of this working group as exemplified by a publication in Nat. Medicine in cooperation with T. Eschenhagen (now Hamburg). Details of the work of this group are given in the report of the Doerencamp professorship. Investigators: K. Brune, L. Budinsky, A. Hess, M. Sergejeva.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. J. Bjaalie, INCF, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Prof. Dr. H. Zeilhofer, Institut f. Pharmazeut. Wissenschaften, Zürich

Prof. Dr. J. Horikawa, Toyohashi University of Technology, Japan

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Mohr J., Hess A, Scholz M, Obermayer K (2004) A method for the automatic segmentation of autoradiographic image stacks and spatial normalization of functional cortical activity patterns. J Neurosci Methods 134: 45-58

Baumjohann D, Hess A, Budinsky L, Brune K, Schuler G, Lutz MB (2006) In vivo magnetic resonance imaging of dendritic cell migration into the draining lymph nodes of mice. Eur J Immunol 36: 2544-55

Budinger E, Heil P, Hess A, Scheich H (2006) Multisensory processing via early cortical stages: connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. Neuroscience 143: 1065-83

Kneser U, Polykandriotis E, Ohnolz J, Heidner K, Grabinger L, Euler S, Amann KU, Hess A, Brune K, Greil P, Sturzl M, Horch RE (2006) Engineering of vascularized transplantable bone tissues: induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop. Tissue Eng 12: 1721-31

Polykandriotis E, Horch RE, Arkudas A, Labanaris A, Brune K, Greil P, Bach AD, Kopp J, Hess A, Kneser U (2006) Intrinsic versus extrinsic vascularization in tissue engineering. Tissue Eng 585: 311-26

Zimmermann WH, Melnychenko I, Wasmeier G, Didie M, Naito H, Nixdorff U, Hess A, Budinsky L, Brune K, Michaelis B, Dhein S, Schwoerer A, Ehmke H, Eschenhagen T (2006) Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. Nat Med, 2006. 12: 452-8

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 412.447 € 2005: 346.312 € 2006: 480.687 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 264.151 € 2005: 264.474 € 2006: 462.212 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Hanns Ulrich Zeilhofer, Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Switzerland (01.09.2005)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Gabriele Sass: Charakterisierung TNFa-induzierbarer cytoprotektiver Proteine bei experimenteller Immunhepatitis (Dezember 2005)

Dr. Seifollah Ahmadi: Elektrophysiologische Untersuchungen zur Bedeutung der spinalen glycinergen Neurotransmission für die Nociception (Dezember 2005)

Dissertationen / Doctorate theses

Chevts, Julia Dr. med: Bioverfügbarkeit von Diclofenac-Kalium in niedriger Dosierung bei gesunden Probanden (2004)

Lippross, Sebastian Dr. med.: Elektrophysiologische Untersuchungen zum zellulären Wirkmechanismus der Prostaglandin-vermittelten Schmerzsensibilisierung im Hinterhorn des Rückenmarks der Ratte (2004)

Lauterbach, Andreas Dr. med.: Untersuchungen zur Modulation der spinalen Nociception durch das Neuropeptid Nocistatin (2004)

Mühlen, Katrin Dr. rer. nat: Role of NK and NKT cells in *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A-induced liver injury in mice (2004)

Schmitt, Christopher Dr. med.: Polymorphismen im TLR4-Gen: Genotypisierungsmethoden und Auswirkungen auf den Phänotyp humaner Monozyten (2004)

Noula Dattu Shembade, Dr. rer. nat.: Identification of Silencer of Cytokine Signaling (SOCS)-1 and A20 as Tumor Nekrosis Factor-α inducible cytoprotective proteins in the mouse liver (2005)

Ramer, Robert Dr. rer. nat.: Untersuchungen zum Mechanismus und zur funktionellen Konsequenz der R(+)-Methanandamid-induzierten Cyclooxigenase-2-Expression in humanen Neurogliomazellen (2005)

Seyfried, Stefan Dr: rer. nat.: Anti-inflammatory and anti-viral effects of inducible heme oxygenase-1 in the mouse liver (2005)

Chialda, Ligia-Emilia Dr. med.: Mitogen-aktivierte Protein Kinasen sind neue therapeutische Angriffspunkte für die antientzündliche Therapie des Asthma bronchiale (2006)

Rösch, SusanneDr. rer. nat.: Untersuchungen zum Wirkmechanismus ausgewählter antiglaukomatöser Substanzen am Modell humaner nicht-pigmentierter Ziliarepithelzellen (2006)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Depner Ulrike
1. Förderpreis für Schmerzforschung, Grundlagenforschung: Der a3-Glycinrezeptor – ein essentielles Schlüsselelement der Prostaglandin E2 vermittelten entzündlichen Schmerzsensibilisierung (2004)

S. Rösch, R. Ramer, K. Brune, B. Hinz
Schmiedeberg-Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie: Antiglaucomatous agents induce the expression of matrix metalloproteinases in human non-pigmented ciliary epithelial cell (2004)

S. Rösch, R. Ramer, E.R. Tamm, K. Brune
PHOENIX-Pharmazie-Wissenschaftspreis (Fachgebiet Pharmakologie) für innovativ-qualitativ hervorragende wissenschaftliche Arbeiten: Latanoprost induces matrix metalloproteinase-1 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism (2006)

A. Hess, M. Sergejeva, K. Brune, L. Budinsk
ESMRMB Poster Certificate of Merit Award: fMRI of analgesic effects: BOLD imaging in a rat pain model.

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
Chair of Clinical Pharmacology and Toxicology

Fahrstr. 17, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22198
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22773
http://www.pharmakologie.uni-erlangen.de/
E-Mail: gregor@pharmakologie.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Frau Edith Gregor
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22198
E-Mail: gregor@pharmakologie.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Fromm, Martin F. *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. med.	fromm@pharmakologie.med.uni-erlangen.de	-22198, -22772
Böcker, Ronald	Prof. Dr. rer. nat	boecker@pharmakologie.med.uni-erlangen.de	-22258
König, Jörg	PD Dr. rer. nat.	joerg.koenig@pharmakologie.med.uni-erlangen.de	-22077

Forschungsschwerpunkte

- Individualisierte Arzneimitteltherapie
- Intestinale und hepatische Arzneimitteltransportproteine
- Kardiovaskuläre Pharmakologie

Research Focus

- Personalized Medicine
- Intestinal and Hepatic Drug Transporters
- Pharmacology of the Heart

1. Individualisierte Arzneimitteltherapie

Selbst bei bestimmungsgemäßer Verwendung von Arzneimitteln beobachtet man bei einem Teil der Patienten überhaupt keinen erwünschten Therapieeffekt, während man bei einem anderen Teil unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Diese Variabilität in der Arzneimittelwirkung kann genetisch, aber auch durch Umweltfaktoren (z.B. Nahrung, Begleitmedikation) bedingt sein. Ziel unserer Arbeitsgruppe (Dr. I. Bachmakov, Dr. F. Mörl, Dr. H. Gläser, PD Dr. J. König , Prof. Dr. M.F. Fromm) ist es, die Ursachen der interindividuellen Unterschiede in der Arzneimittelwirkung besser zu verstehen und damit einen Beitrag zur weiteren Optimierung der Arzneimitteltherapie zu leisten.
Viele Arzneimittel werden im Körper durch verschiedene Transporterproteine (z.B. P-Glykoprotein) durch Zellmembranen transportiert. Daneben spielt der Stoffwechsel eine wichtige Rolle für die Pharmakokinetik und Wirkung von Arzneimitteln. Im besonderen lieferten unsere *in vitro*- und *in vivo*-Arbeiten neue Erkenntnisse in den folgenden drei Forschungsgebieten: (1) Bedeutung des Arzneimittelstoffwechsels in der Dünndarmmukosa, (2) Charakterisierung von Arzneimitteln als Substrate und Inhibitoren von Transportern (z.B. P-Glykoprotein, OATP), sowie (3) Einfluss des Genotyps auf die Expression und Funktion von Arzneimitteltransportern.

1. Personalized Medicine

In spite of the correct use of drugs, a significant proportion of the patients has no adequate drug effect or suffers from drug toxicity. This variability in drug effects can be due to genetic or environmental (e.g. nutrition, co-medication) factors. The goal of our group (Dr. I. Bachmakov, Dr. F. Mörl, Dr. H. Gläser, PD Dr. J. König , Prof. Dr. M.F. Fromm) is to help to get a better understanding of the causes for interindividual differences in drug effects and to further optimize drug treatment.
It is now well established that many drugs are translocated through cell membranes via different transporter proteins. In addition to drug transport, metabolism is also an important determinant of drug disposition and effects. In particular, we generated new data with our *in vitro*- and *in vivo*-studies in the following topics: (1) Importance of drug metabolism in the intestine, (2) Characterization of drugs as substrates and inhibitors of transporters (e.g. P-glycoprotein, OATP) and (3) Impact of genotype on the expression and function of drug transporters.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dilger K, Schwab M, Fromm MF (2004) Identification of budesonide and prednisone as substrates of the intestinal drug efflux pump P-glycoprotein. Inflamm Bowel Dis 10: 578-583

Eichelbaum M, Fromm MF, Schwab M (2004) Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. Ther Drug Monit 26: 180-185

Fromm MF (2004) Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci 25: 423-429

Glaeser H, Drescher S, Hofmann U, Heinkele G, Somogyi AA, Dent J, Eichelbaum M, Fromm MF (2004) Impact of concentration and rate of intraluminal drug delivery on absorption and gut wall metabolism of verapamil in humans. Clin Pharmacol Ther, 76: 230-238

Hitzl M, Schaeffeler E, Hocher B, Slowinski T, Halle H, Eichelbaum M, Kaufmann P, Fritz P, Fromm MF, Schwab M (2004) Variable expression of P-glycoprotein in human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). Pharmacogenetics 14: 309-318

Kivistö KT, Niemi M, Fromm MF (2004) Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. Fundam Clin Pharmacol 18: 621-626

Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, Schwab M, Eichelbaum M, Strandberg T (2004) Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenetics 14: 523-525

Kivistö KT, Zukunft J, Hofmann U, Niemi M, Rekersbrink S, Schneider S, Luippold G, Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF (2004) Characterization of cerivastatin as a P-glycoprotein substrate: Studies in P-glycoprotein-expressing cell monolayers and mdr1a/b knock-out mice. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 370: 124-130

Lang T, Hitzl M, Burk O, Mornhinweg E, Keil A, Kerb R, Klein K, Zanger UM, Eichelbaum M, Fromm MF (2004) Genetic polymorphisms in the multidrug resistance protein 3 (ABCC3, MRP3) gene and relationship to its mRNA and protein expression in human liver. Pharmacogenetics 14: 155-164

von Richter O, Burk O, Fromm MF, Thon KP, Eichelbaum M, Kivistö KT (2004) Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens. Clin Pharmacol Ther 75: 172-183

Werner D, Wuttke H, Fromm MF, Schaefer S, Eschenhagen T, Brune K, Daniel WG, Werner U (2004) Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. Am J Cardiol 94: 1319-1321

Bachmakov I, Rekersbrink S, Hofmann U, Eichelbaum M, Fromm MF (2005) Characterisation of (R/S)-propafenone and its metabolites as substrates and inhibitors of P-glycoprotein. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 371: 195-201

Burk O, Arnold KA, Nussler AK, Schaeffeler E, Efimova E, Avery BA, Avery MA, Fromm MF, Eichelbaum M. (2005) Antimalarial artemisinin drugs induce CYP and MDR1 expression by activation of xenosensors pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. Mol Pharmacol 67: 1954-1965

Cheremina O, Bachmakov I, Brune K, Fromm MF, Hinz B (2005) Simultaneous determination of oxycodone and its major metabolite, noroxycodone, in human plasma by high-performance liquid chromatography.Biomed Chromatogr 19: 777-782

Fromm MF, Schmidt BMW, Pahl A, Jacobi J, Schmieder RE (2005) CYP3A5 genotype is associated with elevated blood pressure. Pharmacogenet Genomics 15: 737-741

Glaeser H, Drescher S, Eichelbaum M, Fromm MF (2005) Influence of rifampicin on the expression and function of human intestinal cytochrome P450 enzymes. Br J Clin Pharmacol 59: 199-206

Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, Fromm MF, Schwab M, Lang F, Eichelbaum M, Strandberg T (2005) CYP3A5 genotype is associated with diagnosis of hypertension in elderly patients: data from the DEBATE study. Am J Pharmacogenomics 5: 191-195

Lamprecht C, Werner U, Werner D, Schaefer S, Renner B, Fromm M, Brune K. (2005) Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on heart rate in healthy young men. Am J Cardiol 95: 1531-1532

Schwarz UI, Seemann D, Oertel R, Miehlke St, Kuhlisch E, Fromm MF, Kim RB, Bailey DG, Kirch W (2005) Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. Clin Pharmacol Ther 77: 291-301

Bachmakov I, Werner U, Endress B, Auge D, Fromm MF (2006) Characterization of ß-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. Fundam Clin Pharmacol 20: 273-282

Becquemont L, Glaeser H, Drescher S, Hitzl M, Simon N, Murdter TE, Heinkele G, Hofmann U, Schaefer Ch, Burk O, Verstuyft C, Eichelbaum M, Fromm MF (2006) Effects of ursodeoxycholic acid on P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4-dependent pharmacokinetics in humans. Clin Pharmacol Ther 79: 449-460

Thuerauf N, Fromm MF (2006) The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 281-286

Werner U, Lamprecht C, Werner D, Schäfer S, Wuttke H, Hinz B, Fromm MF, Brune K (2006) Valdecoxib does not interfere with the CYP2D6 substrate metoprolol. Int J Clin Pharmacol Ther 44: 397-400

2. Intestinale und hepatische Arzneimitteltransportproteine

Transportproteine in Zellmembranen sind eine Voraussetzung für die Aufnahme, die gezielte Verteilung und die gerichtete Exkretion von Arzneimitteln. Prinzipiell können zwei große Gruppen von Transportproteinen unterschieden werden. Zum einen Aufnahmetransporter, welche Substanzen aus der Umgebung in Zellen transportieren. Hierbei liegt der Fokus unserer Forschungen vor allem auf der funktionellen Charakterisierung von Mitgliedern der humanen OATP-Familie (OATP = Organic Anion Transporting Polypeptides), welche die Aufnahme organischer Anionen in Zellen vermitteln. Den Aufnahmetransportern gegenüber stehen die Exportpumpen, welche unter Energieverbrauch Substanzen aus Zellen exportieren (ABC-Transporter). Hierbei werden vor allem Mitglieder der MRP-Familie und das P-Glykoprotein analysiert. Ein Schwerpunkt unserer Forschung (PD Dr. J. König, Dr. H. Gläser, S. Eberl, A. Seithel, U. Gradhand, Prof. Dr. M.F. Fromm) liegt auf der Identifizierung und Charakterisierung von Transportproteinen, die in Enterozyten des Dünndarms und in der Leber für die Aufnahme und den Export von Arzneimitteln verantwortlich sind. In einer ersten Untersuchung zur Expression von Transportproteinen im Dünndarm zeigte sich die höchste mRNA-Expression für *OATP4A1* gefolgt von *OATP2B1*, *OATP3A1* und *OATP1A2*. Bezüglich der Lokalisation von OATP2B1 konnte die bereits beschriebene Expression im apikalen Bürstensaum der Enterozyten bestätigt werden. In Zusammenarbeit mit Prof. Richard B. Kim (Lawson Health Center, London Ontario, Canada) gelang für OATP1A2 auch der Expressionsnachweis in der apikalen Membran der Enterozyten. Somit war es möglich, den Einfluss von Grapefruitsaft auf die Pharmakokinetik von Fexofenadin (Telfast®) zu erklären. Bei gleichzeitiger Einnahme von Fexofenadin und Grapefruitsaft wurde eine deutliche Abnahme der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) beobachtet, welche zum großen Anteil durch die Hemmung von OATP1A2 durch Grapefruit bedingt ist (Glaeser et al.). Im Weiteren wurde für OATP4A1 im Gegensatz zu OATP1A2 und OATP2B1 die basolaterale Expression in humanen Enterozyten nachgewiesen. Die aktuellen Forschungen konzentrieren sich nun auf die Identifizierung von endogenen und xenobiotischen Substraten für OATP4A1. Dafür werden HEK293 Zellen verwendet, welche stabil OATP4A1 überexprimieren. Für diese Zellen wurde die Expression von OATP4A1 auf mRNA- und Proteinebene sowie die Lokalisation durch Immunfluoreszenzanalysen nachgewiesen.
Untersuchungen zur Regulation und zum Transport von Arzneimitteln standen im Mittelpunkt der Analysen hepatischer Transportproteine. Mit Hilfe von Reportergenanalysen wurde der Einfluss des Polymorphismus -211C>T in der 5´-regulatorischen Region der Exportpumpe MRP3 (ABCC3) untersucht (Gradhand et al.). Das MRP3 Protein transportiert vor allem endogene Glukuronid-Konjugate und konjugierte Arzneimittelmetabolite. Verschiedene *in vivo* Untersuchungen ließen vermuten, dass der -211C>T Polymorphismus einen Einfluss auf die mRNA-Expression des MRP3 Proteins hat. Unsere Reportergenanalysen konnten jedoch keinen Einfluss dieser Sequenzvariation auf die Expression der *MRP3* mRNA belegen. Auch auf den in unmittelbarer Nähe bindenden, transkriptionsaktivierenden Effekt des Transkriptionsfaktors FTF hatte diese Sequenzvariation keinen Einfluss (Gradhand et al.). Expressionsanalysen des ebenfalls in der Leber exprimierten MRP-Familienmitglieds MRP4 (ABCC4) zeigten, dass diese Exportpumpe unter cholestatischen Bedingungen signifikant hochreguliert wird. Sie belegen somit die mögliche Rolle dieses Transporters beim Schutz des Hepatozyten unter den pathologischen Bedingungen einer Cholestase, indem es Gallensäuren über die basolaterale Membran ins Blut transportiert.
Die Rolle der Aufnahmetransporter für den Arzneimitteltransport findet in letzter Zeit starker Beachtung und dementsprechend werden auch immer mehr Arzneimittel als Transportsubstarte für OATP-Familienmitglieder identifiziert (König et al.). Aufgrund ihrer Transportfunktion für Arzneimittel sind Aufnahmetransporter auch ein weiteres, molekulares Target für Arzneimittelinteraktionen und können somit an Arzneimittelnebenwirkungen beteiligt sein. Mit Hilfe von Aufnahmeexperimenten wurde der Einfluss verschiedener Makrolide auf den Transport von organischen Anionen und von Pravastatin, vermittelt durch die hepatozyten-spezifischen OATP-Familienmitglieder OATP1B1 und OATP1B3 untersucht (Seithel et al.). Diese Daten belegen, dass Makrolide in der Lage sind, konzentrationsabhängig den OATP-vermittelten Transport zu inhibieren und somit, dass auch Aufnahmetransporter an Arzneimittelinteraktionen beteiligt sein können. Weiterführende *in vitro* Analysen mit Hilfe einfachtransfizierter und mehrfachtransfizierter Zellmodelle (Kopplow et al.) sollen die Rolle von Aufnahmetransportern und Exportpumpen und deren Zusammenspiel beim Arzneimitteltransport und bei möglichen Arzneimittelinteraktionen im Detail aufklären.

2. Intestinal and hepatic drug transporters

Characterization of transport proteins involved in the uptake of drugs into the body, in the distribution into different organs and in the elimination of drugs or drug metabolites from the organism is increasingly regarded as an important step during drug development. Transport proteins can be arranged into two major groups: Uptake transporters mediating the uptake of substances into cells and ATP-driven export pumps (ABC transporters) mediating the energy dependent secretion of substances out of cells. Within the focus of our research are members of the OATP family of uptake transporters and members of the MRP family and the drug transporter P-glycoprotein as members of the ATP transporter superfamily. Key aspects of our work are the molecular identification and characterization of transport proteins, mediating the uptake of drugs into enterocytes of the small intestine and drug transporting proteins expressed in human hepatocytes.
To gain more inside into transporters expressed in enterocytes a semiquantitative Real-Time PCR was conducted and showed the highest expression for OATP4A1 followed by OATP2B1,

OATP3A1, and OATP1A2 when normalized to the enterocyte-specific expressed villin mRNA. In addition, our studies also confirmed the localization of OATP2B1 in the apical membrane of human enterocytes. In cooperation with Prof. Richard B. Kim (Lawson Health Center, London Ontario, Canada) it was possible to detect the localization of the OATP1A2 protein in the apical membrane of enterocytes. Thereby we were able to explain the impact of grapefruit juice on the pharmacokinetic of orally administered fexofenadine (Telfast®). The simultaneous administration of fexofenadine and grapefruit juice leads to a profound decrease of the plasma AUC (area under the curve) of fexofenadine. The inhibition of intestinal OATP1A2 by grapefruit juice is in part responsible for the change in the pharmacokinetics of fexofenadine (Glaeser et al.) Moreover, in contrast to OATP1A2 and OATP2B1, OATP4A1 was detected in the basolateral membrane of enterocytes. In our recent studies we try to identify endogenous and exogenous substrates for OATP4A1 using a stable overexpressing OATP4A1-HEK293 cell line. The mRNAexpression, protein expression and membrane localization of OATP4A1 in this cell line were characterized using semiquantitative Real-Time PCR, immunoblot analysis and immunofluorescence analysis.

In the analysis of drug transporters expressed in human hepatocytes we focused on the transcriptional regulation of the basolaterally localized export pumps MRP3 (ABCC3) and MRP4 (ABCC4) and on drug transport and drug induced transport inhibition of OATP proteins. Using reporter gene analyses the influence of the frequent polymorphism -211C>T, located in the promoter region of the *MRP3* gene was analyzed. In humans the hepatic expression of the *MRP3* gene seems to be influenced by this polymorphism. Interestingly, our in vitro studies did not reveal any influence of the -211C>T polymorphism on the reporter gene activity (Gradhand). Furthermore, the transcription factor FTF (Fetoprotein Transcription Factor) binding to elements near the -211 polymorphism increased promoter activity but independently of the -211 SNP. The expression of the MRP4 protein was analyzed in cholestatic and non-cholestatic human liver samples. These studies demonstrated that in cholestatic patients both the *MRP4* mRNA and protein expression were significantly up-regulated compared to non-cholestatic liver samples. This further supports a role of MRP4 in adaptive processes to cholestasis.

Drug transport and drug induced transport inhibition has been analyzed using stably transfected cells expressing OATP1B1 and OATP1B3 the major human hepatic uptake transporters of the OATP family (König et al.). One study demonstrated that macrolides, known to cause severe drug interactions due to the inhibition of metabolizing enzymes, are also inhibitors of OATP1B1- and OATP1B3 mediated transport. In this study we used the anion bromosulfophthalein and the HMG-CoA-reductase inhibitor pravastatin as substrates. These results demonstrated that alterations of uptake transporter function by certain drugs have to be considered as a potential additional mechanism underlying drug-drug interactions. Further studies are necessary to gain more inside into the potential role of drug transporting proteins in drug-induced transport inhibition and resulting drug side effects. Therefore, several cells systems have been established recombinantly expressing transport proteins. Of special interest for the analysis of vectorial transport processes during the hepatobiliary elimination of drugs are multi-transfected cell lines (Kopplow et al.). These cell lines will be useful in the future to analyze uptake and export of drugs in one defined cell system.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, Kyrklund C, Backman JT, Kerb R, Schwab M, Neuvonen PJ, Eichelbaum M, Kivistö KT (2004) High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLC01B1). Pharmacogenetics 14: 429-440

Kopplow K, Letschert K, König J, Walter B, Keppler D (2005) Human hepatobiliary transport of organic anions analyzed by quadruple-transfected cells. Mol Pharmacol 68: 1031-1038

König J, Seithel A, Gradhand U, Fromm MF (2006) Pharmacogenomics of human OATP transporters. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 372: 432-443

Niemi M, Kivistö KT, Diczfalusy U, Bodin K, Bertilsson L, Fromm MF, Eichelbaum M (2006) Effect of SLCO1B1 polymorphism on induction of CYP3A4 by rifampicin. Pharmacogenet Genomics 16: 565-568

Seithel A, Karlsson J, Hilgendorf C, Björquist A, Ungell A-L (2006) Variability in mRNA expression of ABC- and SLC-transporters in human intestinal cells: Comparison between human segments and Caco-2 cells. Eur J Pharm Sci 28: 291-299

3. Kardiovaskuläre Pharmakologie

Funktionalisierte Carbon-Nanoröhren als Vehikel zur Einschleusung bioaktiver Moleküle in Zellen

Mit der Entdeckung der sog. RNA-Interferenz gelang es die Applikation von „small interfering RNA" (siRNA) als gentherapeutische Möglichkeit, krankmachende Gene auszuschalten, in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Die lipophile Natur der Zellmembranen behindert allerdings die Aufnahme von siRNA in die Zelle und macht die Transfektion zu einem Schlüsselproblem in der Gentherapie. Unsere Arbeitsgruppe (R. Krajcik, Dr. O. Zolk) untersuchte, ob chemisch modifizierte Kohlenstoff-Nanoröhren (CNTs) als Vehikel zur Einschleusung von siRNA in Herzmuskelzellen geeignet sind, indem die folgenden Fragestellungen bearbeitet wurden: (1) Erarbeitung geeigneter Methoden der chemischen Funktionalisierung der CNTs, (2) Visualisierung der CNTs zur Kontrolle ihrer intrazellulären Aufnahme mittels konfokaler und elektronenmikroskopischer Untersuchungen, (3) Bestimmung der Bindungskapazität der modifizierten CNTs für siRNA, (4) Effektivität der siRNA-induzierten Expressionsminderung des Zielgens und (5) Untersuchung der zytotoxischen Wirkung der funktionalisierten CNTs. Unsere Ergebnisse belegen, dass funktionalisierte CNTs - bei ausgezeichneter Biokompatibilität - geeignet sind, um siRNA effektiv in Herzmuskelzellen einzuschleusen, was eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung in der Gentherapie darstellt.

Expression und Funktion von ABC-Transportern im Herzen

Sog. ATP-binding cassette- (ABC-) Transporter sind an dem energieabhängigen Transport von Molekülen durch Zellmembranen beteiligt. Ihre wichtigste Funktion besteht darin, im Sinne eines Schutzmechanismus die Aufnahme von Fremdstoffen

(einschließlich Arzneistoffe) in die Zelle zu limitieren. Außerdem regulieren sie Ionenströme durch die Zellmembran. Ziel unserer (B. Paulus, Dr. O. Zolk, Prof. Dr. M.F. Fromm) Arbeit war die systematische Untersuchung der Expression aller bisher bekannten 48 ABC-Transporter im menschlichen Herzen. Die Untersuchung von Gewebeproben von Patienten mit einer hochgradigen Herzinsuffizienz im Vergleich zu gesunden Herzen erlaubte die Identifizierung von solchen Transportern, die in den kranken Herzen verändert exprimiert werden. Die mRNA von SUR1 (sog. pankreasspezifische Untereinheit der K_{ATP}-Kanäle) war im insuffizienten Myokard signifikant vermehrt (4-fach), während die Isoform SUR2A im insuffizienten Myokard unverändert exprimiert war. Weiter fand sich eine signifikante Hochregulation des Xenobiotika-Transporters ABCG2 im insuffizienten Myokard (3,6-fach). In Übereinstimmung mit Daten von Tiermodellen der Herzinsuffizienz war die mRNA-Expression des Chlorid-Kanals CFTR auch bei der menschlichen Herzinsuffizienz signifikant reduziert (3,5-fach). Die veränderte Chlorid-Leitfähigkeit durch Abnahme der CFTR-Kanäle oder eine veränderte Zusammensetzung der K_{ATP}-Kanäle im insuffizienten Myokard könnte mit einem erhöhten Arrhythmie-Risiko einhergehen. Die Untersuchung des Einflusses der im Herzen exprimierten Xenobiotika-Transporter auf die kardiale Verfügbarkeit von Arzneistoffen ist ein Schwerpunkt unserer weiteren Arbeit.

3. Pharmacology of the heart

Functionalized carbon nanotubes as carriers of bioactive molecules

With the discovery of so called RNA interference, applications of small interfering RNA (siRNA) in gene therapy, i.e. knock down of genes that are pathogenic to the host organism, obviously become possible. The lipophilic nature of the cell membranes, however, restricts the direct intracellular delivery of siRNA and makes intracellular transport to one of the still unresolved key problems. We (R. Krajcik, Dr. O. Zolk) investigated whether chemically modified single walled carbon nanotubes (CNTs) might be used as a vehicle for siRNA by addressing several questions: (1) Purification/functionalization of single walled CNTs, which was confirmed by Raman spectroscopy and atomic force microscopy. (2) Visualization of CNTs within the cell by confocal microscopy using fluorescently labeled CNTs and by transmission electron microscopy using CNTs labelled with gold nano-particles. (3) Assessment of the binding capacity of modified CNTs for siRNA. (4) Exploration of the gene silencing capabilities of different siRNAs, which were transported into cells by functionalized CNTs. (5) Investigation of the cellular toxicity of CNTs. The results of our in vitro studies in isolated cardiomyocytes suggest that functionalized single walled CNTs might be used as a vehicle for siRNA, which meets basic requirements for a wide use in gene therapy, such as efficient transport of siRNA into cells, the liberation of siRNA from the nano-carrier for efficient gene silencing, and a sufficient biocompatibility.

Expression and function of ABC transporters in the heart

ATP-binding cassette (ABC) transporters are involved in energy-dependent transport of substrates across biological membranes. Their major function is to limit the entry of xenobiotics/drugs into tissues, or to regulate ion currents. While expression and function have been extensively investigated in liver, intestine or kidney, little information exists for the heart. We (B. Paulus, Dr. O. Zolk, Prof. Dr. M.F. Fromm) investigated the gene expression of all 48 human ABC transporters by real-time PCR in human left ventricular tissue specimens from non-failing and failing hearts (NYHA III-IV). Protein expression was analyzed by Western blots and immunohistochemistry. This approach allowed us to identify ABC transporters regulated during heart failure: mRNA levels of ABCA6 and ABCA8-10 (clustered on 17q24), ABCC8 (=SUR1, constituent of K_{ATP} potassium channels), and ABCG2 (=BCRP, xenobiotic transporter) were significantly augmented (up to 4-fold) in failing hearts compared to non-failing controls, whereas mRNA expression of ABCC5 (export pump for cyclic nucleotides) and ABCC7 (=CFTR chloride channel) was significantly decreased. The loss of CFTR channels or changed SUR isoform expression in heart failure possibly impairs channel conductance and increases the risk of cardiac arrhythmias. Furthermore, altered expression of ABC proteins which function as xenobiotic transporters might affect drug delivery into the heart, which is the focus of our current research.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Zolk O, Münzel F, Eschenhagen T (2004) Effects of Chronic Endothelin-1 Stimulation on Cardiac Myocyte Contractile Function. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286: H1248-1257

Münzel F, Mühlhäuser U, Zimmermann WH, Didie M, Schneiderbanger K, Schubert P, Engmann S, Eschenhagen T, Zolk O (2005) Endothelin-1 and isoprenaline co-stimulation causes contractile failure which is partially reversed by MEK inhibition. Cardiovasc Res 68: 464-474

Sarikas A, Carrier L, Schenke C, Doll D, Flavigny J, Lindenberg KS, Eschenhagen T, Zolk O (2005) Impairment of the ubiquitin-proteasome system by truncated cardiac myosin binding protein C mutants. Cardiovasc Res 66: 33-34

Zolk O, Engmann S, Münzel F, Krajcik R (2005) Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab 288: E1214-1221

Solbach TF, König J, Fromm MF, Zolk O (2006) ATP-binding cassette transporters in the heart. Trends Cardiovasc Med 16: 7-15

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 117.044 € 2005: 158.372 € 2006: 282.859 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 23.606 € 2006: 60.320 €

Dissertationen / Doctorate theses

Haas, P. (Dr. rer. nat): Charakterisierung des ·1-adrenergen positiv inotropen Effekts im menschlichen Herzen (2004)

Heide, R. (Dr. med.): Auswirkungen des CYP2D6-Genpolymorphismus auf die Metoprolol-Arzneistoffkonzentration und den metabolischen Quotienten bei Dauertherapie (2004)

Mühlhäuser, U. (Dr. rer. nat.): Einfluss von HMG-CoA Reduktase Inhibitoren auf die kontraktile Funktion und die beta-adrenerge Signalkaskade von Kardiomyozyten (2004)

Wiechert, S. (Dr. rer. nat): Adenoviraler Gentransfer in Herzen neonataler Ratten – ein neues Assaysystem zur Targetvalidierung (2004)

Bachmakov, I. (Dr. med.): Propafenon und seine Metabolite als Substrate und Inhibitoren von P-Glykoprotein (2005)

Sarikas, A. (Dr. med.): Untersuchung molekularer Pathomechanismen der hypertrophischen Kardiomyopathie infolge C-terminal trunkierter Mutanten des kardialen Myosinbindungsprotein C (MyBP-C) (2006)

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

Prof. Dr. M. F. Fromm
Stellvertretendes Mitglied im Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht des Bundesministeriums für Gesundheit
Stellvertretender Vorsitzender der Gesellschaft für Klinische Pharmakologie in der DGPT (Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie)
Editor, Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (seit 2005)
Editorial Board, International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics
Editorial Board, Clinical Pharmacology and Therapeutics (seit 2005)

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Triple-Quadrupol-Massenspektrometer API 4000 (2006)

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
Doerenkamp-Chair of Innovations in Animal and Consumer Protection

Fahrstraße 17, 91054 Erlangen
Besucheradresse / Address for visitors
Institut für Anatomie
Krankenhausstr. 9, 91054 Erlangen

Ansprechpartner / Contact:
Frau Ursula Niederweis
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22293
Fax: ++49 (0)9131 / 206119
E-Mail: niederweis@pharmakologie.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Brune, Kay *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	brune@pharmakologie.med.uni-erlangen.de	-22292
Criegee-Rieck, Manfred	Dr. hum. biol.	*(bis 31.03.2005)*	
Hess, Andreas	Dr. rer. nat.	hess@pharmakologie.med.uni-erlangen.de	-22003
Heindl, Cornelia	Dr. rer. nat.	heindl@pharmakologie.med.uni-erlangen.de	-26937
Neubert, Antje	Dr. rer. nat.	*(bis 31.12.2005)*	

Forschungsschwerpunkte

- Zellkulturen als Ersatz für Tierversuche
- Bildgebende (nicht-invasive) Verfahren (zur Schonung von Tieren in der Forschung)
- Projekte im Sinne des Verbraucherschutzes (Selbstversuche, Studien an Menschen)

Research Focus

- Cell cultures - replacement of animal experiments
- Non-invasive imaging techniques - refinement of animal experiments
- Consumer protection (including human studies, self experimentation, computerized detection of unwanted drug effects) - reduction of animal experiments

Allgemeines

Am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie wurde am 01. Oktober 2003 für fünf Jahre eine Stiftungsprofessur eingerichtet, die sich mit aktuellen Problemen des Tier- und Verbraucherschutzes beschäftigt. Inhaber des Stiftungslehrstuhls ist Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune. Außer ihm werden noch 1,5 weitere Mitarbeiter aus den Mitteln der Stiftungsprofessur finanziert. Allen gemeinsam ist das Bestreben, die genannten Forschungsschwerpunkte voranzubringen, um Belastungen und Schäden von Mensch und Tier durch Arzneimittel zu reduzieren. Diese Ziele sollen unter Zuhilfenahme der etablierten modernen Technologien, wie Hochdurchsatz-PCR-Methoden, Gen-Array-Analytik, Expression von Reportergenen in Multi-Well-Kulturen, aber auch hoch auflösenden, bildgebenden Verfahren wie MRT (Magnetresonanztomographie) sowie optisch-bildgebenden Techniken (optical imaging) erreicht werden. Folgende konkrete Projekte wurden angefangen und werden bis zum Ablauf der Stiftungsprofessur am 30. September 2008 bearbeitet:

Financed by a major endowment to the university, a professorship for innovations in animal and consumer protection was established in October 2003. This endowment guaranteed the salary of the professor and, in addition, one technical and one academic co-worker. The aim of this chair was to advance the so called 3R-principle (reduction, refinement, replacement). In particular the following goals were to be achieved: (1.) development of tissue culture methods which might replace or reduce animal experimentation (2.) implementation of magnetic resonance tomography for structural and functional investigation of animals in anaesthesia with the aim to allow for pain research in anaesthesia (3.) investigation of the feasibility of a computerized prescription disease monitoring in patients, i.e. of new ways for the early detection and the reduction of unwanted drug effects in man. All three approaches have yielded interesting and useful results.

1. Zellkultur-Methoden

Untersuchungen an humanen Blutzellen

Mit Hilfe humaner Blutzellen gelang es, Methoden zur Findung von Wirkstoffen gegen Asthma und COPD (Chronisch obstruktive Lungenkrankheiten, eine Hauptursache des Todes in den Industrienationen) zu entwickeln. Nach der Publikation der Grundkonzeption und der ersten Ergebnisse in *ALTEX* sind weitere umfangreiche Manuskripte mit PD A. Pahl und Prof. K. Brune als Autoren erschienen. Diese Untersuchungen tragen dazu bei, neue Medikamente gegen diese tödlichen chronischen Lungenveränderungen zu entwickeln.

Suche nach Heilmitteln für den Grauen Star (Glaukom)

Neue Methoden der Glaukombehandlung ergeben sich aus den Forschungsarbeiten und Publikationen mit PD B. Hinz. Diese Manuskripte dokumentieren die erfolgreiche Arbeit und zeigen, dass der Ersatz von Tierversuchen in Teilbereichen möglich ist. Eine Publikation (*) wurde mit dem Phönix-Pharmazie-Wissenschaftspreis 2006 ausgezeichnet.

1. Tissue culture methods

Two approaches have proven useful and rewarding: Human blood cells were used to investigate new options of therapeutic agents against acute asthma and COPD. Both diseases are growing in industrial nations and the therapy is ineffective and dissatisfying. Several manuscripts have been published. They show that part of the investigation for new drugs can be done in tissue culture.

Glaucoma is the second leading cause of blindness in industrialized nations. Again, the search for new drugs is burdening experimental animals (particularly rabbits). The detection of the lack of cyclooxygenase-2 in the ciliary epithelium of human patients with wide angle glaucoma, and the find that glucocorticoids and cyclooxygenase inhibitors facilitate the development of glaucoma in man form the basis for investigating old and new anti-glaucomatous agents, namely synthetic prostaglandins and cannabinoids (both release prostaglandins in the eye) and new compounds. In addition these in-vitro methods helped to investigate the molecular basis of glaucoma.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hinz B, Ramer R, Eichele K, Weinzierl U, Brune K (2004) Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression is involved in R(+)-methanandamide-induced apoptotic death of human neuroglioma cells. Mol Pharmacol 66: 1643-51

Hinz B, Ramer R, Eichele K, Weinzierl U, Brune K. (2004) R(+)-methanandamide-induced cyclooxygenase-2 expression in H4 human neuroglioma cells: possible involvement of membrane lipid rafts. Biochem Biophys Res Commun 324: 621-6

Puljic R, Pahl A (2004) Smoke induced changes in epithelial cell gene expression: development of an in vitro model for COPD ALTEX 21: 3-7

Hinz B, Rosch S, Ramer R, Tamm ER, Brune K (2005) Latanoprost induces matrix metalloproteinase-1 expression in human nonpigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. FASEB J 19: 1929-31 (*Phönix-Pharmazie-Wissenschaftspreis 2006)

Reinold H, Ahmadi S, Depner UB, Layh B, Heindl C, Hamza M, Pahl A, Brune K, Narumiya S, Muller U, Zeilhofer HU (2005) Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. J Clin Invest 115: 673-9

Rosch S, Ramer R, Brune K, Hinz B (2005) Prostaglandin E2 induces cyclooxygenase-2 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through activation of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinases. Biochem Biophys Res Commun 338: 1171-8

Amon A, Pahl A, Szelenyi I (2006) Can corticosteroids be beaten in future asthma therapy? Pharmazie 61: 122-4

Eichele K, Weinzierl U, Ramer R, Brune K, Hinz B (2006) R(+)-methanandamide elicits a cyclooxygenase-2-dependent mitochondrial apoptosis signaling pathway in human neuroglioma cells. Pharm Res 23: 90-4

Pahl A, Szelenyi S, Brune K (2006) Hypoxia induced chemokine expression in nasal epithelial cells: development of an in vitro model for chronic rhinosinusitis. ALTEX 23: 59-63

Rosch S, Ramer R, Brune K, Hinz B (2006) R(+)-methanandamide and other cannabinoids induce the expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in human nonpigmented ciliary epithelial cells. J Pharmacol Exp Ther 316: 1219-28

Veldman C, Pahl A, Beissert S, Hansen W, Buer J, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M (2006) Inhibition of the transcription factor Foxp3 converts desmoglein 3-specific type 1 regulatory T cells into Th2-like cells. J Immunol 176: 3215-22

2. Bildgebende Verfahren

Die quantitative Erfassung von Gehirnfunktionen unter spezifischen Stimulationsbedingungen ist, außer beim Menschen, bisher nur unzureichend möglich. Neue Verfahren zum „functional imaging" bieten hierfür einen Verbesserungsansatz. Unsere Ergebnisse zeigen, dass nicht nur bei Affe, Hund, Kaninchen und Katze, sondern auch bei der Ratte derartige funktionelle Untersuchungen im Zusammenhang mit visuellen, akustischen, taktilen (u.a. schmerzhaften) Reizen möglich sind. Corticale plastische Veränderungen bei der Chronifizierung bzw. Dechronifizierung von Veränderungen im Gefolge von schmerzhaften Stimuli stehen hier im Zentrum der Forschung. Wichtig war die Erkenntnis, dass solche, im Prinzip schmerzhaften Versuche mit Hilfe des „functional Imaging" in Narkose, d. h. ohne Belastung des Versuchstieres, durchführbar sind. Auch die wiederholte Applikation des gleichen Schmerzreizes jeden Tag (in Narkose) ist möglich. Drei Fragen wurden angegangen, um die Grundlagen für eine schmerzfreie Schmerzforschung im Tierversuch zu schaffen: (1.) Lässt sich eine „zentrale Hyperalgesie" (Sensibilisierung) mit Hilfe von bildgebenden Verfahren definieren und quantifizieren? (2.) Lassen sich die auch unter Narkoseapplikation sichtbaren, schmerzkorrelierten Aktivitätsveränderungen im Gehirn von Versuchstieren durch die Applikation von Opiat- und Nicht-Opiat-Analgetika beeinflussen? (3.) Führt die regelmäßig über längere Zeit (>10 Tage) erfolgende Applikation des gleichen Schmerzreizes (unter Narkosebedingungen) zu einer Veränderung der zentralnervösen Nozizeptionsverarbeitung?
Nach den bisherigen Untersuchungen lassen sich alle drei Fragen beantworten; erste Ergebnisse sind veröffentlicht worden. Zusätzlich konnte die Nützlichkeit der Methode zur Quantifizierung von Gewebereparaturverfahren dokumentiert werden. In der Zwischenzeit ist es gelungen, eine Forschergruppe in Erlangen zu etablieren, die sich dezidiert der Anwendung von nicht-invasiven, bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie, Computertomographie, optische Bildgebung und Ultraschall-basierte Bildgebung) beim Versuchstier widmen wird. Für die Antragsstellung war Prof. K. Brune zusammen mit Prof. W. Kalender zuständig. Für die Qualität unserer Forschung soll hier stellvertretend die Arbeit von Zimmermann et al genannt werden. Sie wurde für den Ursula-Händel-Tierschutzpreis vorgeschlagen und in *Nature Medicine* publiziert. Anzumerken ist auch, dass das von vielen Tierschützern kritisch bewertete Tierforschungszentrum der FAU Erlangen-Nürnberg (Franz-Penzold-Zentrum) mit Hilfe eines Bauantrages, für den Prof. K. Brune mit PD A. Hess zuständig ist, mit allen modernen Bildgebungsverfahren (in einem Zentrum vereint) ausgestattet werden soll. Dadurch soll moderne Hochtechnologie zur „Reduction" und zum „Refinement" allen Erlanger Forschergruppen zur Verfügung stehen.

2. Non-invasive imaging techniques – refinement of animal experiments

Using MRT-technology in animals, particularly in small rodents, turned out to be difficult. In particular the relationship between oxygen extraction due to brain activity (BOLD effect) with the exact localisation of the process is flawed by the limited anatomical accuracy of the technology. Improving the localisation of functional brain activity following peripheral sensory stimulation of rodents is continuing, and the results are promising. It is expected that long term investigation of functional changes following repetitive, mildly painful stimuli, applied under anaesthesia to rodents, may help to identify functional changes related to chronification of pain. In addition, this technology has been used to gain detailed structural insights into many disease processes in experimental animals. The new option of obtaining non-invasively structural data allows for the reduction of animals in many experimental investigations. Consequently, the cohorts subjected to experimentation can be reduced to rather small numbers.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Mohr J, Hess A, Scholz M, Obermayer K(2004) A method for the automatic segmentation of autoradiographic image stacks and spatial normalization of functional cortical activity patterns. J Neurosci Methods 134: 45-58

Schildt M., Pohle R, Brune K, Hess A (2005) Semi-automatic segmentation of the left ventricle in CINE MR datasets by Linked Radial Active Model (LRAM). in Bildverarbeitung für die Medizin, Springer

Budinger, E, Heil P, Hess A, Scheich H (2006) Multisensory processing via early cortical stages: connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. Neuroscience 143: 1065-83

Baumjohann D, Hess A, Budinsky L, Brune K, Schuler G, Lutz MB (2006) In vivo magnetic resonance imaging of dendritic cell migration into the draining lymph nodes of mice. Eur J Immunol 36: 2544-55

Kneser U, Polykandriotis E, Ohnolz J, Heidner K, Grabinger L, Euler S, Amann KU, Hess A, Brune K, Greil P, Sturzl M, Horch RE (2006) Engineering of vascularized transplantable bone tissues: induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop. Tissue Eng 12: 1721-31

Polykandriotis E, Horch RE, Arkudas A, Labanaris A, Brune K, Greil P, Bach AD, Kopp J, Hess A, Kneser U (2006) Intrinsic versus extrinsic vascularization in tissue engineering. Adv Exp Med Biol 585: 311-26

Zimmermann WH, Melnychenko I, Wasmeier G, Didie M, Naito H, Nixdorff U, Hess A, Budinsky L, Brune K, Michaelis B, Dhein S, Schwoerer A, Ehmke H, Eschenhagen T (2006) Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. Nat Med 12: 452-8

3. Projekte im Sinne des Verbraucherschutzes (Patienten und Probanden)

Zur Vermeidung von weiteren exploratorischen und konfirmatorischen Tierversuchen wurde das von Prof. K. Brune und Prof. M. Levy (Jerusalem) konzipierte System zur Erfassung und Evaluation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (KLASSE) an der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg weiterentwickelt. Dabei geht es um den automatisierten Abgleich von Labordaten und individuellen Diagnosen von Patienten mit den bekannten Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente und so frühzeitig Hinweise über sich abzeichnende Nebenwirkungen zu erhalten. Weitere Publikationen aus dieser Forschung belegen die Sinnhaftigkeit des Systems. Es erscheint geeignet, Menschen vor Nebenwirkungen zu schützen und im Tierver-

such nicht erkannte Gefährdungen zu erfassen und zu dokumentieren.

Im Sinne des humanen Verbraucherschutzes wurden in erheblichem Umfang Selbstversuche mit zugelassenen, relativ harmlosen Arzneimitteln durchgeführt. Dabei gelang es zu zeigen, dass aus dem Blut von mit Schmerzmitteln behandelten Patienten (Probanden) Risiken vorhergesagt werden können (die Publikation mit PD B. Hinz, Clin Pharmacol Ther# erhielt den Schmerzpreis 2003). Die von Prof. K. Brune und Mitarbeitern gewonnenen Erkenntnisse erhielten positive Bewertungen durch die führenden internationalen Forschungsjournale (vgl. z.B. *Nature Clinical Practice* 2006,2(4):177). Dieses erfolgreiche Forschungsvorhaben fußt vollumfänglich auf Untersuchungen an und mit Ärzten (Kollegen, Mitarbeiter und vor allem des Lehrstuhlinhabers selbst), die so immer wieder demonstrieren, dass sie sich persönlich von den Risiken der Forschung nicht ausnehmen.

3. Consumer protection – new approaches

Based on an observation by M. Prof. Levy, Jerusalem, and Prof. K. Brune, Erlangen, we developed an automatic computerized detection system of unwanted drug effects. The principle is that diagnoses of individual patients, their laboratory values and the characteristics of the drugs administered were all coded in digital form using international coding systems. This coding allows for a constant real time analysis of changes in laboratory values of patients which cannot be explained by the diagnoses, but could be related to the drugs given. Transgression of certain programmed limits of normal values produces alarms in order to alert the treating physicians to analyse the medication of an individual patient and change the medication if unwanted drug effects are arising. This system could be shown to yield helpful data. It appears well suited for improving drug therapy and reducing unwanted drug effects. Many data on drug effects in man are still lacking. Within the last year we have refined the option to analyse drugs admitted to the market in human volunteers, in part in self experimentation of fully licensed physicians. This type of investigation has yielded important data on widely used anti-inflammatory and analgesic drugs. They may as well be very useful for improving a quality of the use of drugs in patients.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Micha Levy, MD, Department of Medicine, Hadassah University Hospital Ein-Karem, Jerusalem

Bernhard A. Peskar, Dr.med.univ., o.Univ.-Prof. für Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie der Medizinischen Universität Graz

Prof. Hanns Ulrich Zeilhofer, ETH-Hönggerberg, Head of the Department of Pharmacology, Institut f. Pharmazeut. Wissenschaften,Zürich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brune K (2004) In der Evidenz-Falle. Deutsches Ärzteblatt 101: A-774 / B-641 / C-625

Brune K, Hinz B (2004) Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. Scand J Rheumatol 33: 1-6

Brune K, Hinz B (2004) The Discovery and Development of Antiinflammatory Drugs. Arthritis Rheum 50: 2391-2399

Brune K (2004) Safety of anti-inflammatory treatment—new ways of thinking.Rheumatology (Oxford) 43 Suppl 1: i16-i20

Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Troger M, Azaz-Livshits T, Levy M, Brune K, Hahn EG (2004) Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. J Intern Med 255: 653-63

Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Levy M, Hahn EG, Brune K (2004) Implementation of a computer-assisted monitoring system for the detection of adverse drug reactions in gastroenterology. Aliment Pharmacol Ther 19: 303-9

Hinz B, Brune K (2004) Pain and osteoarthritis: new drugs and mechanisms. Curr Opin Rheumatol 16: 628-33

Hinz B, Brune K (2004) Non-steroidal anti-inflammatory drugs – old and new. In: Isenberg DH, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC (eds) Oxford textbook of rheumatology, 3rd edn. Oxford University Press: 442–450

Hinz B, Brune K (2004) Pain and osteoarthritis: new drugs and mechanisms. Curr Opin Rheumatol 16: 628-633

Hinz B, Brune K (2004) Perspectives and clinical significance of eicosanoids in pain and inflammation. In: Curtis-Prior P (ed) The eicosanoids. John Wiley & Sons, London: 321-325

Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B (2004) The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf 27: 1059-67

Ullmann S, Hage T, Draheim R, Egerland U, Oelmuller U, Brune K, Pahl A (2004) RNA-Based Drug Screening Using Automated RNA Purification and Real-time RT-PCR1. J Biomol Screen 9: 95-102

Werner D, Wuttke H, Fromm MF, Schaefer S, Eschenhagen T, Brune K, Daniel WG, Werner U (2004) Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. Am J Cardiol 94: 1319-21

Brune K (2005) Konsequenzen aus der Rücknahme von Rofecoxib. Deutsches Ärzteblatt 102: A-353 / B-291 / C-274.

Cheremina O, Bachmakov I, Neubert A, Brune K, Fromm MF, Hinz B (2005) Simultaneous determination of oxycodone and its major metabolite, noroxycodone, in human plasma by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr.19: 777-82

Egger T, Dormann H, Ahne G, Pahl A, Runge U, Azaz-Livshits T, Neubert A, Criegee-Rieck M, Gassmann KG, Brune K (2005) Cytochrome p450 polymorphisms in geriatric patients: impact on adverse drug reactions—a pilot study. Drugs Aging 22: 265-72

Hinz B, Chevts J, Renner B, Wuttke H, Rau T, Schmidt A, Szelenyi I, Brune K, Werner U (2005) Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. Br J Clin Pharmacol 59: 80-4

Werner U, Werner D, Hinz B, Lambrecht C, Brune K (2005) A liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantification of both etoricoxib and valdecoxib in human plasma. Biomed Chromatogr 19: 113-8

Wunder S, Brune K (2005) Arzneimittelverordnungen in einem Arztnetz: Modernere Therapie bei gleichen Kosten? MMW Fortschr Med.147: 13-19

Cheremina O, Brune K, Hinz B (2006) A validated high-performance liquid chromatographic assay for determination of lumiracoxib in human plasma. Biomed Chromatogr 20: 1033-7

Schmidt A, Brune K, Hinz B. (2006) Determination of the endocannabinoid anandamide in human plasma by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr 20: 336-42

Crofford LJ, Breyer MD, Strand CV, Rushitzka F, Brune K, Farkouh ME, Simon LS. (2006) Cardiovascular effects of selective COX-2 inhibition: is there a class effect? The International COX-2 Study Group. J Rheumatol 33: 1403-8

Hinz B, Dormann H, Brune K (2006) More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib. Arthritis Rheum 54: 282-91

Zeilhofer HU, Brune K (2006) Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. Trends Pharmacol Sci 27: 467-74

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 56.959 € 2005: 68.194 € 2006: 121.777 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 123.925 € 2005: 220.582 € 2006: 120.244 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. rer. nat. Andreas Hess: Multimodale funktionelle Neurobildgebung (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Beisel, Angelika: Untersuchung der analgetischen Wirksamkeit von Paracetamol in Kombination mit Coffein (2006)

Lang, Birgit: Untersuchung der analgetischen Wirksamkeit von Paracetamol anhand eines experimentellen Schmerzmodells am Menschen (2006)

Lamprecht, Christoph: Studie zur Erfassung einer Arzneimittelinteraktion zwischen Metoprolol und den COX-2 Inhibitoren Valdecoxib und Rofecoxib bei gesunden Probanden (2006)

Meindorfner, Florian: Antwortverhalten primärer Afferenzen des Nervus trigeminus nach Stimulation mit R- und S-Nikotin (2006)

Nordmann, Christoph: Einfluss von Duftstoffen und Musik auf die Vigilanz (2005)

Reisig, Mareike: Implementierung und Evaluation eines computergestützten Systems zur Optimierung der individuellen Arzneimitteltherapie (2006)

Rösch, Susanne: Untersuchungen zum Wirkmechanismus ausgewählter antiglaukomatöser Substanzen am Modell humaner nicht-pigmentierter Ziliarepithelzellen (2006)

Ziebarth, Frédéric Reinhard Maria: Effekte elektromagnetischer Wellen auf Stress und Schlaf (2006)

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

Prof. Dr. K. Brune
Mitglied, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2001 – 2004

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Hinz B.: PHOENIX-Pharmazie-Wissenschaftspreis 2006 (Fachgebiet Pharmakologie) für die Arbeit: Latanoprost induces matrix metalloproteinase-1 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. FASEB J 19:1929-1931

Hess A.: ESMRMB Poster Certificate of Merit Award für "fMRI of analgesic effects: BOLD imaging in a rat pain model" A. Hess, M. Sergejeva, K. Brune, L. Budinsky

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

Symposium „Pharmakologische Grundlagen der Schmerz-, Entzündungs- und Rheumatherapie: gestern, heute, morgen" am 04.02.2006 in Erlangen

Humangenetisches Institut

Institute of Human Genetics

Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22318
Fax: ++49 (0)9131 / 85-209297
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 / 85-209297
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 31.9.2004 / until 31.9.2004*	Prof. Dr. rer. nat.	egebhart@humgenet.uni-erlangen.de	-22351
Rauch, Anita	Priv.-Doz. Dr. med.	arauch@humgenet.uni-erlangen.de	-26477
Rautenstrauß, Bernd	Prof. Dr. rer. nat.	bernd.rautenstrauss@humgenet.uni-erlangen.de	-22352
Winterpacht, Andreas	Prof. Dr. rer. nat.	winterp@humgenet.uni-erlangen.de	-22019
Zenker, Martin	Priv.-Doz. Dr. med.	martin.zenker@humgenet.uni-erlangen.de	-29113

Forschungsschwerpunkte

- Genetik komplexer Erkrankungen
- Molekulare Aufklärung monogener Merkmale
- Klinische und molekulare Syndromologie
- Entwicklungsgenetik

Research Focus

- Genetics of complex diseases
- Gene discovery in mendelian traits
- Clinical und molecular syndromology
- Developmental Genetics

1. Genetik komplexer Erkrankungen

Komplexe oder multifaktorielle 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 die Gruppe von Prof. Dr. A. Reis einzelne Kandidatengenorte. Dabei identifiziert sie systematisch Sequenzvarianten (SNPs) und Haplotypen in den kritischen Regionen bzw. bei funktionellen Kandidaten und setzt sie in Assoziationsstudien an sehr großen Patientenkollektiven (n= 400-1.200) ein. Assoziierte Varianten werden anschließend funktionell weiter charakterisiert. Bei Projekten zur Psoriasis vulgaris und der Psorasis arthritis wurden im Rahmen des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung (IZKF) in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik III (Rheumatologie) mehrere Suszeptibilitätsloci untersucht. Am Kandidatengen SLC12A8, welches für einen Transporter unbekannter Funktion kodiert, konnte durch Einzel-SNP und Haplotypanalyse eine genetische Assoziation nachgewiesen werden. Dieses Kandidatengen wird derzeit weiter funktionell charakterisiert. Im Kandidatengenansatz wurden u.a. für Morbus Crohn sowie die für verschiedene Autoimmunerkrankungen relevante Missense-Variante (CARD15-Gen, PTPN22-Gen) als Suzeptibilitätsvarianten für deutsche Patienten mit Psoriasis als auch für Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht. Die Strategien der Assoziationsanalyse kommen ebenfalls in den beiden Projekten im Rahmen des SFBs 539 „Glaukome einschließlich PseudoexfoliationsSyndrom (PEX)" zur Anwendung. Im Teilprojekt C2 „Genetik des primären Offenwinkel-Glaukoms" (Projektleiter Prof. Dr. A. Reis und Prof. Dr. B. Rautenstrauß) werden okulär exprimierte Kandidatengene in bekannten Kopplungsregionen systematisch auf Sequenzvarianten untersucht und diese in Assoziationstudien im Fall/Kontroll-Design an inzwischen rekrutierten großen Patientenkollektiven durchgeführt. Derzeit erfolgt die funktionelle Validierung gefundener Assoziationsbefunde. Im Teilprojekt C3 „Genetik des PEX" (Projektleiter Prof. Dr. A. Reis) wurden mit Hilfe der hierfür aufgebauten Studienzentrale große Patientenkollektive aus Deutschland und Italien in Zusammenarbeit mit der Augenklinik rekrutiert. Auch hier werden derzeit funktionellen Kandidaten auf genetische Assoziation getestet.

In den letzten zwei Jahren hat sich die Arbeitsgruppe von Prof. 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. Seit August 2005 wird die klinische Forschergruppe zu „Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung" (Prof. Dr. Schüttler, Anästhesiologische Universitätsklinik Erlangen) durch die DFG gefördert. Das Teilprojekt 5 „Identifizierung von Suszeptibilitätsfaktoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung am Beispiel des M. Crohn" untersucht mittels genomweiter Expressionsanalysen und Assoziations-Strategien den erhöhten Schmerzmittelbedarf der M. Crohn Patienten (Prof. Dr. B. Rautenstrauss, Prof. Dr. A. Reis).

1. 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 further pursues some of these loci with genetic association strategies. To this end, the group systematically identifies single nucleotide variants (SNPs) and haplotype structure in candidate genes and regions. Variants showing genetic association are further validated functionally. Within the interdisciplinary centre for clinical research, projects on psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis are pursued in collaboration with the Dept. of Rheumatology where various candidate loci are being investigated. For the gene SLC12A8, coding for a transporter of unknown function, genetic association could be identified through single SNP and haplotype analysis. This candidate gene is being further functionally characterised. In candidate gene analyses the group excluded genes, which had previously been associated with Crohns Disease and various other immune-related diseases (CARD14, PTPN22), as candidates for psoriasis, but could confirm and expand previous reports on PTPN22 in patients with rheumatoid arthritis. The strategies of genetic association analysis are also applied in the two projects within the special research area SFB 539 "Glaucoma and Pseudoexfoliation syndrome (PEX)". Project C2 "genetics of open-angle-glaucoma" (Principal Investigators: Prof. Dr. A. Reis, Prof. Dr. B. Rautenstrauß) systematically scans ocular-expressed genes within known linkage regions for sequence variants. Association studies are performed in large patient cohorts acquired in previous years followed by functional validation of associated variants. In project C3 "genetics of PEX" (Prof. Dr. A. Reis) large patient cohorts from Germany and Italy were recruited through a dedicated study office in collaboration with the Opthalmology Department. Also in this project, association studies in functional candidates are currently ongoing.

During the last years the group of Prof. 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 significant association with CRPS. The consequences for expression of this protease are currently under investigation. Since August 2005 the clinical research group „Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung" (Prof. Dr. Schüttler, Anästhesiologische Universitätsklinik Erlangen) is funded by the DFG. Project 5 „Identifizierung von Suszeptibilitätsfaktoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung am Beispiel des M. Crohn" investigates by means of genomwide expression analysis and association strategies the elevated morphine needs of M. Crohn patients (Prof. Dr. B. Rautenstrauss, Prof. Dr. A. Reis).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Daniela Paoli, Ophthalmology Dept., Monfalcone Hospital, Italien

Prof. Ives Barde, Neurobiology, Biozentrum, University Basel, Schweiz

Prof. Rikard Holmdahl, Medical Inflammation Research, University Lund, Schweden

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Huehne K, Leis S, Schmelz M, Rautenstrauss B, Birklein F (2004) Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is no vulnerability factor in complex regional pain syndrome I. Eur J Pain 8: 221-225

Junemann A, Bleich S, Reulbach U, Henkel K, Wakili N, Beck G, Rautenstrauss B, Mardin C, Naumann GO, Reis A, Kornhuber J (2004) Prospective case control study on genetic association of apolipoprotein e2 with intraocular pressure. Br J Ophtalmol 88: 581-582

Huffmeier U, Lascorz J, Traupe H, Bohm B, Schurmeier-Horst F, Stander M, Kelsch R, Baumann C, Kuster W, Burkhardt H, Reis A (2005) Systematic Linkage Disequilibrium Analysis of SLC12A8 at PSORS5 Confirms a Role in Susceptibility to Psoriasis Vulgaris. J Invest Dermatol 125: 906-12

Huffmeier U, Traupe H, Burkhardt H, Schurmeier-Horst F, Lascorz J, Bohm B, Lohmann J, Stander M, Wendler J, Kelsch R, Baumann C, Kuster W, Wienker TF, Reis A (2005) Lack of evidence for genetic association to RUNX1 binding site at PSORS2 in different German psoriasis cohorts. J Invest Dermatol 124: 107-10

Lascorz J, Burkhardt H, Huffmeier U, Bohm B, Schurmeyer-Horst F, Lohmann J, Stander M, Wendler J, Kelsch R, Baumann C, Kuster W, Traupe H, Reis A (2005) Lack of genetic association of the three more common polymorphisms of CARD15 with psoriatic arthritis and psoriasis in a German cohort. Ann Rheum Dis 64: 951-4

Burkhardt H, Huffmeier U, Spriewald B, Bohm B, Rau R, Kallert S, Engstrom A, Holmdahl R, Reis A (2006) Association between protein tyrosine phosphatase 22 variant R620W in conjunction with the HLA-DRB1 shared epitope and humoral autoimmunity to an immunodominant epitope of cartilage-specific type II collagen in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 54: 82-9

Chavarria-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Pasutto F, Flikier D, Flikier P, Cirak S, Bejjani B, Winters DL, Lewis RA, Mardin C, Reis A, Rautenstrauss B (2006) Primary Congenital Glaucoma and Rieger's Anomaly: Extended haplotypes reveal founder effects for 8 distinct CYP1B1 mutations. Mol Vis 12:523-31

Chavarria-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Caliebe A, Kautza M, Mardin C, Rautenstrauss B (2006) Novel CYP1B1 and known PAX6 mutations in anterior segment dysgenesis (ASD). J Glaucoma 15: 499-504

Huffmeier U, Reis A, Steffens M, Lascorz J, Bohm B, Lohmann J, Wendler J, Traupe H, Kuster W, Wienker TF, Burkhardt H (2006) Male Restricted Genetic Association of Variant R620W in PTPN22 with Psoriatic Arthritis. J Invest Dermatol 126: 932-5

Huffmeier U, Steffens M, Burkhardt H, Lascorz J, Schurmeier-Horst F, Stander M, Kelsch R, Baumann C, Kuster W, Mossner R, Reich K, Wienker TF, Traupe H, Reis A (2006) Evidence for susceptibility determinant(s) to psoriasis vulgaris in or near PTPN22 in German patients. J Med Genet 43: 517-22

2. Molekulare Aufklärung monogener Merkmale

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen steht weiterhin im Mittelpunkt der Forschung am Institut. Besonders bei monogenen Merkmalen erlaubt die Positionsklonierung einen hypothesenfreien Ansatz zur Identifikation des zugrunde liegenden Defektes. Zudem kommen mit zunehmendem Wissen um Funktion und Expressionsmuster der menschlichen Gene auch verstärkt positionelle Kandidatengenverfahren oder auch positionsunabhängige Kandidatenansätze zum Einsatz. In der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. M. Zenker konnten so die Gene für zwei seltene autosomal-rezessive Erbkrankheiten, das Pierson-Syndrom und das Johanson-Blizzard-Syndrom erfolgreich identifiziert werden. In Kooperation mit einer Freiburger Arbeitsgruppe gelang zudem die Entdeckung eines neuen Gens für das Noonan-Syndrom. Für die beiden erstgenannten Forschungsprojekte besteht seit Dezember 2003 bzw. Juni 2006 eine Förderung durch die DFG. Die Arbeitsgruppe hat sich des Weiteren mit anderen monogenen Erkrankungen und Fehlbildungssyndromen befasst, für die neue Mutationen, Mutationsmechanismen oder neue klinische Aspekte erforscht werden konnten (*FLNA*-assoziiert Erkrankungen: periventrikuläre noduläre Heterotopie und Erkrankungen aus dem OPD-Spektrum; Fraser-Syndrom / Ablepharon-Makrostomie-Syndrom, OTC-Defekt). Der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. A. Rauch gelang es im Rahmen des BMBF-Projektes „Netzwerk für seltene Erkrankungen: Skelettdysplasien (SKELNET)" durch Positionsklonierung die Ursache der Anauxetischen Dysplasie, einer ausgeprägten Form des Kleinwuches zu identifizieren. Diese stellte sich als allelisch zu der milderen Skeletdysplasie, bei der auch eine Knochenmarksunterfunktion vorliegt, heraus. Die Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung konnten durch Unterschiede in der Art der Funktionsstörung des Genes erklärt werden. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. B. Rautenstrauß beschäftigt sich seit längerem mit der Aufklärung der hereditären sensorischen und motorischen Neuropathien (HMSN). Für zwei ausgedehnte Tschechische Familien konnten durch Kopplungsanalyse neue HMSN Loci gefunden werden. Die kritischen Intervalle werden gegenwärtig erforscht. Ebenfalls in der Gruppe von Prof. 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 sowie „Founder" Effekte für das CYP1B1 Gen gefunden werden. Die Arbeitsgruppe von Prof. Reis war außerdem an verschiedenen Projekten der Positionsklonierung beteiligt, v.a. zu einem Mikrozephalie Syndrom sowie einem Tiermodell für ein cerebelläres Fehlbildungssyndrom.

2. Gene discovery in mendelian traits

The unravelling of the genetic basis of inherited disease is the main topic of research at the institute. Especially in mendelian traits positional cloning allows for identification of the underlying genetic defect without any prior pathophysiological hypothesis. With increasing knowledge about function and expression patterns of human genes, positional candidate gene approaches and pure functional cloning strategies become relevant. The group of Priv.-Doz. Dr. M. Zenker successfully identified the underlying genetic defects for two rare autosomal recessively inherited diseases, Pierson syndrome and Johanson-Blizzard syndrome. These projects are funded by the DFG. In collaboration with a group from Freiburg a novel gene for Noonan syndrome could be discovered. In addition, the group has worked on other monogenic disorders and malformation syndromes. Novel mutations, pathomechanisms and new clinical aspects were identified. These disorders include *FLNA*-associated diseases, such as periventricular nodular heterotopia and OPD-spectrum disorders, Fraser syndrome / Ablepharon macrostomia syndrome, and OTC deficiency. Similarly, the group of Prof. Dr. A. Reis has contributed to the positional cloning for various disorders including a microcephaly syndrome and an animal model for a cerebelar malformation syndrome. The group of Priv.-Doz. Dr. A. Rauch persued as part of the BMBF project "network on rare diseases: Skeletal dysplasias (SKELNET)" positional cloning of the gene for Anauxetic dysplasia, which is an extreme type of disproportionate short stature. Her group showed that Anauxetic dysplasia is allelic to cartilage hair hypoplasia, a milder type of skeletal dysplasia with bone marrow malfunction. The differences in phenotype could be explained by differential impairment of the gene function. The group of Prof. Dr. B. Rautenstrauß has a longstanding interest in the etiology of hereditary neural and sensory neuropathies (HMSN). For two extended Czech families novel loci for HMSN could be assigned by linkage analysis. The critical intervals are currently being investigated. 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 and founder effects could be identified.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Ineke van der Burgt, Department of Human Genetics, University Medical Center St Radboud, Nijmegen, The Netherlands

Prof. Judith Allanson, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada

Prof. Alexander Varshavsky, Division of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, USA

Prof. Friedhelm Hildebrandt, Departments of Pediatrics and of Human Genetics, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

Prof. Mark E Schmitt, Department of Biochemistry & Molecular Biology, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, New York, USA

Dr. Pavel Seeman, Dept. of Neurology, Karls Universität Prag, Tschechische Republik

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Berghoff C, Berghoff M, Leal A, Morera B, Barrantes R, Reis A,Neundörfer B, Rautenstrauss B, Del Valle G, Heuss D (2004) Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3. Neuromuscul Disord 14: 301-6

Mannan AU, Roussa E, Kraus C, Rickmann M, Maenner J, Nayernia K, Krieglstein K, Reis A, Engel W (2004) Mutation in the gene encoding lysosomal acid phosphatase (Acp2) causes cerebellum and skin malformation in mouse. Neurogenetics 5: 229-38

Seeman P, Mazanec R, Huehne K, ·u‰líková P, Keller O, Rautenstrauss B (2004) Hearing loss as the first feature of late onset axonal CMT disease due to a novel P0 mutation. Neurology 63: 733-5

Trimborn M, Bell SM, Felix C, Rashid Y, Jafri H, Griffiths PD, Neumann LM, Krebs A, Reis A, Sperling K, Neitzel H, Jackson AP (2004) Mutations in Microcephalin Cause Aberrant Regulation of Chromosome Condensation. Am J Hum Genet 75: 261-6

Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Muntefering H, Fenski R, Pitz S, Schumacher V, Royer-Pokora B, Wuhl E and others (2004) Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. Hum Mol Genet 13: 2625-32

Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze HU, Doerr HG, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A (2004) Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. J Pediatr 144: 368-74

Zenker M, Rauch A, Winterpacht A, Tagariello A, Kraus C, Rupprecht T, Sticht H, Reis A (2004) A dual phenotype of periventricular nodular heterotopia and frontometaphyseal dysplasia in one patient caused by a single FLNA mutation leading to two functionally different aberrant transcripts. Am J Hum Genet 74: 731-7

Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, Dotsch J, Reis A, Muntefering H, Neumann LM (2004) Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. Am J Med Genet A 30: 138-45

Mikesova E, Hühne K, Rautenstrauss B, Mazanec R, Barankova L, Horacek O, Smetana P, Seeman P (2005) Novel Arg359Gln EGR2 mutation causes CMT type 1 with severe scoliosis. Neuromuscul Disord 15: 764-7

Thiel CT, Horn D, Zabel B, Ekici AB, Salinas K, Gebhart E, Rüschendorf F, Sticht H, Spranger J, Müller D, Zweier C, Schmitt ME, Reis A, Rauch A (2005) Severely incapacitating mutations in patients with extreme short stature identify RNA processing endoribonuclease RMRP as an essential cell growth regulator. Am J Hum Genet 77: 795-806

Zenker M, Wermuth B, Trautmann U, Knerr I, Kraus C, Rauch A, Reis A (2005) Severe, neonatal-onset OTC deficiency in twin sisters with a de novo balanced reciprocal translocation t(X;5)(p21.1;q11). Am J Med Genet A 132: 185-8

Bergmann C, Senderek J, Anhuf D, Thiel CT, Ekici AB, Poblete-Gutierrez P, van Steensel M, Seelow D, Nurnberg G, Schild HH, Nurnberg P, Reis A, Frank J, Zerres K (2006) Mutations in the gene encoding the Wnt-signaling component R-spondin 4 (RSPO4) cause autosomal recessive anonychia. Am J Hum Genet 79: 1105-9

Cavalcanti DP, Matejas V, Luquetti D, Mello MF, Zenker M (2006) Fraser and Ablepharon macrostomia phenotypes: Concurrence in one family and association with mutated FRAS1. Am J Med Genet A 143: 241-7

Kratz CP, Schubbert S, Bollag G, Niemeyer CM, Shannon KM, Zenker M (2006) Germline mutations in components of the Ras signaling pathway in Noonan syndrome and related disorders. Cell Cycle 5: 1607-11

Kratz CP, Steinemann D, Niemeyer CM, Schlegelberger B, Koscielniak E, Kontny U, Zenker M (2006) Uniparental disomy at chromosome 11p15.5 followed by HRAS mutations in embryonal rhabdomyosarcoma: Lessons from Costello syndrome. Hum Mol Genet 16: 374-9

Mark K, Reis A, Zenker M (2006) Prenatal findings in four consecutive pregnancies with fetal Pierson syndrome, a newly defined congenital nephrosis syndrome. Prenat Diagn 26: 262-6

Matejas V, Al-Gazali L, Amirlak I, Zenker M (2006) A syndrome comprising childhood-onset glomerular kidney disease and ocular abnormalities with progressive loss of vision is caused by mutated LAMB2. Nephrol Dial Transplant 21: 3283-6

Matejas V, Huehne K, Thiel C, Sommer C, Jakubiczka S, Rautenstrauss B (2006) Identification of *Alu* elements mediating a partial *PMP22* deletion. Neurogenetics 7: 119-26

Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, van der Burgt I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A, Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP (2006) Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. Nat Genet 38: 331-6

Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, Tagariello A, Zerres K, Durie PR, Beier M, Hulskamp G, Guzman C, Rehder H, Beemer FA, Hamel B, Vanlieferinghen P, Gershoni-Baruch R, Vieira MW, Dumic M, Auslender R, Gil-da-Silva-Lopes VL, Steinlicht S, Rauh M, Shalev SA, Thiel C, Ekici AB, Winterpacht A, Kwon YT, Varshavsky A, Reis A (2005) Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic

dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). Nat Genet 37: 1345-50

Zenker M, Mayerle J, Reis A, Lerch MM (2006) Genetic basis and pancreatic biology of Johanson-Blizzard syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 35: 243-53

Zenker M, Nahrlich L, Sticht H, Reis A, Horn D (2006) Genotype-epigenotype-phenotype correlations in females with frontometaphyseal dysplasia. Am J Med Genet A 140: 1069-73

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 wurden Sequenzvarianten im Transkriptionsfaktor *TBX1* identifiziert, für die eine Assoziation mit der Manifestation eines Herzfehlers jedoch weitgehend ausgeschlossen werden konnte. Auch konnte gezeigt werden, dass somatische „Second-Hit" Deletionen im Herzgewebe keine größere Rolle spielen. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass der proximale Abschnitt der häufigen Deletionsregion für den Herz-Phänotyp von Bedeutung ist, während der distale Abschnitt für die mentale Entwicklung eine Rolle spielt. 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. Hierbei konnten atypische Missense- und Splice-Mutationen identifiziert werden, die mit besonderen Fehlbildungen bzw. mit besonders mildem Verlauf assoziiert waren. Ferner konnte ein neues autosomal-rezessives Krankheitsbild mit Hyperpigmentierung identifiziert werden und Beiträge zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei den Syndromen Cohen, Neurofibromatose-Noonan und Hypertonie-Brachydaktylie geleistet werden. Als Grundlage einer systematischen Studie zur Ursachenklärung geistiger Behinderung, wurde die diagnostische Validität unterschiedlicher Untersuchungsverfahren an einer Gruppe von 670 konsekutiven Patienten analysiert sowie eine Phänotyp-Datenbank aufgebaut. Hierbei zeigte sich, dass derzeit bei ca. 2/3 der Patienten die Ursache unbekannt bleibt. Zur Identifizierung neuer Krankheitsgene wurde die Array-basierte Technik der molekularen Karyotypisierung weiterentwickelt und systematisch im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes an Patienten mit mentaler Retardierung unbekannter Ursache angewandt.

3. 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, variants in the transcription factor *TBX1* could be identified, although, they showed no evidence for association with the manifestation of congenital heart defects. Likewise, somatic second-hit deletions were also shown not to play a major role. In contrast, the group could show that the proximal commonly deleted genomic segment is essential for the manifestation of the phenotype, while the distal segment is important for mental development. A further main topic of this group was the evaluation of the clinical and mutational spectrum in patients with the Mowat-Wilson syndrome. It was shown, that atypical missense or splicesite mutations are related to unusual malformations and a very mild course, respectively. As a basis for the systematic study of novel causes of mental retardation, the diagnostic yield of various genetic methods were analysed in a group of 670 patients. As it was shown, that about 2/3 remain without diagnosis, the array based method for genome wide search for constitutional cryptic chromosomal aberrations (molecular karyotyping) was further evaluated and systematically used in patients with unknown diagnosis. This approach is aimed to identify novel disease genes and is funded by the DFG.

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bähring S, Rauch A, Toka O, Schroeder C, Hesse C, Siedler H, Fesüs G, Haefeli WE, Busjahn A, Aydin A, Neuenfeld Y, Mühl A, Toka HR, Gollasch M, Jordan J, Luft FC (2004) Autosomal-dominant hypertension with type E brachydactyly is caused by a rearrangement on the short arm of chromosome 12. Hypertension 43: 1-6

Hennies HC, Rauch A, Seifert W, Schumi C, Moser E, Al-Taji E, Tariverdian G, Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Rajab A, Giugliani R, Neumann TE, Eckl KM, Karbasiyan M, Reis A, Horn D (2004) Allelic heterogeneity in the COH1 gene explains clinical variability in Cohen syndrome. Am J Hum Genet 75: 138-145

Horn D, Weschke B, Zweier C, Rauch A (2004) Facial phenotype allows diagnosis of Mowat-Wilson syndrome in the absence of Hirschsprung disease. Am J Med Genet 124 A: 102-104

Rauch A, Hofbeck M, Cesnjevar R, Koch A, Rauch R, Buheitel G, Singer H, Weyand M (2004) Search for somatic 22q11.2 deletions in patients with conotruncal heart defects. Am J Med Genet 124A: 165-169

Rauch R, Rauch A, Koch A, Zink S, Kaulitz R, Girisch M, Singer H, Hofbeck M (2004) Laterality of the aortic arch and anomalies of the subclavian artery-reliable indicators for 22q11.2 deletion syndromes? Eur J Pediatr 163: 642-645

Rauch A, Rüschendorf F, Huang J, Trautmann U, Becker C, Thiel C, Jones KW, Reis A, Nürnberg P (2004) Molecular karyotyping using a SNP array for genome-wide genotyping. J Med Genet 41: 916-922

Rauch A, Zink S, Zweier C, Thiel CT, Koch A, Rauch R, Lascorz J, Hüffmeier U, Weyand M, Singer H, Hofbeck M (2005) Systematic assessement of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. J Med Genet 42: 871-876

Zweier C, Thiel CT, Dufke A, Crow YJ, Meinecke P, Suri M, Ala-Mello S, Beemer F, Bernasconi S, Bianchi P, Bier A, Devriendt K, Dimitrov B, Firth H, Gallagher RC, Garavelli L, Gillessen-Kaesbach G, Hudgins L, Kääriäinen H, Karstens S, Krantz K, Mannhardt A, Medne L, Mücke J, Kibaek M, Nylandsted Krogh L, Peippo M, Rittinger O, Schulz S, Schelley SL, Temple IK, Dennis NR, Van der Knaap MS, Wheeler P, Yerushalmi B,

Zenker M, Seidel H, Lachmeijer A, Prescott T, Kraus C, Lowry BR, Rauch A (2005) Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome. Eur J Med Genet 48: 97-111

Heinritz W, Zweier C, Froster UG, Strenge S, Kujat A, Syrbe S, Rauch A, Schuster V (2006) A missense mutation in the ZFHX1B gene associated with an atypical Mowat-Wilson syndrome phenotype. Am J Med Genet A 140: 1223-1227

Hüffmeier U, Zenker M, Hoyer J, Fahsold R, Rauch A (2006) A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. Am J Med Genet A 140: 2749-56

Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, Zenker M, Huffmeier U, Thiel C, Ruschendorf F, Nurnberg P, Reis A, Trautmann U (2006) Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. Am J Med Genet A140: 2063-74

Zweier C, Horn D, Kraus C, Rauch A (2006) Atypical ZFHX1B mutation associated with a mild Mowat-Wilson syndrome phenotype. Am J Med Genet A140: 869-872

4. Entwicklungsgenetik

Die Arbeitsgruppe für Molekulare Entwicklungsgenetik von Herrn Prof. Dr. A. Winterpacht beschäftigt sich mit der molekularen Genetik von Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen sowie deren genetisch bedingten Störungen. Neben grundlegenden Mechanismen der Zelldifferenzierung werden umschriebene organspezifische Entwicklungsdefekte sowie komplexe, angeborene Fehlbildungssyndrome und modifizierende Faktoren (Modifier) von Entwicklungsvorgängen untersucht. Dies umfasst auch fehlgesteuerte Differenzierungsprozesse bei der Tumorgenese. 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; 2. die Identifizierung modifizierender genetischer Determinanten der Niereninsuffizienz am Beispiel einer seltenen genetischen Erkrankung (Nagel-Patella-Syndrom); 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; und 4. die Untersuchung eines neu identifizierten Gens, dessen Expression mit der Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen assoziiert ist und das vermutlich eine Rolle bei der Keimzellentwicklung spielt. Es wird erwartet, dass die Aufklärung von Genen, Genfunktionen, Genexpressionsmustern und Gennetzwerken sowie möglicher Varianten hiervon neue Einblicke in das pathophysiologische Geschehen von genetischbedingten Entwicklungs- und Differenzierungsstörungen (auch Tumorentstehung) geben wird und darüber hinaus neue Ansatzpunkte für eine verbesserte Diagnostik und therapeutische Intervention liefert.

4. Developmental Genetics

The Molecular Developmental Genetics group of Prof. Dr. A. Winterpacht works on the basis of developmental processes and their hereditary defects. Besides a general interest in mechanisms of development and differentiation, the main focus of the work is on defined organ-specific defects as well as on complex inborn malformation syndromes and modifying factors (genetic modifiers) of developmental processes. This also includes misdirected differentiation in the process of tumorigenesis. Most of the work uses 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; 2. the identification of modifying genetic determinants responsible for variable renal insufficiency considering as an example a rare genetic disorder (Nail-Patella syndrome); 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; and 4. the characterization of a novel gene (*SPOC1*) which is probably involved in germ cell differentiation and whose expression is associated with survival time in patients with ovarian carcinoma. 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. R. J. O´Brien, Johns Hopkins Medical Institute, Baltimore, USA

Dr. Luca Scorrano, Venetian Institute of Molecular Medicine, Padova, Italien

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dreyer SD, Naruse T, Morello R, Zabel B, Winterpacht A, Johnson RL, Lee B, Oberg K C (2004) Lmx1b expression during joint and tendon formation: localization and evaluation of potential downstream targets. Gene Expr Patterns 4: 397-405

Schlickum S, Moghekar A, Simpson JC, Steglich C, O'Brien RJ, Winterpacht A, Endele SU (2004) LETM1, a gene deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome, encodes an evolutionarily conserved mitochondrial protein. Genomics 83: 254-261

Mohrmann G, Hengstler JG, Hofmann TG, Endele SU, Lee B, Stelzer C, Zabel B, Brieger J, Hasenclever D, Tanner B et al. (2005) SPOC1, a novel PHD-finger protein: association with residual disease and survival in ovarian cancer. Int J Cancer 116: 547-554

Tagariello A, Schlaubitz S, Hankeln T, Mohrmann G, Stelzer C, Schweizer A, Hermanns P, Lee B, Schmidt ER, Winterpacht A et al. (2005) Expression profiling of human fetal growth plate cartilage by EST sequencing. Matrix Biol 24: 530-538

Tagariello A, Heller R, Greven A, Kalscheuer V M, Molter T, Rauch A, Kress Wissenschaftsrat, Winterpacht A (2006). Balanced translocation in a patient with craniosynostosis disrupts the SOX6 gene and an evolutionarily conserved non-transcribed region. J Med Genet 43: 534-540

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 797.100 € 2005: 763.400 € 2006: 913.355 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 19.900 € 2005: 19.900 € 2006: 11.800 €

Berufungen / Appointments

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Zenker, W2-Professur für Innere Medizin und Molekulare Pathogenese an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald (2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Zenker, „Genetische Defekte des Laminin beta 2 beim kongenitalen nephrotischen Syndrom" Antrittsvorlesung: 1.2.2006

Dissertationen / Doctorate theses

Schlickum, Stephanie: Das Wolf-Hirschhorn-Syndrom – Untersuchung der molekularen Mechanismen komplexer, angeborener Fehlbildungen (2004)

Zweier, Christiane: Das Mowat-Wilson Syndrom: Klinische und genetische Definition einer neuen Krankheitsentität (2004)

Tagariello, Andreas: Identifizierung und Charakterisierung von Genen mit Einfluss auf Entwicklung und Erhalt des Knorpel-/Knochensystems (2005)

Ankenbrand-Krause, Ines: Beitrag der Gene GNB2L1 und SHOX zur Genese des idiopathischen Kleinwuchses (2006)

Schultheiß, Michael: No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Zenker, Facharzt für Humangenetik (19.10.2005)

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

Winterpacht A, Prof. Dr.
Editorial Board, Experimental and Clinical Sciences (EXCLI) Journal

Rauch A, Priv.-Doz. Dr. med.
Vorsitzende des wissenschaftlichen Beirats der Elternvereinigung KiDS-22q11 (Kinder mit DiDeletionssyndrom 22q11) (seit 2006)
Associate Editor, European Journal of Medical Genetics (Elsevier Verlag) (seit 2005)

Reis A, Prof. Dr. med.
Mitglied des Wissenschaftlichen Koordinierungs-Kommittees (Scientific Coordinating Committee, SCC) des Deutschen Humangenom Projekts (DHGP) (2001-2004)
Mitglied des Wissenschaftlichen Programm-Kommittees (SPC) der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) (2002-2006)
Sprecher der Wissenschaftlichen Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) (seit 2004)
Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) (seit 2006)
Korrespondierendes Mitglied der Akademie der Wissenschaften und der Literatur Mainz (mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse) (seit 2006)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. med. Anita Rauch: John M. Opitz Young Investigator Award (American Journal of Medical Genetics, 2004)

Priv.-Doz. Dr. med. Anita Rauch: Carl-Thiersch Habilitationspreis (Universität Erlangen, 2004)

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Zenker: Vortragspreis der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, 2006)

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Zenker: Sir Hans Krebs-Preis (Medizinische Hochschule Hannover, 2006)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

"Das instabile Genom: Mutagenese und Krebs", Symposium am 6.7.2005"

40 Jahre Humangenetik Erlangen", Symposium am 12.11.2005

Institut für Rechtsmedizin

Institute of Forensic Medicine

Universitätsstr. 22, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22272
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22274
E-Mail: sekretariat@recht.imed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. 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
Seidl, Stephan	Prof. Dr. med.	stephan.seidl@recht.imed.uni-erlangen.de	-22253
Hausmann, Roland	Prof. Dr. med.	roland.hausmann@recht.imed.uni-erlangen.de	-22884
Lötterle, Joachim	Prof. Dr. med.	joachim.loetterle@recht.imed.uni-erlangen.de	-22273
Schellmann, Burghard	Prof. Dr. med.	burghard.schellmann@recht.med.uni-erlangen.de	-22278
Lederer, Thomas	PD Dr. rer. nat.	thomas.lederer@recht.med.uni-erlangen.de	-22294

Forschungsschwerpunkte

- Morphologische Hirndruckdiagnostik
- Histologische Hypoxieäquivalente im menschlichen Kleinhirn
- Evaluation von Phosphatidylethanol als Alkoholmarker
- Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit nach intravenöser Gabe von Propofol
- Isolierung von Spermien und Epithelzellen mit Laser-Mikrodissektion und Druck-Katapultieren (LMPC)

Research Focus

- Morphological diagnosis of brain swelling
- Histological signs of hypoxic injury in the human cerebellum
- Evaluation of phosphatidylethanol as an alcohol marker
- Impairment of the fitness to drive after intravenous administration of propofol
- Isolation of sperms and epithelial cells by laser microdissection and pressure catapulting (LMPC)

1. Morphologische Hirndruckdiagnostik

Die Hirnschwellung ist Folge einer Ödementwicklung, die durch Einlagerung größerer Flüssigkeitsmengen im extracellulären Kompartment des Hirngewebes mit Bevorzugung der weißen Substanz charakterisiert ist. Sie stellt eine typische Komplikation der traumatischen Hirnschädigung dar und wird durch Störungen der Blut-Hirn-Schranke und der Mikrozirkulation sowie durch Reaktionen der ortsständigen Mikroglia verursacht. Ein generalisiertes Hirnödem geht regelmäßig mit einer Hirndrucksteigerung einher, die zu neurologischen Störungen unterschiedlicher Schweregrade oder zum Tod führen kann. Die Graduierung des zerebralen Hirnödems bei der Obduktion ist in der forensischen Neurotraumatologie von großer Bedeutung, insbesondere in solchen Fällen, bei denen fokale Läsionen nicht nachweisbar sind und das Hirnödem die einzige posttraumatische intrakranielle Veränderung darstellt. Während eine ausgeprägte Hirnschwellung im Allgemeinen anhand von mikroskopischen Befunden (z.B. abgeflachte Gyrierung, Einengung des Ventrikelsystems) erkennbar ist, kann die eindeutige Diagnose einer geringen oder mäßiggradigen Ödembildung im Rahmen der Obduktion sehr problematisch sein. Nachdem in der Literatur zu dieser Thematik nur wenige systematische Studien zu finden und die berichteten Ergebnisse teilweise sehr unterschiedlich sind, wurden im Institut für Rechtsmedizin Untersuchungen zur Wertigkeit verschiedener makroskopischer und mikroskopischer Parameter für die Graduierung des Hirnödems im forensischen Autopsiematerial durchgeführt. Hierzu wurden an 42 Gehirnen die Einschnürtiefe am Gyrus parahippocampalis (uncus) sowie die Höhe des Kleinhirntonsillenkonus gemessen. Ferner wurde histologisch die Ausdehnung der perivaskulären Räume in Gewebeproben aus sieben verschiedenen Hirnregionen mit Unterstützung eines automatisierten Bildanalysesystems erfasst. Als Kriterium für das Ausmaß der Hirnschwellung wurde die Abweichung des bei der Obduktion ermittelten Hirngewichtes von dem jeweiligen Normalgewicht zugrunde gelegt, welches auf der Basis der Körpergröße nach den Formeln von Röthig und Schaarschmidt berechnet wurde. Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten ließ keine Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern erkennen. Insofern kann den klassischen morphologischen „Hirndruckzeichen" keine Bedeutung für die postmortale Graduierung der Hirnschwellung beigemessen werden.

1. Morphological diagnosis of brain swelling

Brain swelling is caused by cerebral edema, which is characterized by abnormally large amounts of fluid in the extracellular compartment of brain tissue with preference for the white matter. It is a common phenomenon after traumatic brain injury due to a dysfunction of the blood-brain barrier, failure of the microcirculation, or reactions of the local glial cells. Generalized post-traumatic edema is regularly accompanied by an increased intracranial pressure, leading to various degrees of neurological disorders or death. Assessing the grade of cerebral edema at autopsy is of considerable interest in forensic neurotraumatology, especially if focal lesions are absent and cerebral edema is the only intracranial abnormality following blunt head injury. Whereas a distinct swelling of the brain can easily be recognized by morphological features such as flattening of gyri or reduction of the ventricular system, an accurate determination of mild or moderate degrees of cerebral edema can be very difficult at autopsy. Against the background of a limited number of systematic investigations in the literature as well as the inconsistency of their results, a study was performed at the Institute of Legal Medicine in order to evaluate both gross section and histological findings for the grading of cerebral edema in forensic autopsy cases. For this purpose the grooving of the temporal gyri (unci) as well as the extension of the cones at the basal part of the cerebellum were measured in 42 brains obtained at autopsy. Furthermore, the distension of perivascular spaces in tissue samples from seven different regions of the brains were evaluated histologically, assisted by an automatic image processing and analysis system. In each individual, the normal range of brain weight was calculated on the basis of the body height, using the formulae by Röthig and Schaarschmidt. The difference between this calculated (normal) value and the brain weight evaluated at autopsy was considered as a reliable criterion for the grade of brain swelling. Considering the results of statistical analyses, there was no evidence of a positive correlation between the various parameters. Hence, it can be concluded that both gross section and histological findings are of minimal significance for post-mortem grading of brain swelling.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hausmann R, Vogel C, Seidl S, Betz P (2006) Value of morphological parameters for postmortem grading of brain swelling. Int J Legal Med 120:219-225

2. Histologische Hypoxieäquivalente im menschlichen Kleinhirn

Der morphologische Nachweis einer hypoxischen Hirnschädigung ist in der Neurotraumatologie für die Todesursachenfeststellung von großer Bedeutung. Zu den wichtigsten histologischen Kriterien gehören Plasmolyse, Degeneration mit Zellschrumpfung, verstärkte Azidophilie und Verlust der Nissl Substanz. In morphologischen Untersuchungen konnte jedoch eine große Variabilität der verschiedenen zytologischen Kriterien einer Ganglienzellschädigung gezeigt werden, die im Wesentlichen durch Schwere, Dauer und Art der Hypoxie sowie durch die Überlebenszeit nach Beginn des Sauerstoffmangels erklärt wird. Außerdem besteht eine selektive Vulnerabilität bestimmter Regionen des Zentralnervensystems hinsichtlich einer hypoxischen oder ischämischen Schädigung. Als besonders vulnerabel haben sich die kortikalen Schichten 3, 5 und 6, die CA1 Region (Sommer´sche Sektor) sowie die Hippocampusregion und die Purkinjezellen des Kleinhirns erwiesen. Zu den wichtigsten in der Literatur beschriebenen Kriterien einer hypoxischen Schädigung von Purkinjezellen im Kleinhirn gehören Zellschwellung und Zellnekrosen mit Verlust der Kernfärbbar-

keit, sowie Zellschrumpfung und die sog. dunkle Zelldegeneration. Die eindeutige Feststellung solcher histologischer Befunde kann im Autopsiematerial schwieriger sein als in experimentellen Studien, zumal ähnliche Befundmuster durch postmortale Einflüsse hervorgerufen werden können. Darüber hinaus besteht in der Literatur Uneinigkeit über die früheste Manifestation von hypoxisch bedingten Purkinjezellnekrosen. Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl systematischer Studien wurde im Institut für Rechtsmedizin die Bedeutung der Purkinjezelldichte im Kleinhirn und verschiedener neuronaler Veränderungen für die Diagnosestellung und Abschätzung der Zeitdauer hypoxischer Zustände untersucht. Das Untersuchungskollektiv bestand aus autoptisch gewonnenem Kleinhirngewebe von 52 Verstorbenen mit akuten und unterschiedlich lange dauernden Sauerstoffmangelzuständen vor Todeseintritt. Ergebnisse der morphometrischen Auswertung: Eine signifikant verringerte Anzahl von Purkinjezellen (<6 Zellen/Längeneinheit von 1mm) sowie eine reduzierte Anzahl intakter Purkinjezellen (<50%) konnten in Fällen mit einer Reanimationsdauer von mindestens 2 Stunden nach Eintritt des Herz-Kreislaufstillstandes nachgewiesen werden. Zellzahlen unter 4 Zellen/ Längeneinheit fanden sich bei Verstorbenen mit diffuser Hirnschwellung, die über eine Zeitdauer von mindestens 3 Tagen künstlich beatmet wurden sowie bei Individuen mit intravitalem Hirntod. In diesen Fällen konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe zusätzlich eine Zellschrumpfung festgestellt werden. Gewebeproben, die in einem Autolyseexperiment bei Raumtemperatur bis zu 30 Stunden nach der Entnahme gelagert wurden, zeigten keine relevanten Autolyseveränderungen. Erst nach 46 Stunden Lagerung waren eine reduzierte Anzahl von Purkinjezellen sowie eine Zellschrumpfung zu verzeichnen. Zusammenfassung: die Ergebnisse lassen sich dahingehend interpretieren, dass eine morphometrische Erfassung der Anzahl von intakten Purkinjezellen im Kleinhirn sowie die quantitative Auswertung neuronaler Veränderung einen wichtigen Beitrag für die Diagnosestellung einer Hypoxie sowie für die Abschätzung der Hypoxiedauer vor Todeseintritt leisten können.

2. Histological signs of hypoxic injury in the human cerebellum

The morphological demonstration of hypoxic brain injury is of considerable interest in forensic pathology for determining the cause of death. In this context, the occurrence of plasmolysis, cellular degeneration with shrinkage, acidophilic behaviour, and loss of Nissl substance are the most important general microscopic criteria. But morphological studies revealed considerable polymorphism of ganglion cell lesions, predominantly determined by the severity, duration and form of hypoxia, as well as by the survival interval after the onset of oxygen deficiency. Furthermore, a selective vulnerability to hypoxic and ischemic damage could be demonstrated for definite regions of the central nervous system such as layers 3, 5 and 6 in the cerebral cortex, the CA1 area (Sommer sector), the end-plate in the hippocampus as well as the Purkinje neurons of the cerebellum. With respect to the Purkinje cells the primarily reported criteria for hypoxic damage are cell swelling, autolytic necrosis characterized by the lack of distinct nuclear staining, shrunken cells, as well as dark cell degeneration. However, the accurate determination of such histological findings is possibly more difficult in autopsy material than in experimental animals, as similar patterns of neuronal changes may possibly be induced by post-mortem influences. Furthermore, there is an inconsistency of data reported in the literature concerning the earliest manifestation of Purkinje cell necrosis following hypoxia. With respect to a limited number of systematic investigations in the literature, a study was performed at the Institute of Forensic Medicine in order to investigate the significance of both Purkinje cell numbers and various neuronal changes for the diagnosis and timing of hypoxic-induced lesions. For this purpose tissue samples were collected at autopsy from the cerebellar cortex of 52 individuals with a history of acute or prolonged cerebral hypoxia/ischemia before death. Results: Significantly reduced numbers of Purkinje cells (<6 cells/unit length of 1 mm) as well as a decreased portion (<50%) of intact Purkinje cells could be detected in individuals with a period of resuscitation of at least 2 h following acute circulatory arrest. Average cell numbers less than 4 cells/unit were found in individuals who suffered from diffuse brain swelling and were ventilated for at least 3 days as well as in individuals who died of brain death. Moreover, the Purkinje cells in these cases exhibited shrunken somata compared to the controls. Specimens which had been stored at room temperature up to 30 h after removal at autopsy showed no significant autolytic changes of the Purkinje cells. After 46 h, however, reduced Purkinje cell numbers as well as shrunken cell bodies were found.
Summary: it can be concluded that the morphometrical evaluation of both Purkinje cell numbers and neuronal changes contributes to diagnosis and timing of hypoxic injury in human brain.

3. Evaluation von Phosphatidylethanol als Alkoholmarker

Bei Phosphatidylethanol (PEth), das als möglicher Alkoholmarker diskutiert wird, handelt es sich um ein abnormales Pospholipid, welches von Säugerzellen unter Ethanolbelastung gebildet und gespeichert wird. Ein erstes Ziel der in Zusammenarbeit mit dem Institut für Labormedizin der Universitätsklinik Lund (Schweden) und der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel (Schweiz) durchgeführten Studie war die Untersuchung von PEth-Spiegeln in Organen und Körperflüssigkeiten von verstorbenen Alkoholikern und abstinenten Personen (Kontrollfälle). Zusätzlich wurden zur Einschätzung des Einflusses unterschiedlicher Lagerungsbedingungen auf die PEth-Konzentrationen Untersuchungen an Organen von Ratten und an menschlichem Blut durchgeführt. Die Untersuchungen an Organen von Ratten zeigten, dass ein großer Anteil der sehr hohen PEth-Konzentrationen, die in den Organen sämtlicher verstorbenen Alkoholiker gemessen worden waren, auf die La-

gerung der Organe bei -20°C zurückzuführen sein dürfte. Organproben von Verstorbenen, die zum Todeszeitpunkt alkoholisiert waren, müssen demnach in geeigneter Weise gelagert werden, um eine Verfälschung der PEth-Messungen zu vermeiden. Kann die Extraktion innerhalb weniger Stunden nach der Obduktion erfolgen, sollten die Proben nicht eingefroren, sondern gekühlt gelagert werden. Bei längeren Zeitintervallen sind ein Einfrieren in flüssigem Stickstoff und anschließende Lagerung bei -80°C erforderlich. Blutproben, die Ethanol enthalten, können gekühlt bis zu 72 Stunden aufbewahrt werden. Bei längeren Lagerungszeiten ist auch hier ein Einfrieren in flüssigem Stickstoff und eine Lagerung bei -80°C erforderlich, um eine Beeinflussung der PEth-Spiegel zu vermeiden.

3. Evaluation of phosphatidylethanol as an alcohol marker

Phosphatidylethanol (PEth) is an abnormal phospholipid that is formed and accumulated in mammalian cells that have been exposed to ethanol. PEth has been proposed as a marker of ethanol abuse. The preliminary aim of this study that was performed in collaboration with the Institute of Laboratory Medicine, University Hospital of Lund (Sweden) and with the Psychiatric University Clinic Basel (Switzerland) was the investigation of PEth levels in organs and body fluids of deceased alcoholics and abstinent people as control cases. In addition, experiments on rat tissues and human blood were performed to evaluate the effect of various storage conditions on PEth concentrations. The rat experiments indicated that the very high PEth concentrations found in the organs of the alcoholics were probably largely formed while the organs were frozen at -20°C. The data suggest that tissue material from bodies that were exposed to ethanol must be stored properly to obtain reliable results from subsequent analysis for PEth. Tissue should not be frozen at -20°C but instead stored refrigerated until extraction, preferably within hours of autopsy, or frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C. Blood samples that contain ethanol can be stored refrigerated for up to 72 hr or frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C without affecting PEth levels.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Aradottir S, Seidl S, Wurst FM, Jönsson BAG, Alling C (2004) Phosphatidylethanol in human organs and blood. Alcohol Clin Exp Res 28: 1718-1723

4. Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit nach intravenöser Gabe von Propofol

Mit dem Syndrom-Kurztest (SKT), einem einfachen Reaktionstest und originalen Fahrerlaubnis-Prüfungsbögen wurden Schwere und Dauer kognitiver Leistungseinbußen nach intravenöser Gabe von Propofol überprüft. Die Testbatterie wurde an 23 Personen vor, unmittelbar nach sowie 1 und 2 Stunden nach Propofolgabe angewandt. Sechs Individuen wiesen unmittelbar nach der Anästhesie sehr leichte und weitere vier Personen leichte Defizite auf, deren Ausmaß einer mittleren organischen neuropsychologischen Erkrankung oder Demenz entsprach. Der Zustand der Probanden besserte sich rasch, so dass 2 Stunden nach Propofolgabe nur noch eine Person sehr leichte Defizite hinsichtlich Gedächtnis und Aufmerksamkeit zeigte. Patienten sollten sich daher mindestens 2 Stunden nach einer Propofol-Anästhesie jeglicher Teilnahme am Straßenverkehr enthalten und das Führen eines Kraftfahrzeuges sollte erst nach Ablauf von 6 Stunden gestattet werden.

4. Impairment of the fitness to drive after intravenous administration of propofol

The severity and duration of cognitive performance capacity deficits after intravenous administration of propofol were determined using the validated psychological test procedure SKT (Syndrome Short Test), a simple reaction test and original driving license exam questions. The test battery was performed before, immediately after as well as 1 and 2 h after propofol administration in 23 persons. Immediately after propofol anaesthesia, 6 individuals had a slight performance loss and 4 subjects showed mild deficits, consistent with medium organic neuropsychologic disorder or dementia. The status of the subjects rapidly changed for the better and 2 h after propofol anaesthesia only one person (4%) showed slight deficits of memory and attention. Therefore it is suggested that patients refrain from any participation in road traffic for at least 2 h after propofol anaesthesia. Driving a car should not be admitted until an interval of 6 h has elapsed.

5. Isolierung von Spermien und Epithelzellen mit Laser-Mikrodissektion und Druck-Katapultieren (LMPC)

Die Laser-Mikrodissektion bietet die Möglichkeit, einzelne Zellen einer Gewebeprobe oder eines Ausstrichpräparates zu isolieren und gezielt zu untersuchen. Das System, das für diese Studie verwendet wurde (PALM MicroBeam), erlaubt eine präzise Laser-Mikrodissektion und nutzt eine kontaktfreie Laser-Druck-Katapulttechnik, bei welcher die hohe Energie eines fokussierten Laserstrahls das Katapultieren einer Zelle oder von Zellverbänden direkt in ein Auffanggefäß erlaubt. Die kontaktfreie Mikrodissektion und Isolierung von Zellen ohne erforderliche weitere Manipulationen erscheint ideal für foren-

sische Zwecke, da die Gefahr von Kontaminationen minimiert wird. Die Tests für forensische Anforderungen wurden mit auf verschiedene Typen von Objektträgern aufgebrachten Mundschleimhautausstrichen, postkoital gewonnenen Scheidenausstrichen und Spermienausstrichen durchgeführt. Schneiden und Katapultieren gelang – abgesehen von Objektträgern des Typs „super-frosted" - in allen Fällen. Die anschließende PCR wurde mit dem *genRES*® MPX-2 Amplification Kit durchgeführt. Im Falle von Spermienpräparaten, die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt waren, konnten keine Fragmente >200 bp nachgewiesen werden. Partielle genetische Profile waren aus DNA-Mengen, die nur zwei Zell-Äquivalenten entsprachen, detektierbar. Komplette Profile konnten jedoch aus allen Präparaten mit mindestens 10 Epithelzellen gewonnen werden, was auf einen möglichen Nutzen dieser Methode für die kontaminationsfreie forensische Analyse von Misch- oder Mikrospuren hindeutet.

5. Isolation of sperms and epithelial cells 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. For forensic purposes, contact free microdissection and cell collection without any further manipulations seems to be ideal particularly to avoid sample contamination. The system used for this study (PALM MicroBeam) allows precise laser microdissection and uses a contactless laser pressure catapulting technique, where high energy generated by a focused laser light allows to catapult single dissected cells into a collecting vessel. The tests for forensic purposes were performed with smear preparations from post-coital vaginal swabs, sperm swabs and buccal cell swabs on different types of microscopic slides. Apart from super-frosted slides, cutting and catapulting of selected cells was possible in all cases. Subsequent PCR was performed using the *genRES*® MPX-2 Amplification Kit. In the case of sperm cells stained with Hematoxylin-Eosin, fragments being larger than about 200 bp could not be detected. Partial genetic profiles were obtained for DNA amounts originating from only two cell equivalents. Complete profiles, however, were observed with all preparations of a minimum of ten epithelial cells, pointing out a potential benefit of this technique for the contamination-free forensic analysis of extremely small specimens or mixed stains.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Seidl S, Burgemeister R, Hausmann R, Betz P, Lederer T (2005) Contact free isolation of sperms and epithelial cells by laser microdissection and pressure catapulting (LMPC). Forensic Sci Med Pathol 1: 153-157

Anhang / Appendix

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 6.042 € 2006: 2.042 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Lederer, Thomas: Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die gerichtliche Spuren- und Abstammungsanalyse (10.07.2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Behrendt, Stefanie: Qualitativer und quantitativer Eisennachweis zur forensischen Altersschätzung von Hirnkontusionen bei Verstorbenen mit Schädel-Hirn-Trauma (2004)

Mehnert, Ryoko: Neuronale Apoptose im menschlichen Gehirn nach Schädel-Hirn-Trauma (2004)

Vogel, Corinna: Morphometrische Untersuchungen zur postmortalen Diagnose und Graduierung der Hirnschwellung (2004)

Mitgliedschaften und Mitarbeit 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

Prof. Dr. Roland Hausmann
Mitglied des Fachberatergremiums im Gebiet Rechtsmedizin der Bayerischen Landesärztekammer
Editorial Board, International Journal of Legal Medicine
Editorial Board, Forensic Science, Medicine, and Pathology

Prof. Dr. Stephan Seidl
Editorial Board, Straßenverkehrsrecht
Editorial Board, Forensic Science, Medicine, and Pathology

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Institute and Outpatient Clinic of Occupational, Social, and Environmental 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
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Thomas Göen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26121
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22317
E-Mail: thomas.goeen@ipasum.med.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	-26121
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
- Qualitätssicherung von gesundheitsfördernden Maßnahmen

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
- Quality assurance of actions for health promotion

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 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. 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. 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 von der LMU München entwickelte e-Learning-Plattform („Casus"), die sich mit der Diagnostik und dem „Case Management" von arbeits- und umweltmedizinischen Patienten auseinandersetzt, wird seit Wintersemester 2004/2005 regelmäßig im arbeitsmedizinischen Kurs eingesetzt.

Preface

Occupational medicine is defined through the teachings of exchange relationships between work and occupation on the 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 auf Arbeits- und Umweltmedizin

Erfassung der Exposition und Beanspruchung – Biomonitoring, Methodenentwicklung

Im Bereich der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie stellt das Biomonitoring eine Maßnahme der Individualprävention dar, bei der das Ausmaß der Gefahrstoffbelastung des Menschen und der daraus resultierenden gesundheitlichen Beanspruchung erfasst wird. Das Biomonitoring hat in Deutschland und in der Europäischen Union bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge und in der Prävention einen hohen Stellenwert erlangt. Das Biomonitoring beinhaltet die quantitative Erfassung der inneren Belastung durch die Bestimmung der Gefahrstoffe und deren Metabolite im biologischen Material (Belastungsmonitoring), es können aber auch Wirkungen des Schadstoffes auf dem Organismus gemessen werden (Biologisches Effektmonitoring). Immer mehr an Bedeutung ge-

winnt aus wissenschaftlicher Sicht das biochemische Effektmonitoring. Man versteht darunter im Wesentlichen die Quantifizierung von Reaktionsprodukten mutagener Substanzen, die kovalent als Addukte an Makromoleküle wie Proteine und DNA gebunden sind. Voraussetzung für das Biomonitoring sind empfindliche und spezifische analytische Verfahren, mit denen sich die verschiedenen Parameter in Körperflüssigkeiten bestimmen lassen. Die Entwicklung derartiger Methoden insbesondere für das Adduktmonitoring ist ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten an unserem Institut. Die Entwicklung neuer analytischer Methoden basiert auf dem Einsatz von Kombinationen der Chromatographie mit der Massenspektrometrie (GC/MS und LC/MS) sowie einer modernen Elementanalytik (GF-AAS und ICP/MS). Diese Forschung wird insbesondere durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

Analytische und arbeitsmedizinische Beurteilung der Exposition – Qualitätssicherung, Grenzwertevaluierung

Ziel jeder arbeitsmedizinisch / umweltmedizinisch-toxikologischen Untersuchung ist ein ärztlicher Befund, der sich auf ein analytisch zuverlässiges Laborergebnis stützt. Dieses Laborergebnis muss mit den entsprechenden Ergebnissen anderer Laboratorien sowie den einschlägigen Referenz- und Grenzwerten (BAT-Wert, BL-Wert, EKA) vergleichbar sein. Die 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 39. externe Qualitätssicherungsprogramm. Es umfasst 125 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.

1. Quantitative assessment of hazardous substances in biological materials and their effects in occupational and environmental medicine

Assessment of exposure and effect – biological monitoring, evaluation of methods

In occupational/environmental-medical toxicology biological monitoring represents a measure of the individual prevention with which the exposure against hazardous substances of human beings as well as health effects resulting from this exposure can be assessed. In occupational medicine biological monitoring has attained high value in Germany and in the European Union for health surveillance examinations and in the prevention. Biological monitoring considers the quantitative assessment of the internal exposure by the determination of the hazardous substances and their metabolites in biological monitoring (dose monitoring). However, effects of these hazardous substances on the human organism can also be measured (biological effect monitoring). The biochemical effect monitoring gains from a scientific point of view more and more important. This monitoring considers the determination of reaction products of mutagenic substances which are bound covalently as an adduct to macromolecules like proteins and DNA. A prerequisite for biological monitoring are sensitive and specific analytical methods with which the various parameters can be determined in body fluids like blood and urine. The evaluation of such analytical methods particularly for the monitoring of adducts is a main topic of our scientific work. The development of analytical methods nowadays is based on the use of the combination of chromatographic techniques with mass spectrometry (GC/MS and LC/MS/MS) as well as on modern analytical techniques for the determination of metals in body fluids (GF-AAS and ICP/MS). This research is sponsored particularly by the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Analytical and medical evaluation of exposure – quality assurance, establishment of biological threshold limits

Aim of each occupational / environmental-toxicological examination is the establishment of a medical finding which is based on analytically reliable result. The result must be comparable with the corresponding results of other laboratories as well as with the relevant reference values and biological limit values (biological tolerance values at the workplace – BAT, biological guiding values – BLW, exposure equivalents to carcinogenic substances - EKA). The prerequisites of it must be achieved by the use of standard operational analytical procedures and the strict use of a quality assurance program. On 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

Scientific Committee on Occupational Toxicology (SCOT), Montreal

Scientific Committee on Occupational Exposure Levels (SCOEL), Luxemburg

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lackmann GM, Schaller KH, Angerer J (2004) Organochlorine compounds in breast fed vs. bottle fed infants: preliminary results at six weeks of age. Sci Total Environ 329: 289-293

Preuss R, Angerer J (2004) Simultaneous determination of 1- and 2-naphthol in human urine using online clean-up column switching liquid chromatography – fluorescence detection. J Chrom B 801: 307-316

Schettgen T, Rossbach B, Kütting B, Letzel S, Drexler H, Angerer J (2004) Determination of haemoglobin adducts of acrylamide and glycidamide in smoking and non-smoking persons of the general population. Int J Hyg Environ Health 207: 531-539

Schettgen T, Kütting B, Hornig M, Beckmann MW, Weiss T, Drexler H, Angerer J (2004) Transplacental exposure of neonates to acrylamide – a pilot study. Int Arch Occup Environ Health 77: 213-216

Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H (2004) Dimethyl sulphate; a hidden problem in occupational medicine. Occup Environ Med 61: 73-75

Böttcher M, Schettgen T, Kütting B, Pischetsrieder M, Angerer J (2005) Mercapturic acids of acrylamide and glycidamide as biomarkers of the internal exposure to acrylamide in the general population. Mutat Res 580: 167-176

Böttcher MI, Angerer J (2005) Determination of the major mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine by LC-ESI-MS/MS. J Chrom B Analyt Technol Biomed Life Sci 824: 283-294

Hennebrüder K, Angerer J (2005) Determination of DMF modified DNA base N4-methylcarbamoylcytosine in human urine using off-line sample clean-up, two dimensional LC and ESI-MS/MS detection. J Chrom B 822: 124-132

Käfferlein HU, Ferstl C, Burkhart-Reichl A, Hennebrüder K, Drexler H, Brüning T, Angerer J (2005) The use of biomarkers of exposure of N,N-dimethylformamide in health risk assessment and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry. Occup Environ Med 62: 330-336

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Eckstein R, Weisbach V, Angerer J (2005) Intravenous exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. Arch Toxicol 79: 689-693

Koch HM, Preuss R, Drexler H, Angerer J (2005) Exposure of nursery school children and their parents and teachers to di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate. Int Arch Occup Environ Health 78: 223-229

Koch HM, Bolt H, Preuss R, Angerer J (2005) New Metabolites of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in Human Urine and Serum After Single Oral Doses of Deuterium Labelled DEHP. Arch Toxicol 79: 367-376

Kütting B, Schettgen T, Beckmann MW, Angerer J, Drexler H (2005) The influence of diet on exposure to acrylamide – Reflections on the Validity of a Questionnaire. Ann Nutr Metab 49: 173-177

Preuss R, Drexler H, Böttcher M, Wilhelm M, Brüning T, Angerer J (2005) Current external and internal exposure to naphthalene of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. Int Arch Occup Environ Health 78: 355-362

Preuss R, Koch HM, Angerer J (2005) Biological Monitoring of the 5 major metabolites of DEHP in human urine using column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chrom B 816: 269-280

Barr D, Angerer J (2006) Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and malathion. Environ Health Perspect 114: 1763-1769

Böttcher MI, Bolt HM, Drexler H, Angerer J (2006) Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide. Arch Toxicol 80: 55-61

Boettcher MI, Bolt HM, Angerer J (2006) Acrylamide exposure via the diet: influence of fasting on urinary mercapturic acid metabolite excretion in humans. Arch Toxicol 80: 817-819

Lüersen L, Wellner T, Koch HM, Angerer J, Drexler H, Korinth G (2006) Penetration of ß-naphthylamine and o-toluidine through human skin in vitro. Arch Toxicol 80: 644-646

Midasch O, Schettgen T, Angerer J (2006) Pilot study on the perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate exposure of the German general population. Int J Hyg Environ Health 209: 489-496

Preuss R, Roßbach B, Wilhelm M, Brüning T, Angerer J (2006) External and internal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) among workers in the production of fire-proof materials – proposal of a Biological Monitoring Guidance Value. Int J Hyg Environ Health 209: 575-580

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 wird derzeit auf verschiedene, zum Teil nur schwer miteinander vergleichbare Modelle verwiesen. 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 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 und Dipl.-Ing. K. H. Schaller nimmt die entsprechenden Kennzeichnungen hautresorbierbarer Stoffe in Deutschland vor.

2. 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 and 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)

Dr. S. Kezic, Coronel Institute of Occupational Health, Academic Medical Center, Universität Amsterdam, Niederlande

Dr. J.J. van de Sandt, TNO Nutrition and Food Research, Physiological Science Department, Zeist, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Van de Sandt JJ, van Burgsteden JA, Cage S, Carmichael PL, Dick I, Kenyon S, Korinth G, Larese F, Limasset JC, Maas WJ, Montomoli L, Nielsen JB, Payan JP, Robinson E, Sartorelli P, Schaller KH, Wilkinson SC, Williams FM (2004) In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: a multi-centre comparison study. Regul Toxicol Pharmacol 39: 271-281

Korinth G, Schaller KH, Drexler H (2005) Is the permeability coefficient Kp a reliable tool in percutaneous absorption studies? Arch Toxicol 79: 155-159

Lüersen L, Wellner T, Koch HM, Angerer J, Drexler H, Korinth G (2006) Penetration of beta-naphthylamine and o-toluidine through human skin in vitro. Arch Toxicol 80: 644-646

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. 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 Acrylyamid in Lebensmittel und Phthalate in Konsumgütern, und daraus abgeleitete Kausalzusammenhänge postuliert werden.

3. 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. 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 par-

ticularly have to offer fast and adequate approaches if in the public with given occasions high exposure to chemical agents are postulated, e.g. acrylamide in food or phthalates in consumables, 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kütting B, Tomandl B, Drexler H (2004) Prevention of work-related decompression illness events by detection of a cardiac right-to-left shunt. Scand J of Work and Environmental H 30: 331-333

Kütting B, Brehler R, Traupe H (2004) Allergic contact dermatitis in infancy – Strategies of prevention and risk management. Eur J Dermatol 2: 80-85

Schmid K, Wallaschofski H, Drexler H (2004) Student health policy of a German medical school – results of a cross sectional study concerning students´ immunity to vaccine-preventable diseases. Int J Hyg Environ Health 207: 595-600

Schmid K, Drexler H (2004) Medical Surveillance in Biotechnology Research Laboratories: Is There a Need for Special Medical Check-ups? Journal of Occupational & Environmental Medicine 46: 607-608

Korinth G, Göen T, Koch HM, Merz T, Uter W (2005) Visible and subclinical skin changes in male and female dispatch department workers of newspaper printing plants. Skin Res Technol 11: 132-139

Schmid K, Broding HC, Uter W, Drexler H (2005) Transepidermal water loss and incidence of hand dermatitis in a prospectively-followed cohort of apprentice nurses. Contact Dermatitis 52: 247-253

Schmid K, Boettcher MI, Pelz JWO, Meyer T, Korinth G, Angerer J, Drexler H (2006) Investigations on Safety of Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. European Journal of Surgical Oncology 32: 1222-1225

4. Qualitätssicherung von gesundheitsfördernden Maßnahmen

Eine wichtige Aufgabe der präventivmedizinischen Fächer Arbeitsmedizin und Sozialmedizin ist es, gesundheitsfördernde Maßnahmen während und außerhalb der Arbeit zu entwickeln, ihre Anwendung zu fördern und ihre Wirksamkeit zu prüfen. In dem Netzwerk „Erlanger Modell betrieblicher Gesundheitsförderung" wird versucht, eine nachhaltige gesundheitsfördernde Kultur im Betrieb zu initiieren. Gesundheitsförderndes Verhalten soll nicht zeitlich begrenzt von außen in den Betrieb gebracht werden, sondern nach der Initiierungsphase im gesamten Betrieb weiter gelebt werden. Träger des Netzwerkes sind das Gesundheitsamt Erlangen, die Stadt Erlangen und die Siemens Betriebskrankenkasse sowie die Vereine TV1848 Erlangen und der Deutsche Hausfrauenbund. Teilnehmende Unternehmen sind sowohl Betriebsteile von Großunternehmen als auch klein- und mittelständische Betriebe der Region. Das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin und das Interdisziplinäres Institut für Wissenschaftstheorie und Wissenschaftsgeschichte der Universität Erlangen-Nürnberg haben den Auftrag, dieses Netzwerk wissenschaftlich zu evaluieren. Aufgabe der Evaluation ist es, die Ziele der Initiative auf ihre Konsistenz und Machbarkeit, die eingesetzten Mittel auf ihre Zieltauglichkeit und Effizienz und das Netzwerk insgesamt auf seine Nachhaltigkeit hin zu beurteilen. Die Ergebnisse der begleitenden Evaluation werden regelmäßig den Trägern und Teilnehmern des Netzwerks mitgeteilt und dienen dabei kontinuierlich der Qualitätskontrolle und der Optimierung der Initiative.

4. Quality assurance of actions for health promotion

The network "Erlangen model of workplace health promotion" aims at initiate a sustainable culture in the enterprise. Health promotional behaviour should not be introduced singularly into the enterprise, but should rather grow in the whole enterprise after an initial promotion step. Important in prevention tasks of occupational and medicine and social medicine is it to develop workplace health-promoting measures, promote their application and examine their effectiveness. The „Erlangen model of workplace health promotion "-network tries to initiate a sustainable health-promoting culture in companies. Health-promoting behaviour is to be brought not temporally limited into companies and should be conserved after initiation phases in the entire enterprise. Carriers of the current network are public health authorities, the city of Erlangen, the Siemens health insurance as well as the sports club TV1848. Participating companies in this study are divisions of large-scale companies as well as small and medium-size companies of the region. The Institute for occupational-, social and environmental medicine and the Interdisciplinary Institute for philosophy and history of science evaluate the network. Task of the evaluation is to verify the goals of the initiative on its consistency and feasibility and to judge the assigned means for the objectives fitness and efficiency as well as the whole network concerning its sustainability. The evaluation results are communicated regularly to the carriers and participants of the network and serve continuously as a quality control and further project optimization.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Broding HC, Kiesel J, Lederer P, Drexler H (2006) Erlanger Modell betrieblicher Gesundheitsförderung – Initiierung einer nachhaltigen gesundheitsfördernden Kultur im Betrieb. Dokumentationen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 46. Jahrestagung, Gentner-Verlag, Stuttgart, 292-295

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 753.378 € 2005: 657.988 € 2006: 473.387 €

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Horst Christoph Broding, Facharzt für Arbeitsmedizin (2004)

Priv.-Doz. Dr. med. Birgitta Kütting, Facharzt für Arbeitsmedizin (2005)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Schmid: Innerbetriebliche Epidemiologie als Aufgabe des Betriebsarztes am Beispiel von Gefährdungen im Gesundheitswesen (2005)

Priv.-Doz. Dr. med. Birgitta Kütting: Acrylamidbelastung in der Allgemeinbevölkerung - Identifizierung von Ursachen und kritische Validierung anamnestischer Angaben durch die Korrelation mit objektiven Befunden (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Gonzalez-Reche, Luis Mariano: Entwicklung analytischer Verfahren zum Nachweis und zur Bestimmung von modifizierten DNA-Basen in humanen Körperflüssigkeiten (2004)

Pöllot, Kerstin: Gesundheitsförderung durch sportliche Aktivität. Eine vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit eines lebenstilorientierten Ausdauertrainingsprogramms gegenüber einem strukturierten Ausdauertrainingsprogramm. Diplomarbeit im Fach Sportwissenschaften (2005)

Preuß, Ralf: Erarbeitung eines analytischen Verfahrens zum Biomonitoring von Naphthalin und dessen Anwendung in der umwelt- und arbeitsmedizinischen Diagnostik (2005)

Weiß, Tobias: Entwicklung und Anwendung analytischer Methoden zum Biologischen Monitoring und Biochemischen Effektmonitoring von aromatischen Aminen im Rahmen arbeits- und umweltmedizinischer Fragestellungen (2005)

Koch, Holger: Untersuchung der Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)-Belastung der Allgemeinbevölkerung – Durchführung eines Humanbiomonitorings (2006)

Schettgen, Thomas: Biochemisches Effekt-Monitoring in der Umweltmedizin – Hämoglobin-Addukte von Acrylamid, Glycidamid und Acrylnitril im Blut der Allgemeinbevölkerung (2006)

Schwager, Christina: Häufigkeit und Management von Nadelstichverletzungen im Bereich eines großen Universitätsklinikums (2006)

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 Arbeitsgruppe "Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material" 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
Vizepräsident der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP)
International Academic Councilor der International Society of Exposure Analysis (ISEA)
Vorsitzender der Arbeitsgruppe Gefahrstoffe der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
stellv. Vorsitzender der Kommission Humanbiomonitoring des Umweltbundesamtes
Leiter der Arbeitsgruppe Analytische Chemie der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Mitglied der Arbeitsgruppe Aufstellung von MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Mitglied Health and Environmental Sciences Institute (Washington D.C.); Technical Committee: Integration of Biomonitoring Exposure data into the Risk Assessment Process
Mitglied des Arbeitskreises 3 Gefahrstoffe der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Vorstandsmitglied der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen
Mitherausgeber, International Journal of Hygiene and Environmental Health
Mitherausgeber, Umweltmedizin in Forschung und Praxis
Editorial Board, Journal of Chromatography B

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)
Leiter der ad-hoc Arbeitsgruppe "Hautresorption" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG
International Commission on Occupational Health - Scientific Committee on Occupational Toxicology (SCOT)
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

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Th. Göen
Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)
Mitglied der Arbeitsgruppe Arbeitsgruppe Analytische Chemie der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Mitglied der ad-hoc-Arbeitsgruppe Hautresorption der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Mitglied der Arbeitsgruppe Aufstellung von MAK-Werten der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Mitglied der Arbeitsgruppe Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Fachgutachter der Deutschen Akkreditierungsstelle Chemie (DACH)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen in der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, München

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen in der Sozial- und Arbeitsmedizinischen Akademie Baden-Württemberg e.V., Ulm

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

Gemeinsame Konferenz der International Society of Environmental Medicine, der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin und des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, Erlangen (2005)

Evidence-basierte Gesundheitsförderung und Prävention in Zusammenarbeit mit dem Interdisziplinären Zentrum für Public Health der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen (2006)

Institut für Medizinische Physik

Institute 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	PD Dr. rer. nat.	klaus.engelke@imp.uni-erlangen.de	-22829
Kachelrieß, Marc	Prof. Dr. rer. biol. hum.	marc.kachelriess@imp.uni-erlangen.de	-22957
Kemmler, Wolfgang	PD Dr. phil.	wolfgang.kemmler@imp.uni-erlangen.de	-23999
Langenbucher, Achim	Prof. Dr. rer. biol. hum.	achim.langenbucher@imp.uni-erlangen.de	-25557
Müller, Reinhold	Prof. Dr. rer. nat.	reinhold.mueller@imp.uni-erlangen.de	-22394

Forschungsschwerpunkte

- Medizinische Bildgebung
- Computerunterstützte Chirurgie
- Medizinische Bildverarbeitung
- Medizinische Optik
- Strahlentherapie
- Osteoporoseforschung
- Dosimetrie und Strahlenschutz
- Bestimmung und Reduzierung der Patientendosis
- Qualitäts- und Risikomanagement

Research Focus

- Medical Imaging
- Computer Assisted Surgery
- Medical Image Processing
- Medical Optics
- Radiation Therapy
- Osteoporosis Research
- Dosimetry and Radiation Protection
- Assessment and Reduction of Patient Dose
- Quality Control and Risk Management

Vier ausgewählte Bereiche werden im Folgenden beschrieben; ein aktueller Überblick über weitere Bereiche ist auf unserer homepage unter http://www.imp.uni-erlangen.de zu finden.

Four selected areas are described below; an updated review of all areas can be found at any time on our homepage http://www.imp.uni-erlangen.de.

1. Bildgebende Verfahren

Die Weiterentwicklung und der Einsatz bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik 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 Flächen-Detektoren für noch schnellere Volumenaufnahmen, neue Verfahren zur Dosisreduktion bis hin zu einer Dosisautomatik und neue klinische Anwendungen. Schwerpunkte stellen dabei die Bildgebung am Herzen mit Spiral-CT, die am IMP in den 90iger Jahren entwickelt wurde, bildgestützte navigierte Interventionen und Therapie und die Mikro-CT dar. Hierfür stehen auch eigene Geräte zur Verfügung, wie ein CT-fähiges C-Bogen-Gerät und mehrere selbst entwickelte Mikro-CT-Geräte. Kernspintomographie (ein eigener 1,5 T Forschungsscanner steht zur Verfügung), Ultraschall in der Osteoporoseforschung, Positronenemissionstomographie und optische Bildgebung ergänzen das Spektrum der Aktivitäten.

1. 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. We presently focus on spiral CT imaging of the heart which was developed at the IMP in the 1990s, on image-based navigated interventions and therapy and on micro-CT. Dedicated scanners such as a CT-capable C-arm system and several micro-CT scanners of our own development are available for this. Magnetic resonance tomography (a 1.5 T research scanner is available), ultrasound in osteoporosis research, positron emission tomography and optical imaging complete the spectrum of activities.

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kachelrieß M, Knaup M, Kalender WA (2004) Extended parallel backprojection for standard three-dimensional and phase-correlated four-dimensional axial and spiral cone-beam CT with arbitrary pitch, arbitrary cone-angle, and 100% dose usage. Med Phys 31: 1623-1641

Riess T, Fuchs T, Kalender WA (2004) A new method to identify and to correct circular artifacts in X-ray CT images. Physica Medica XX: 43-55

Smekal v. L, Kachelrieß M, Stepina E, Kalender WA (2004) Geometric misalignment and calibration in cone-beam tomography. Med Phys 31: 3242-3266

Watzke O, Kalender WA (2004) A pragmatic approach to metal artifact reduction in CT: merging of metal artifact reduced images. European Radiology 14: 849-856

Kalender WA (2005) CT: the unexpected evolution of an imaging modality. European Radiology 15 Suppl. 4: D21-D24

Sourbelle K, Kachelrieß M, Kalender WA (2005) Reconstruction from truncated projections in CT using adaptive detruncation. European Radiology 15: 1008-1014

Kyriakou Y, Kachelrieß M, Knaup M, Krause JU, Kalender WA (2006) Impact of the z-flying focal spot on resolution and artefact behavior for a 64-slice spiral CT scanner. European Radiology 16: 1206-1215

Kachelrieß M, Sourbelle K, Kalender WA (2006) Empirical cupping correction: A first-order raw data precorrection for cone-beam computed tomography. Med Phys 33: 1269-1274

Kalender WA (2006) X-ray Computed Tomography. Phys Med Biol 51: R29-R43

Kachelrieß M, Knaup M, Kalender WA (2006) Multithreaded cardiac CT. Med Phys 33: 2435-2447

Kyriakou Y, Riedel T, Kalender WA (2006) Combining deterministic and Monte Carlo calculations for fast estimation of scatter intensities in CT. Phys Med Biol 51: 4567-4586

2. Medizinische Bildverarbeitung

Die Medizinische Bildverarbeitung stellt 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 stellte die Entwicklung des Medical Image Analysis Frameworks (MIAF) dar. Es handelt sich dabei um ein modulares Toolset insbesondere zur quantitativen Analyse von CT Bilddaten. MIAF unterstützt den DICOM 3 Standard und kann Daten von etwa 20 verschiedenen CT Scannern importieren. Zwei Applikationen, MIAF-Spine und MIAF-Femur,

werden bereits zur Auswertung von klinischen Studien im Osteoporosebereich eingesetzt. MIAF-Femur war zentraler Bestandteil der europäischen EFFECT Studie (European Femur Fracture Study with Finite Element Analysis and QCT), in der ein integriertes Programm für die quantitative Computertomographie an der Hüfte zur Verbesserung der Vorhersage von proximalen Femurfrakturen entwickelt wurde. Insbesondere die in MIAF implementierten Verfahren zur 3D Segmentierung von Knochen haben weltweite Anerkennung gefunden. Die MIAF Plattform wird zügig ausgebaut; zurzeit sind Module für Kniearthrose und Trabekelstrukturquantifizierung in Mikro-CT Daten im Aufbau. 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.

2. Medical Image Processing

The research in the field of Medical Image Processing supports 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 the Medical Image Analysis Frameworks (MIAF), a modular toolset particularly aimed at the quantitative analysis of CT image data. MIAF supports the DICOM 3 standard and can import data from over 20 different CT scanner types. Two applications, MIAF-Femur and MIAF-spine are already used for the analysis of clinical studies in the field of osteoporosis. MIAF-Femur was an integral part of the European Femur Fracture Study with Finite Element Analysis and QCT (EFFECT). The 3D segmentation tools implemented in MIAF have gained worldwide reputation. Currently, the MIAF framework is further expanded, modules for the quantitative assessment of osteoarthritis in the knee and for the quantification of the trabecular structure in micro-CT images are in progress. 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

Prof Jean-Denis Laredo, Assistance Hôpitaux Publique de Paris, Frankreich

Prof Judith Adams, University of Manchester, England

Prof. Mary L. Bouxsein, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. Kevin Wilson, Hologic Inc, Bedford, MA, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kang Y, Engelke K, Kalender WA (2004) Interactive 3D editing tools for image segmentation. Medical Image Analysis 8: 35-46

Kang Y, Engelke K, Fuchs Ch, Kalender WA (2005) An anatomic coordinate system of the femoral neck for highly reproducible BMD measurements using 3D QCT. Computerized Medical Imaging and Graphics 29: 533-541

Mastmeyer A, Engelke K, Fuchs C, Kalender WA (2006) A hierarchical 3D segmentation method and the definition of vertebral body coordinate systems for QCT of the lumbar spine. Medical Image Analysis 10: 560-577

Bousson V, Le Bras A, Roqueplan F, Kang Y, Mitton D, Kolta S, Bergot C, Skalli W, Vicaut E, Kalender W, Engelke K, Laredo JD (2006) Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationship of geometric and densitometric variables with bone strength - role of compact bone. Osteoporosis Int 17: 855-64

3. Medizinische Optik

Die Medizinische Optik wurde als die jüngste Disziplin der Medizinischen Physik im August 2005 angesiedelt und vertritt mit etwa 9 wissenschaftlichen Mitarbeitern (darunter 2 Stipendiaten der Max-Planck Research School (IMPRS)) ein weiteres Forschungsgebiet der Medizinischen Physik. Die Schwerpunkte der wissenschaftlichen Aktivitäten liegen zum einen auf der Entwicklung, klinischen Etablierung, Validierung und Optimierung optisch basierter, diagnostischer und therapeutischer Verfahren hauptsächlich in der Ophthalmologie sowie der molekularen Bildgebung. So konnten bereits in dieser Initialphase eine Reihe von Forschungsprojekten geworben werden, darunter eine Kooperation mit der Firma HumanOptics zur Verbesserung der Abbildungsqualität von Intraokularlinsen für die Kataraktchirurgie (Operation des Grauen Stars), eine Kooperation mit der Firma HumanOptics zum Aufbau eines automatisierten optischen Messplatzes zur lückenlosen Qualitätssicherung in der Intraokularlinsenproduktion, ein von der Bayerischen Forschungsstiftung gefördertes Kooperationsprojekt zusammen mit der Firma Wavelight und der Augenklinik der Technischen Universität München zur Grundlagenforschung und Entwicklung eines neuartigen Verfahrens zur Phakoemulsifikation (Verflüssigung der harten und getrübten Linse beim Grauen Star). Weiter wurde ein, von der Landesgewerbeanstalt Bayern, gefördertes Projekt mit der Firma LaserVision initialisiert, im Rahmen dessen neuartige Laserschutzfilter entwickelt werden sollen, die dem Mediziner bei zuverlässiger Augenprotektion die Wahrnehmung von Farbkontrasten in vollem Umfang gewähren sollen und damit eine Differenzierung der Gewebestrukturen während eines Lasereingriffes sicherstellen. Dieser interdisziplinäre Ansatz verbindet Fachgebiete der Augenoptik, der Sinnesphysiologie, der Ingenieurwissenschaft sowie der Medizin. Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt des Bereiches Medizinische Optik ist die Kombination aus morphologisch-anatomischer Bildgebung mit der Computertomographie und der optisch basierten Fluoreszenzbildgebung zur Darstellung und Differenzierung funktioneller Vorgänge (z. B. Tumordiagnostik) am Kleintiermodell. Hier konnte erfolgreich ein Teilprojekt (P6) im Rahmen der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Forschungsgruppe FOR661 installiert werden, welches durch die Erweiterung der klassischen morphologischen Bildgebung neuartige diagnostische Perspektiven eröffnet.

3. Medical Optics

Medical Optics is the youngest discipline at the Department of Medical Physics and was established in August 2005. At the moment 9 researchers (including 2 scholarships funded by the Max Planck research school IMPRS) are integrated in that working group. The main research topics of the Medical Optics group in-

clude the development, clinical establishment, validation and optimization of optically based diagnostic and therapeutic tools and techniques mainly in ophthalmology and in molecular imaging. In the initial stage of that new discipline a series of research projects could be acquired by now: a co-operation project together with the HumanOptics company for enhancement of the optical image quality of artificial intraocular lenses for cataract surgery, a co-operation project with the HumanOptics company developing and building-up an automatic measurement device for evaluating the optical image quality of intraocular lens implants in a 100% sample size, a co-operation project together with the Wavelight company and the Department of Ophthalmology of the Technical University in Munich supported by the Bayerische Forschungsstiftung for basic research and development of a novel technique and instrumentation for phako emulsification (emulsification of an opaque cataractous lens), a co-operation with the LaserVision company supported by the Landesgewerbeanstalt Bayern investigating the color perception and color discrimination of eye protection filters for surgeons. In this project novel filter materials and spectral filter characteristics are assessed supporting the surgeon in detecting and discriminating of target tissue structures, which is i.e. of high priority in dermatology. This interdisciplinary project is combining the expertise of ophthalmic optics, physiology, engineering and medicine. Another main topic of the Medical Optics group is the multimodal imaging combining the assessment of morphologic-anatomical structures using micro computed tomography with an assessment of the functional behavior using optically based fluorescence imaging. The purpose of that multimodal imaging is the localization, qualification and quantification of functional processes (i.e. in tumor diagnostics) in the small animal model. This basic research topic (P6) is part of a large project FOR661 supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, which was initialized in October 2006 to elaborate new diagnostic horizons and perspectives in the classical morphological imaging modalities.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Janos Nemeth, Dep. of Ophthalmology, Semmelweis University Budapest/Hungary

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Das S, Langenbucher A, Seitz B (2005) Delayed healing of corneal epithelium after phototherapeutic keratectomy for lattice dystrophy. Cornea 24: 283-287

Das S, Langenbucher A, Seitz B (2005) Excimer laser phototherapeutic keratectomy for granular and lattice corneal dystrophy: a comparative study. J Refract Surg 21: 727-31

Hafner A, Langenbucher A, Seitz B (2005) Long-term results of phototherapeutic keratectomy with 193-nm excimer laser for macular corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 140: 392-396

Langenbucher A, Naumann GO, Seitz B (2005) Spontaneous long-term changes of corneal power and astigmatism after suture removal after penetrating keratoplasty using a regression model. Am J Ophthalmol 140: 29-34

Seitz B, Brunner H, Viestenz A, Hofmann-Rummelt C, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO, Langenbucher A (2005) Inverse mushroom-shaped nonmechanical penetrating keratoplasty using a femtosecond laser. Am J Ophthalmol 139: 941-944

Szentmary N, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO (2005) Repeat keratoplasty for correction of high or irregular postkeratoplasty astigmatism in clear corneal grafts. Am J Ophthalmol 139: 826-830

Viestenz A, Seitz B, Langenbucher A (2005) Evaluating the eye's rotational stability during standard photography: effect on determining the axial orientation of toric intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 31: 557-561

Viestenz A, Seitz B, Langenbucher A (2005) Intraocular lens power prediction for triple procedures in Fuchs' dystrophy using multiple regression analysis. Acta Ophthalmol Scand 83: 312-315

Das S, Langenbucher A, Jacobi C, Nguyen NX, Kruse FE, Naumann GO, Seitz B (2006) Long-term refractive and visual outcome after penetrating keratoplasty only versus the triple procedure in Fuchs' dystrophy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244: 1089-1095

Langenbucher A, Seitz B (2006) Changes in corneal power and refraction due to sequential suture removal following nonmechanical penetrating keratoplasty in eyes with keratoconus. Am J Ophthalmol 141: 287-293

Pogorelov P, Langenbucher A, Kruse F, Seitz B (2006) Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry). Cornea 25: 774-777

Szentmary N, Langenbucher A, Naumann GO, Seitz B (2006) Intra-individual variability of penetrating keratoplasty outcome after excimer laser versus motorized corneal trephination. J Refract Surg 22: 804-810

Szentmary N, Seitz B, Langenbucher A, Schlotzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO (2006) Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. Cornea 25: 257-63

4. Osteoporoseforschung

Derzeitiger Schwerpunkt des Osteoporose-Forschungszentrums sind zwei interdisziplinäre Interventionsstudien im Bereich Sport und Gesundheit mit dem Schwerpunkt Osteoporoseforschung. In der Senioren Fitness und Präventionsstudie (SEFIP), einer randomisierten, teilverblendeten 18-monatigen Trainingsstudie, wird an 246 selbständig lebenden Frauen über 65 Jahren der Einfluss körperlicher Belastung auf Beschwerden, körperliche Leistungsfähigkeit, gesundheitliche Risikofaktoren und Gesundheitskosten untersucht. In der Studie wird die Wirkung eines Reha-Sport-Trainings (2 mal/Woche) mit den Inhalten Aerobic (20min, 65-80% HFmax), Koordinationstraining, Rumpfkräftigung (25 min) und Beinkräftigung (15 min) mit einem wenig intensiven „Wellness-Training" mit den Inhalten Entspannungstechniken und „lockere Funktionsgymnastik" verglichen (1 mal/Woche, 60 min., 4mal 10 Wochen). Alle Probandinnen werden ferner entsprechend einer initialen Ernährungsanalyse mit Kalzium und Vitamin D substituiert. Als Osteoporose-Risikofaktoren wird neben der Knochendichte, die mit verschiedenen Verfahren (DXA, QCT, US) an unterschiedlichen Regionen untersucht wird, über Fragebogen (täglich) die Sturzhäufigkeit erfasst. Neben dem Osteoporoserisiko werden Risikofaktoren für degenerative Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Blutfette, Blutdruck, Körperfett (DXA), abdominelles Fett (DXA) und Taillenumfang erhoben. Über die Erfassung der ambulanten und stationären Gesundheitskosten soll ermittelt werden, inwieweit die Intervention einen Einfluss auf Gesundheitskosten hat. Die Studie liefert somit wichtige Daten zur Beantwortung der Frage nach der Sinnhaftigkeit der Cofinanzierung ambulanter Sportangebote durch die öffentliche Hand. In der zweiten Studie, der Erlanger Längsschnitt Vibrations-Studie (ELVIS) wird an 150 älteren, selbständig lebenden Frauen über 65 der Einfluss von Ganzkörpervibrationen, die über Vibrationsplattformen appliziert werden, untersucht. Endpunkte dieser Studie sind das Osteoporoserisiko (Knochendichte (DXA, QCT, US), Sturzhäufigkeit) und Parameter der

neuromuskulären Leistungsfähigkeit (Kraft, Schnellkraft, Gleichgewicht). In der ELVIS-Studie absolvieren 50 Frauen ein definiertes Reha-Sport-Training (s.o.), wobei die Beinkräftigungsübungen auf Vibrationsplattformen (25-35 Hz) ausgeführt werden. Diese „Vibrationsgruppe" wird mit 50 „gematchten" Teilnehmerinnen der Reha-Sport-Gruppe und 50 Teilnehmerinnen der Wellness-Gruppe der SEFIP verglichen. Diese Studie leistet einen wichtigen Beitrag zur aktuellen Diskussion, ob durch die Applikation von Vibrationen der Effekt eines Trainings auf das neuromuskuläre System und das Osteoporoserisiko gesteigert werden kann. Das Studiendesign beider Studien wurde gemäß den Richtlinien des „International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE) unter https:// register.clinicaltrials.gov der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Im apparativen Bereich konzentrieren sich innerhalb einer internationalen Kollaboration die Arbeiten auf die Weiterentwicklung der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA), das von einem zweidimensionalen zu einem dreidimensionalen Verfahren erweitert werden soll. Basierend auf dem in Erlangen erarbeiteten 3D Verfahren zur Knochensegmentierung soll aus wenigen 2D Projektionen mit Hilfe eines sog. anatomischen Atlasses ein 3D Datensatz des proximalen Femurs errechnet werden. Dazu wurde das am Institut vorhandene DXA Gerät als erstes Gerät weltweit mit dem neuen 3D Modus ausgerüstet. Unabhängig davon wird die am Institut entwickelte Software zur 3D QCT der Hüfte und der Wirbelsäule zunehmend in klinischen Studien erfolgreich eingesetzt.

4. Research on osteoporosis

The interest of the Osteoporosis Research Group lies currently on two interdisciplinary interventional studies in the area of sports and health with focus on osteoporosis research. The main topic of the Senior Fitness and Prevention Study (SEFIP) – a randomized 18 month exercise study – is to evaluate the impact of physical exercise on medical condition, physical fitness, important risk factors and costs of the health care system. A group of 246 women over 65 are participating. The effect of rehabitational sport exercises (2x/week) including aerobics (20 min; 65-80% HFmax), coordination exercises and body and leg strengthening (25 min/15 min) is compared to the effect of a wellness program including relaxation techniques and a light fitness program (1x/week, 60 min.). All participants are provided with calcium and vitamin D based on an initial analysis of the diet. In respect to osteoporosis risk factors bone density is measured by different methods (DXA, QCT, US) and at different body regions and the frequency of falls is taken into account by a questionnaire filled out by each participant. In addition to the osteoporosis risk factors also those of cardiovascular diseases like blood lipids, blood pressure, adipose, abdominal fat and girth are investigated. The recording of outpatient and inpatient treatment and costs will show how far the intervention affects the health care system and if a support of special exercise programs by public authorities is reasonable. In a second study, the Erlanger Longitudinal Vibrations Study (ELVIS), the impact of "whole body vibrations" applied by a vibration platform is analyzed. 50 women over 65 years old take part in a defined rehab training program in which the strengthening of the legs is done on vibration platforms (25-35 Hz). Topics are the osteoporosis risk factors examined by the bone density (DXA, QCT, US) and the frequency of falls and the parameters of neuromuscular capacity (strength, speed, balance). The results of this "vibration group" is compared to the data of the SEFIP study both to a group of 50 matched women of the rehab sport program and to a group of 50 matched women of the "wellness group". This study will make an important contribution to the discussion if special vibration exercises will improve the neuromuscular system and reduce the osteoporosis risk factors. Both studies, SEFIP and ELVIS, are designed according to the regulations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) published on https://register.clinicaltrials.gov. In the technical area research efforts focus on expanding dual - x-ray absorptiometry (DXA) into a 3D method. Within an international collaboration an anatomical atlas of the femur is developed based on the advanced bone segmentation methods developed in Erlangen. The atlas will then be used to reconstruct a 3D dataset from a limited number of 2D projections measured by DXA. For this purpose the DXA scanner of the IMP is the first worldwide capable to handle this new 3D DXA mode. Independent of the progress in DXA the software for 3D QCT of the hip and the spine is used successfully in several clinical studies.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. H.K. Genant, Osteoporosis Research Group, Univ.of California at San Francisco, USA

Prof. J. D. Laredo, Hospital Lariboisière, Assistance Publique, Hopitaux de Paris,

Prof. J Adams, Imaging Science and Biomedical Engineering, University of Manchester

Prof. J. Mayhew, Trueman State University, Missouri, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kemmler W, Engelke K (2004) A critical review of exercise training effects on bone mineral density (BMD) in early postmenopausal women. Int SportMed J 5: 67-77

Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender W, Engelke K (2004) Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic woman. Arch Intern Med 164: 1084-1091

Kemmler W, Stengel v. S, Beeskow C, Pintag R, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender W (2004) Umsetzung moderner trainingswissenschaftlicher Erkenntnisse in ein knochenanaboles Training für früh-postmenopausale Frauen. Die Erlanger Fitness Osteoporose Präventions Studie (EFOPS). Osteologie 13: 65-77

Kemmler W, Weineck J, Kalender WA, Engelke K (2004) The effect of habitual physical activity, non-athletic exercise, muscle strength, and VO2max on bone mineral density is rather low in early postmenopausal osteopenic women. J Musculoskel Neuron Interact 4: 325-334

Kemmler W, von Stengel S, Weineck J, Lauber D, Kalender W, Engelke K. (2005) Exercise effects on menopausal risk factors of early postmenopausal women: 3-yr Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study Results. Medicine & Science in Sports & Excercises 37: 194-202

Bousson V, Le Bras A, Roqueplan F, Kang Y, Mitton D, Kolta S, Bergot C, Skalli W, Vicaut E, Kalender W, Engelke K, Laredo J-D (2006) Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationships linking geometric and densitometric variables to bone strength. Role for compact bone. Osteoporosis Int 17: 855-864

Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, Kalender WA (2006) Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. Osteoporosis Int 17: 133-142

Kemmler W, Engelke K, Baumann H, Beeskow C, von Stengel S, Weineck J, Kalender WA (2006) Bone status in elite male runners. Eur J Appl Physiol 96: 78-85

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 744.237 € 2005: 650.209 € 2006: 691.000 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 35.000 € 2005: 168.053 € 2006: 257.992 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Marc Kachelrieß, Professur für Medizinische Bildgebung, Juli 2005

Prof. Dr. Achim Langenbucher, Stiftungsprofessur Medizinische Optik, September 2005

Dissertationen / Doctorate theses

Brünner, Holger Dr. rer. biol. hum.: Ultrakurze Laserpulse für die mikrochirurgische Bearbeitung biologischer Gewebe (2006)

Deak, Paul Dr. rer. biol. hum.: Patient-Specific Dose Calculations in X-ray Computed Tomography using Monte Carlo Methods (2006)

Ertel, Dirk Dr. rer. biol. hum.: Kymogram-based Cardiac Image Reconstruction (2006)

Nagel, Markus Dr. rer. biol. hum.: Bildbasierte, computerunterstützte Navigation für die interventionelle Radiologie (2006)

Stepina, Elizaveta Dr. rer. biol. hum.: Optimierung von Dosis und Bildqualität in der Mikro-CT an Kleintieren (2006)

Berkus, Timo Dr. rer. biol. hum.: Iterative CT-Bildrekonstruktion (2005)

Kyriakou, Yiannis Dr. rer. biol. hum.: Combining deterministic and Monte Carlo methods for fast estimation of scatter intensities in computed tomography (2005)

Lapp, Robert Dr. rer. biol. hum.: Interactively variable and isotropic resolution in computed tomography (2005)

Leidecker, Christianne Dr. rer. biol. hum.: Konzepte für eine Belichtungsautomatik in der Computertomographie (2005)

Mahmoud, Muhannad Dr. rer. biol. hum.: Deterministische und Monte Carlo Simulationen zur Charakterisierung von Röntgen-Flachbilddetektoren mit experimenteller Validierung (2005)

Mastmeyer, André Dr. rer. biol. hum.: Segmentierung der Wirbelsäule und Definition anatomischer Koordinatensysteme für die Quantitative Computertomographie (QCT) (2005)

Meller, Sebastian Dr. rer. biol. hum.: Generation and application of statistical bone models for image-free navigated orthopedic surgery (2005)

Shanneik, Kaiss Dr. rer. biol. hum.: Temporal and spatial resolution in cardiac CT imaging (2005)

Borchert, Hans Jörg Dr. rer. biol. hum.: Implementation of a voxelbased Monte Carlo algorithm for direct planning in proton therapy (2004)

Dannenmann, Tim Dr. rer. biol. hum.: Navigierte Robotik für die computer-unterstützte Chirurgie der Nasennebenhöhlen und der Schädelbasis (2004)

Riedel, Thomas Dr. rer. biol. hum.: Deterministic Simulation of Arbitrary CT Measurements with Experimental Verification (2004)

Sennst Dirk-Alexander Dr. rer. biol. hum.: Computed tomography-based kymogram calculation and detection (2004)

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

Member of the Board of Directors of the American Association of Physicists in Medicine (2005-2007)
Visiting Professor, Dep. of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, Wi., USA
Distinguished Visiting Professor, Dep. of Radiology, Stanford University, Palo Alto, Ca., USA
Member of the International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU)
Chairman of the Societas Physico Medica Erlangensis, founded in 1808
Editorial Board, Der Radiologe
Editorial Board, European Radiology
Editorial Board, Medical Physics
Editorial Board, Physica Medica
Editorial Board, Zeitschrift für Medizinische Physik

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

World Congress of Medical Physics, Nürnberg, Germany, Sept. 14-17, 2005

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Ganzkörper-Röntgen-Computertomograph / Whole-body x-ray CT scanner (Dual Source CT)

Flächendetektor-Mikrocomputertomograph (Eigenbau) / Area-detector micro-CT (own design)

Ganzkörper-Knochendichte-Meßgerät (Hologic QDR 4500) / Whole-body bone densitometer (Hologic QDR 4500)

C-Bogen-Durchleuchtungs- und CT-Gerät (Siemens Axiom Artis dFC) / C-Arm unit for fluoroscopy and CT imaging (Siemens Axiom Artis dFC)

Kernspintomograph / Magnetic resonance scanner

Nikolaus Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)

Nikolaus Fiebiger-Center of Molecular 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
E-Mail: kvdmark@molmed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. rer. nat. K. von der Mark
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29100
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26341
E-Mail: kvdmark@molmed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
von der Mark, Klaus *Lehrstuhlinhaber / Chairman*	Prof. Dr. rer. nat.	kvdmark@molmed.uni-erlangen.de	-29100
Pöschl, Ernst *bis Dez. 2005*	Prof. Dr. rer. nat.	e90p178@yahoo.com	
Schneider, Holm	PD Dr. med.	hschneid@molmed.uni-erlangen.de	-29318
Wixler, Viktor *bis Dez. 2004*	PD Dr. rer. nat.	vwixler@uni-muenster.de	

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Mechanismen der Skelettentwicklung
- Struktur, Funktion und Regulation von Matrixproteinen
- Gentherapie und Tissue Engineering
- Mechanismen von Zell-Matrix Interaktionen

Research Focus

- Cartilage and bone regeneration by gene-activated adult stem cells
- Structure, function and regulation of matrix proteins
- Gene Therapy and Tissue Engineering
- Mechanisms of Cell-Matrix-Interactions

1. Molekulare Mechanismen der Skelettentwicklung

Knorpelzellen (Chondrocyten) haben im fötalen und adulten Skelett zwei völlig unterschiedliche Funktionen und Eigenschaften: Eine transiente, während der fötalen Skelettentwicklung, und eine permanente im adulten Knorpel der Gelenke, der Trachea, und im elastischen Knorpel des Ohres und der Nase. Während der Entwicklung des Vertebratenskeletts bilden Chondrocyten das Knorpelmodell des späteren Knochenskeletts, wachsen rasch, reifen rasch und werden in einem komplexen Prozess, genannt „Enchondrale Ossifizierung", durch Knochenzellen ersetzt. Ein genauer zeitlich und räumlich kontrollierter Ablauf dieses Prozesses durch Wachstumsfaktoren und Hormone ist Voraussetzung für ein reproduzierbares Skelettwachstum. Ähnliche Prozesse der Knorpel-Knochenumwandlung laufen auch während der Knochenfrakturheilung und der Entstehung von Osteophyten im arthrotischen Gelenk ab. Die Identifizierung der beteiligten Faktoren und die Aufklärung der molekularen Abläufe der Skelettentstehung bis hin zur enchondralen Ossifizierung ist daher essentiell nicht nur für das Verständnis der Regulation des Skelettwachstums und der Entwicklung von Chondrodysplasien, sondern auch für die Chirurgie und Orthopädie. Die Aufklärung der Funktion dieser Faktoren mit Hilfe transgener Mausmodelle, Zell- und Organkultursystemen und *in vitro* Techniken bilden einen Schwerpunkt der Forschung der Arbeitsgruppe Prof. von der Mark. Durch subtraktive Hybridisierung von mRNA aus Chondrocyten verschiedenen Differenzierungsgrades konnten wir verschiedene Gene identifizieren, die bei der Regulation der Chondrocytendifferenzierung oder der Bildung der extrazellulären Knorpelmatrix eine Rolle spielen. Eines davon, *Twisted Gastrulation*, ein Antagonist von BMP Faktoren, ist vor allem im hypertrophen Knorpel exprimiert und inhibiert die BMP-induzierte Kollagen II und-X Synthese. Zwei weitere Gene befinden sich in Arbeit: WIF-1, ein Inhibitor des Wnt-Signalweges tritt spezifisch in der Oberflächenzone des Gelenkknorpels auf. Ein bisher noch unbekanntes Gen (UCMA) wird vor allem von jungen, unreifen Chondrocyten synthetisiert und reguliert möglicherweise die Knochenzelldifferenzierung. Mitarbeiter: C. Surmann-Schmitt, N. Adam, M. Stock, M. Schmidl, S. Gebhard, E. Pöschl, K. von der Mark.

1. Molecular Mechanisms of Skeletal Development

Cartilage cells (chondrocytes) have two rather adverse properties and functions in the fetal and the adult skeleton: A transient role in during skeletal development, and a permanent in adult cartilages of the joint, trachea and in elastic cartilages of nose and ear. During development of the vertebral skeleton chondrocytes shape the cartilage model of the subsequent bony skeleton. Then grow and differentiate rapidly and will be replaced by bone cells in a complex process called "endochondral ossification". For reproducible skeletal growth a precise spatially and temporally coordinated control of endochondral ossification is an absolute requirement. Similar processes also occur during fracture callus healing and development of osteophytes in osteoarthritic joints. Therefore, elucidation of factors and mechanisms involved in endochondral ossification is essential not only for our understanding of the regulation of normal skeletal growth and skeletal dysplasias, but also for the development of new tools in the diagnosis and therapy of joint degeneration, fracture healing, and cartilage and bone repair. The analysis of these factors by means of *in vitro* techniques, cell- and organs culture systems and transgenic mouse models is currently the major focus of the workgroup of Prof. von der Mark. We were able to identify novel genes involved in the regulation of chondrocyte differentiation by subtractive hybridization of mRNA obtained from distinct chondrocyte populations of the growth plate. One of them, *Twisted gastrulation (TSG),* an antagonist of Bone Morphogenic Proteins (BMPs) is expressed predominantly in hypertrophic cartilage and inhibits BMP-1 – induced collagen II-and- X synthesis. Transgenic models in which TSG is overepressed under a cartilage specific promoter, have been developed to analyse the function of this protein in skeletal development. Two further genes seem to be involved in the regulation of early cartilage and bone development: the Wnt inhibitory factor Wif-1 is expressed exclusively in the upper zone of articular cartilage and seems to control wnt-induced chondrocyte dedifferentiation during joint development. Another so far unknown gene called UCMA codes for a small, secreted protein with is expressed only in juvenile, distal chondrocytes of fetal epiphyseal and vertebral cartilage. Studies to delete both genes by homologous recombination in ES cell with the aim to generate knockout mice are in progress. Investigators: C. Surmann-Schmitt, N. Adam, M. Stock, M. Schmidl, S. Gebhard, E. Pöschl, K. von der Mark.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Benoit de Crombrugghe, MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston,

Dr. Takako Hattori, Okayama University, Medical School, Graduate School of Biochemistry, Okayama, Japan

Dr. Christine Hartmann, Inst.Molecular Pathology, Wien

Dr. Tetsuo Nosaka, Medical School, University of Tokyo, Japan

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hattori T, von der Mark K, Kawaki H, Yutani Y, Kubota S, Nakanishi T, Eberspaecher H, de Crombrugghe B, Takigawa M (2005) Downregulation of rheumatoid arthritis-related antigen RA-A47 (HSP47/colligin-2) in chondrocytic cell lines induces apoptosis and cell-surface expression of RA-A47 in association with CD9. J Cell Physiol 202: 191-204

Guo X, Zuo H, Cao CX, Zhang Y, Geng D, Zhang ZT, Zhang YG, von der Mark K, von der Mark H (2006) Abnormal expression of Col X, PTHrP, TGF-beta, bFGF, and VEGF in cartilage with Kashin-Beck disease. J Bone Miner Metab 24: 319-28

Schmidl, Adam N, Surmann-Schmitt C, Hattori T, Stock M, Dietz U, de Crombrugghe B, Pöschl E, von der Mark K (2006) Twisted gastrulation modulates BMP- induced collagen II and X expression in chondrocytes in vitro and in vivo. J Biol Chem 281: 31790 -31800

2. Struktur, Funktion und Regulation von Matrixproteinen

Regulation der knorpel-spezifischen Expression von Aggrekan und Kollagen X während der embryonalen Entwicklung und in der Osteoarthrose

Degenerative Knorpelveränderungen 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' (1999-06/2005) 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 an der zell-spezifischen Regulation der Expression von AGC1 in unterschiedlichen Zelltypen beteiligt sind. Eine detaillierte Analyse dieser Regionen, die Beteiligung relevanter Transkriptionsfaktoren und die Effekte von Wachstumsfaktoren sind das Ziel weiterführender Arbeiten. Mitarbeiter: E. Schmid, A. Kallipolitou, K. von der Mark, T. Aigner, E. Pöschl. In späten Stadien der Osteoarthrose konnten wir die Bildung von hypertrophen Chondrocytenclustern in Gelenkknorpel beobachten, gekennzeichnet durch die Expression von Typ X Kollagen. Einer der Schwerpunkte der Forschung am Lehrstuhl befasst sich daher mit der Regulation der Typ X Kollagen Expression. Mit Hilfe von Reportergenassays konnten wir ein Enhancer Element im Typ X Kollagen Gen (Col10a1) identifizieren, das für die spezifische Expression dieses Kollagens in hypertrophen Chondrocyten der Wachstumszone verantwortlich ist. Die Spezifität dieses Enhancers, der responsive Elemente für AP1 Faktoren und PTHrP enthält, konnte durch die Etablierung von transgenen Reportermauslinien bestätigt werden (Gebhard et al, 2004). Die hohe Spezifität dieses Enhancers veranlasste uns zur Etablierung weiterer transgener Mauslinien, in denen Reportergene wie LAcZ und andere Gene unter dem kompletten Collagen 10a1 Promotor in der Umgebung eines *Bacterial Artificial Chromosomes* (BAC) exprimiert werden (Gebhard et al, 2007). Durch die Etablierung einer BAC- ColX-Cre Maus wird die Möglichkeit geschaffen, konditionale knockout-Mäusen durch Gewebe-spezifische Deletion von Genen in der hypertrophen Wachstumszone zu generieren. Mitarbeiter: K. von der Mark, E. Pöschl, S. Gebhard, E.Bauer, B.Schlund.

Funktion von Kollagen IV in Basalmembranen *in vivo*

Mitglieder der Kollagen IV Familie bilden das grundlegende strukturgebende Element aller Basalmembranen. Sechs genetisch unterschiedliche Untereinheiten wurden 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 verantwortlich. Um die in vivo Funktion der in den meisten Geweben vorherrschenden Isoform α1.α1.α2(IV) während der Entwicklung der Maus zu definieren, wurde erstmals ein Mausmodell mit inaktiviertem Col4a1/2 Locus generiert. Die Abwesenheit von α1.α1.α2(IV) führt zu einem embryonal lethalen Phänotyp nach Tag 10, verursacht durch die verminderte Stabilität einer Vielzahl von Basalmembranen. Daneben beobachtet man auch Störungen des Wachstums und Veränderungen im neuronalen System. Diese Daten unterstützen die Vorstellung, dass die Vorform der Basalmembranen im wesentlichen auf der geordneten Deposition eines Laminin-basierten Polymers beruht, während Kollagen IV in späteren Stadien für die Stabilisierung der supramolekularen Struktur verantwortlich ist. Mitarbeiter: H. Moch, U. Schlötzer-Schrehardt, K. Saito, U. Mayer, E. Pöschl. In einer Zusammenarbeit mit der T. vanAgtmael (University of Edinburgh, MRC Human Genetics Unit), wurde ein neuartigen Gruppe von Syndromen I Patienten mit Kollagen IV Mutanten mit Basalmembrandefekten im Auge, in Gefässe und anderer Organe beschrieben, die auf Mutationen des Col4a1 Gens beruhen. Mitarbeiter: U. Schlötzer-Schrehardt, E. Pöschl.

***In vivo* Funktionen 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. Um die in vivo Funktion des Prototyps Annexin A5 zu definieren, wurde erstmals ein entsprechendes Knock-out Maus Modell etabliert. Die Abwesenheit von Annexin A5 zeigte jedoch keinen signifikant veränderten Phänotyp. Eine mögliche Ursache könnte auf der funktionellen Kompensation durch andere Annexine beruhen. Es zeigte sich jedoch in der Folge, dass selbst bei Abwesenheit von Annexin A5 und A6 kein veränderter Phänotype zu beobachten ist (Kooperation mit S- Moss, London). Die in vivo Rolle von Annexin A5 bleibt damit weiter unklar. Mitarbeiter: B. Brachvogel, K. von der Mark, H. Moch, J. Dickschas, U. Schlötzer-Schrehardt, C. Hoffmann, E. Pöschl. Die Gruppe um Prof. M. Herrmann (Erlangen) konnte zeigen, dass Annexin A5 mit der effizienten Phagocytose von apoptotischen Zellen durch Macrophagen interferiert und testete die Möglichkeit der Verwendung von A5 als immunologisches Adjuvans. In einer Kooperation wurde begonnen, das Annexin A5-defiziente Mausmodell zu verwenden, um in vivo Effekte von Annexin A5 in immunologischen Prozessen eingehender zu analysieren. Mitarbeiter: F. Pausch, B. Brachvogel, E. Pöschl.

Expression von Annexin A5 in perivaskulären Zellen

Die Expression von Annexin A5 konnte nie eindeutig verfolgt werden, da die Anwesenheit von A5 im Serum und seine Bindung an veränderte Zelloberflächen eine immunologische Detektion erschwerte. Bei der Inaktivierung des Annexin A5 Gens wurde deshalb ein LacZ-Reportergen integriert (Anxa5-LacZ), das es ermöglichte, die Expression des Anxa5 Gens zu verfolgen. Es zeigte sich, dass Anxa5-LacZ während früher Stadien der Embryogenese in perivaskulären Zellen exprimiert wird. Annexin V stellt einen neuartigen Marker für perivaskuläre Zellen und Perizyten dar, für die bisher keine guten Marker zur Verfügung standen. Mit Hilfe des Anxa5-LacZ Markers gelang es

auch erstmals, solche Zellen aus Maus zu isolieren und zu kultivieren. Wir konnten zeigen, dass diese Anxa5-LacZ-positiven Zellen eine neuartige Population von Zellen repräsentieren, die Eigenschaften von mesenchymalen Stammzellen aufweisen. Diese Daten deuten damit auch an, dass assoziiert mit dem Endothel der Gefäße eine spezialisierte Nische für mesenchymale Progenitorzellen existiert. Mitarbeiter: B. Brachvogel, F. Pausch, E. Pöschl.

2. Structure, function and regulation of matrix proteins

Regulation of cartilage –specific expression of aggrecan and type X collagen during embryonic development and in osteoarthritis.

Degenerative changes of articular cartilage in osteoarthritis cause destruction of the specialized cartilage matrix and are characterized by loss and reduced synthesis of aggrecan and other cartilage proteoglycans. In the context of the BMBF-funded Leitprojekt 'Diagnosis and therapy of aosteoarthrosis', we analyzed the specific regulation of the human aggrecan gene AGC1. It was shown that numerous elements are spread over a large genomic region and contribute to the cell-specific regulation of the expression of the AGC1 gene. The cooperative effects of multiple upstream and downstream elements define cartilage-specific expression. Further studies will define the specific contributions of individual regulatory elements Investigators: E. Pöschl. E. Schmid, A. Kallipolitou, K. von der Mark, T. Aigner. In late stages of osteoarthritis we reported the formation of hypertrophic chondrocyte clusters expressing type X collagen (von der Mark et al, 1992). Therefore a major focus of the workgroup von der Mark deals with the regulation of collagen X gene expression. Using reportergene assays, we were able to identify an enhancer in the collagen gene (Col10a1) which is responsible for the specific expression of collagen X in hypertrophic chondrocytes. In collaboration with Drs. B. de Crombrugghe and T. Hattori at the MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, we were able to confirm the tissue specificity of this enhancer by establishing transgenic reporter gene mice expressing lacz under the control of a 4.6kb Col10a1 promoter containing this enhancer which contains AP1- and PTHtP-responsive elements. The high specificity of this enhancer prompted us to establish further BAC transgenic lines in which the reporter gene and other genes are expressed under the control the complete collagen gene in the context of BAC clones. By establishing a BAC-Col10a1-Cre mouse we established a powerful tool for the analysis of gene functions in the growth plate by allowing their specific deletion in hypertrophic chondrocytes. Investigators: K. von der Mark, S. Gebhard, T. Hattori, E. Pöschl, E. Bauer, B. Schlund.

Function of collagen IV in basement membranes in vivo

Members of the collagen IV family represent major strutural elements 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 $\alpha1.\alpha1.\alpha2$ is detected in many tissues, whereas the subunits $\alpha3$–$\alpha6$ reveal a restricted, tissue-specific pattern of expression and therefore mutations are associated with various forms of Alport's syndrome. In order to define the in vivo roles of the major isoform $\alpha1.\alpha1.\alpha2$, we generated the first knockout model of the Col4a1/2 locus in the mouse. Col41/2-deficient embryos show embryonic lethality at about E10-11, due to multiple alterations of essential basement membranes, like the Reichert's membrane or vascular BMs. Deficient embryos additionally display growth retardation, neuronal changes, irregular formation of blood vessels and defects of the placenta. These data support the previous idea that initial basement membrane-like deposits are based on a membrane-bound laminin-based gel, but at later stages collagen IV contributes to stability and tissue diversity. Investigators: H. Moch, U. Schlötzer-Schrehardt, K. Saito, U. Mayer, E. Pöschl. In a genetic screen to detect novel candidate genes for eye defects (University Edinburgh, UK; MRC Human Genetics Unit, Edinburgh, UK) mouse mutants were identified for the first time with mutations in the Col4a1 gene. In collaboration with T. vanAgtmael (University Edinburgh, UK) we analyzed the alterations in basement membranes. Individual mutations showed diverse effects on different basement membranes and cause a wide spectrum of mild to severe pathological changes. As human mutations were independently detected in human patients with symptoms of porencephaly (Gould et al.), it is assumed that these mutations represent a novel group of collagen IV related syndromes, based on mutations in the Col4a1/2 locus. Investigators: T. van Agtmael / Edinburgh, U. Schlötzer-Schrehardt, 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. The biological roles of most annexins are not yet defined. Therefore, we generated a knockout model of the murine Anxa5 gene to define the in vivo functions of the prototype member of the family, annexin A5. As anexin A5 deficient mice showed no obviously altered phenotype, we speculated that coexpression of distinct annexins may functionally compensate for the consequences of the A5-deficiency. Yet, the targeted deletion of annexin A5 as well asA6 showed no significant pathological changes. Therefore, the in vivo function of both annexins remains unclear. Investigators: B. Brachvogel, F. Pausch, K. von der Mark, H. Moch, J. Dickschas, U. Schlötzer-Schrehardt, E. Pöschl. The group of M. Herrmann (University Erlangen) showed that annexin A5 interferes with the specific phagocytosis of apoptotic cells by macrophages and explored the potency of A5 for its use as an immunological adjuvans during the immunization with apoptotic cells. In cooperation with this group we analyze now potential in vivo functions of annexin A5 during immunological processes. Investigators: B. Brachvogel, F. Pausch, E. Pöschl.

Expression of annexin A5 in perivascular cells

As expression of annexin A5 could not yet been clearly defined, we used the Anxa5-LacZ, gene trap, generated for the inactivation of the Anxa5 locus, for the detection of cell-specific expression during embryogenesis. During early embryogenesis, Anxa5-LacZ expression is seen mainly in perivascular cells in all stages of vascular development starting during initial vasculogenesis in the yolk sac. Later also expression is detected in chondrocytes, osteoblasts and cholangiocytes. These studies showed that Anxa5-LacZ represents a novel marker for identifying perivascular cells, like pericytes. By using this marker gene we were able to isolate and cultivate perivascular cells from mouse tissues for the first time. Characterization of this cell population showed that they not only show features of vascular smooth muscle cells and pericytes, but also represent cells with capacities of mesenchymal stem cells with restricted differentiation capacities. We speculate that these perivascular Anxa5-LacZ cells are derived from a highly specialized 'niche' associated with the vascular endothelium and represent cells with unique capacities. Investigators: B. Brachvogel, F. Pausch, E. Pöschl.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. U. Mayer, Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, Manchester, GB

Dr. T. van Agtmael, Molecular Physiology, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

Prof. Dr. Y. Ninomiya, Medical School, University of Okayama, Japan

Prof. Dr. S.E. Moss, Institute of Ophthalmology, University College, London, GB

Prof. Dr. C. Reutelingsperger, University of Maastricht, Belgium

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bondanza A, Zimmermann VS, Rovere-Querini P, Turnay J, Dumitriu IE, Stach CM, Voll RE, Gaipl US, Bertling W, Pöschl E, Kalden JR, Manfredi AA, Herrmann M (2004) Inhibition of phosphatidylserine recognition heightens the immunogenicity of irradiated lymphoma cells in vivo. J Exp Med 200: 1157-65

Pöschl E, Schlötzer-Schrehardt U, Brachvogel B, Saito K, Ninomiya Y, Mayer U (2004) Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development. Development 131: 1619-28

Söder S, Pöschl E (2004) The NC1 domain of human collagen IV is necessary to initiate triple helix formation. Biochem Biophys Res Commun 325: 276-80

Brachvogel B, Moch H, Pausch F, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann C, Hallmann R, von der Mark K, Winkler T, Pöschl E (2005) Perivascular cells expressing annexin A5 define a novel mesenchymal stem cell-like population with the capacity to differentiate into multiple mesenchymal lineages. Development 132: 2657-68

Van Agtmael T, Schlötzer-Schrehardt U, McKie L, Brownstein DG, Lee AW, Cross SH, Sado Y, Mullins JJ, Pöschl E Jackson IJ (2005) Dominant mutations of Col4a1 result in basement membrane defects which lead to anterior segment dysgenesis and glomerulopathy. Hum Mol Genet 14: 3161-8

Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO, Kruse FE, Schlotzer-Schrehardt U (2005) Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 3742-52

3. Gentherapie und Tissue Engineering

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. Die Arbeitsgruppe Zell- und Gentherapie (Leitung: PD 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 Transfektion von mesenchymalen Zellen aus dem Perichondrium, Knochenmark oder Fettgewebe mit Plasmid- bzw. viralen Expressionsvektoren fürBMPs oder IGFs *vitro* und Implantation der Zellen in Knochendefekte kritischer Größe oder rein chondrale Knorpelläsionen bei Ratten und Minischweinen Chondrogenese sowie Knochenneubildung induzieren lässt. Mitarbeiter: K. Gelse, J. Park, M. Jehle, K. von der Mark, 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. Die Erkrankung kann pränatal diagnostiziert werden und ist häufig auf Mutationen im Gen *LAMB3*, das die ß3-Untereinheit von Laminin-5 codiert, zurückzuführen. Da keine spezifische Therapie verfügbar ist, versterben die Patienten meist im ersten Lebensjahr. An Mäusen konnten wir mit Hilfe eines Gentransfers von markierten Keratinocyten *in utero* zeigen, das sowohl die Epidermiszellen als auch innere Schleimhautzellen der Foeten effizient das Markergen exprimieren. Wir haben verschiedene Vektoren hergestellt, die eine perinatale Expression von LAMB3-cDNA ermöglichen sowie in Fruchtwasser stabil sind, und nach Gentransfer in Laminin-5-defiziente Mauskeratinozyten die notwendige Bildung eines Heterotrimers aus dem transgenen Protein und seinen murinen Partnerketten nachgewiesen. Diese Vektoren werden pränatal am H-JEB-Mausmodell evaluiert. Ein Erfolg des Vorhabens könnte neue Wege zur Behandlung von Erbkrankheiten der extrazellulären Matrix bahnen. Mitarbeiter: A. Neuner, C. Mühle, F. Pacho, J. Park, H. Schneider.

3. Gene Therapy and Tissue Engineering

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 for-

mation 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 transgene-activated cells were transplanted into critical size bone defects or partial-thickness cartilage lesions in rats and miniature pigs. The repair tissues were analysed by histochemical and immuno-histochemical methods, *in situ*-hybridisation, radiography and biomechanical measurements (nanoindentometry), and the biological effects of different growth and differentiation factors were compared to determine the most suitable mode of treatment. Our data show that stimulation of mesenchymal stem cells by differentiation factor gene transfer allows for satisfactory bone and cartilage restoration in different animal models, highlighting once more the great potential of adult stem cells in regenerative medicine. Investigators: K. Gelse, J. Park, K. von der Mark, 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 fetal skin including the epidermal stem cells, but also the oropharyngeal mucosa, the upper airways and the digestive tract of the fetus, thus all the target tissues for the treatment of H-JEB. We have constructed different vectors carrying LAMB3-cDNA, which are stable in amniotic fluid and allow perinatal expression of the transgene, and shown that the transgenic ß3 chain can assemble with its murine partner chains in laminin-5-deficient murine keratinocytes. These vectors are being evaluated *in vivo* by administration into the amniotic cavities of LAMB3-deficient mice. If successful, this approach may pave the way towards curative treatment of heritable extracellular matrix diseases. Investigators: A. Neuner, C. Mühle, F. Pacho, J. Park, H. Schneider.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. C. Coutelle/Dr. S. Waddington, Imperial College School of Medicine, London, UK

Prof. E.L. Saenko, American Red Cross Holland Laboratory, Rockville, USA

Prof. G. Meneguzzi, INSERM U385, Nizza, Frankreich

Dr. A. M. Douar, Genethon II, Evry, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Mühle C, Jiang QJ, Charlesworth A, Bruckner-Tuderman L, Meneguzzi G, Schneider H (2004) Novel and recurrent mutations in the laminin-5 genes causing lethal junctional epidermolysis bullosa: Molecular basis and clinical course of Herlitz disease. Hum Genet 116: 33-42

Mühle C, Schulz-Drost S, Khrenov A, Saenko EL, Klinge J, Schneider H (2004) Epitope mapping of polyclonal clotting factor VIII-inhibitory antibodies using phage display.

Thromb Haemost 91: 619-625

Buckley SMK, Waddington SN, Jezzard S, Lawrence L, Schneider H, Holder MV, Themis M, Coutelle C (2005) Factors influencing adenovirus-mediated airway transduction in fetal mice. Mol Ther 12: 484-492

Jakob M, Mühle C, Park J, Waddington S, Weiß S, Schneider H (2005) No evidence for germ-line transmission following prenatal and early postnatal AAV-mediated gene delivery. J Gene Med 7: 630-637

Kopp J, Stachel KD, Holter W, Kandler M, Hertzberg H, Campean V, Carbon R, Horch RE, Rascher W, Schneider H (2005) Haematopoietic stem cell transplantation and subsequent 80 % skin exchange by grafts from the same donor in a patient with Herlitz disease. Transplantation 79: 255-256

Gelse K, Schneider H (2006) Ex vivo gene therapy approaches to cartilage repair. Adv Drug Deliv Rev 58: 259-284

Mühle C, Neuner A, Park J, Pacho F, Jiang Q, Waddington SN, Schneider H (2006) Evaluation of prenatal intra-amniotic LAMB3 gene delivery in a mouse model of Herlitz disease. Gene Ther 13: 1665-1676

Park J, Gelse K, Frank S, von der Mark K, Aigner T, Schneider H (2006) Transgene-activated mesenchymal cells for articular cartilage repair: a comparison of bone marrow-, perichondrium/periosteum- and fat-derived cells. J Gene Med 8: 112-125

4. Mechanismen von Zell-Matrix Interaktionen

Zell Interaktionen mit biomimetischen Materialen

Makromoleküle der extrazellulären Matrix regulieren über spezifische Matrixrezeptoren, vor allem Integrine und Syndecane, wichtige Zellfunktionen wie Proliferation, Migration, Genexpression, Differenzierung und Zelltod. Ein essentielles Kriterium bei der Entwicklung von künstlichen Gewebeimplantaten wie Knochen- und Zahnprothesen oder Herzklappen ist daher die Generierung einer zelladhäsiven und biokompatiblen Oberflächenstruktur. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Werkstoffwissenschaften der FAU (Prof. P. Schmuki, Lehrstuhl f. Korrosion und Oberflächentechnik) wurde im Rahmen eines DFG Paketantrags „Biomimetik") verschiedene Titandioxid Oberflächen in Bezug auf ihre Eignung als Oberflächen für die Adhäsion, Proliferation, Differenzierung und Apoptose von mesenchymalen Stammzellen und Osteoblasten getetest. Ein neuartiges elektrolytisches Verfahren, das eine kontrollierte Beschichtung aus vertikal angeordeten Titandioxidröhren definierter Durchmesser zwischen 15 und 200nm ermöglichte, zeigte eine überraschend hohe Akzeptanz dieser Oberflächen durch Zellen *in vitro* und eine klare Abhängigkeit der zellulären Erkennung und Reaktion von der Geometrie und Oberflächenskalierung im Nanometerbereich. Ein Maximum der Stimulation aller Zellaktivitäten wurde bei 15 nm beobachtet, entsprechend dem theoretischen minimalen Abstand von In-

tegrinrezeptoren auf der Zelloberfläche in Fokalen Adhäsionskontakten. Diese Studien zeigen erneut das Potential der Nanotechnologie in der Medizintechnik, eröffnen aber auch neue Wege in der Zellbiologie zur Aufklärung von Mechanismen von Zell-Matrix Interaktionen. Mitarbeiter: J. Park, S. Bauer, P. Schmuki, K. von der Mark.

Identifizierung von Laminin-Bindungsepitopen auf dem $\alpha7\beta1$ Integrin Rezeptor

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 $\alpha7\beta1$ in Muskelzellen, Mastzellen und Neuronen, aber auch verschiedenen Melanomzellen, ist für die Adhäsion und Migration von Myoblasten und Tumorzellen auf Laminin verantwortlich. Ein von der DFG gefördertes Projekt befasst sich mit der Charakterisierung der spezifischen Bindungsepitope für Laminin auf der $\alpha7$ 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 der FAU) wurden kritische Aminosäuren in den beiden Spleißvarianten $\alpha7X1$ und $\alpha7X2$ mutiert und heterodimere, lösliche Rezeptoren rekombinant exprimiert. Bindungsstudien und der Einsatz der Surface Plasmonresonanz (BIACORE) erlaubten die Bestimmung der Affinitäten verschiedener Mutanten und X1/X2 Chimären Rezeptoren zu verschiedenen Laminin Isoformen. Als wichtigste Lamininbindungsepitope wurden unterschiedliche Cluster von sauren Aminosäuren und hydrophobe Resten auf den X1- und X2 Spleißdomänen identifizert. Diese Studien erlauben zum ersten mal einen genaueren Einblick in den Mechanismus komplexer Interaktionen von Lamininmolekülen mit Integrin rezeptoren und leisten damit einen Beitrag zum Verständnis der Rolle verschiedener Laminin-Isoformen bei biologischen Prozessen. Mitarbeiter: H. von der Mark, H. Lanig, E. Pöschl, C. Stoll, K. von der Mark.

4. Mechanisms of Cell-Matrix-Interactions

Cellular interactions with biomimecitc materials

Macromolecules of the extracellular matrix regulate essential cell functions including cell proliferation, migration, differentiation and cell death through specific matrix receptors, mostly integrins and syndecans. Therefore, major criteria in designing adhesive and biocompatible implant material such as used for bone and teeth implants of artificial heart valves are cell adhesiveness and biocompatibility of the implant surface. In collaboration with the Institute of Material Sciences (Prof P. Schmuki) various types of titan dioxide coatings were compared with respect to their ability to support basic cell functions of mesenchymal stem cells and osteoblasts *in vitro*. The department of Prof. Schmuki has developed a novel electrolytic procedure to coat titan chips with vertically aligned titan dioxide nanotubes of defined diameter between 15 and 200 nm. Surprisingly, the cellular response to the nanotube surface was strictly dependent on the geometry and lateral spacing of the TiO2 nanotubes. Highest rates of adhesion, proliferation, differentiation and migration were observed on tubes of 15 nm diameter, corresponding to the minimal lateral spacing required for integrin receptor occupancy on the substrate, while 100nm tubes promoted apoptosis. These studies show the potential of the nanotechnology in regenerative medicine, but also open new possibilities to ecluidate mechanisms of cell –matrix interactions in biology and medicine. Investigators: J. Park, S. Bauer, P. Schmuki, K. von der Mark.

Identification of laminin-binding epitopes on the $\alpha7\beta1$ integrin receptor

Laminins are the biologically most active molecules of basement membranes and regulate adhesion, proliferation and differentiation of epithelial- and endothelial cells, muscle cells and neurons though $\beta1$ integrins and dystroglycans. The integrin $\alpha7\beta1$ is expressed in several splice variants in myoblasts, mast cells, glia cells and neurons; it is responsible for structure and function of myotendinous and neuromuscular junctions. A research project supported by the DFG aims at the elucidation of the mechanism of $\alpha7\beta1$ interaction with different laminin isoforms. In order to identify laminin binding epitopes, a number of $\alpha7\beta1$ mutants and chimera were generated and produced as recombinant proteins, focussing on the alternative X1 or X2 splice domain in the $\alpha7$ propeller domain of $\alpha7$ in the presumptive laminin binding region. In collaboration with Dr. H.Lanig at the Computer Chemistry Center, FAU, we were able to identify distinct cluster of acidic amino acids and hydrophobic residues which are responsible for the specific recognition of different laminin isoforms. This study allows new insights into the mechanism of integrin laminin interactions and makes a valid contribution to the roles of different laminin isoforms in biology and medicine. Investigators: H. von der Mark, E. Pöschl, H. Lanig, R. Deutzmann, K. von der Mark.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Arnoud Sonnenberg, Amsterdam Netherlands

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Samson T, Smyth N, Janetzky S, Wendler O, Muller JM, Schule R, von der Mark H, von der Mark K, Wixler V (2004) The LIM-only proteins FHL2 and FHL3 interact with alpha- and beta-subunits of the muscle alpha7beta1 integrin receptor. J Biol Chem 279: 28641-52

Zhao Z, Gruszczynska-Biegala J, Cheuvront T, Yi H, von der Mark H, von der Mark K, Kaufman SJ, Zolkiewska A (2004) Interaction of the disintegrin and cysteine-rich domains of ADAM12 with integrin alpha7beta1. Exp Cell Res 298: 28-37

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 564.622 € 2005: 523.661 € 2006: 452.379 €

Dissertationen / Doctorate theses

Schmidl, Martina Dr. rer. nat: Identifizierung differentiell exprimierter Gene von Chondrocyten der foetalen Wachstumszone (2004)

Jakob, Markus Dr. rer. nat.: Untersuchungen zum Risiko unbeabsichtigter Keimbahnveränderungen nach pränataler und früh-postnataler Injektion von AAV-Vektoren (2005)

Adam, Nadia Dr. rer. nat.: Analyse von *Twisted Gastrulation* und anderer differentiell exprimierter Gene in der fötalen Wachstumszone in der Knorpelentwicklung (2006)

Neuner, Andrea Dr. med.: Evaluierung einer pränatalen Gentherapiestrategie für die Behandlung des Morbus Herlitz (2006)

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

Prof. Klaus von der Mark
Internat. Soc. Matrix Biology
Advisory Board of the Finnish Academy of Sciences
Advisory Board of the Max-Planck-Inst- of Vascular Biology, Münster
Editorial Board, Matrix Biology
Editorial Board, J.Cell.Biochemistry
Editorial Board, Histochem. Cell Biol.
Editorial Board, Osteoarthritis &Cartilage

PD Dr. Holm Schneider
European Society of Cell and Gene Therapy Ärztlicher Beirat der Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa-DEBRA eV

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

PD Dr. Holm Schneider, Arthur-Vick-Preis der DGOOC-Assoziation für Orthopädische Rheumatologie (2004)
PD Dr. Holm Schneider, 1. Vortragspreis der Süddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2005)
PD Dr. Holm Schneider, Gottron-Just-Wissenschaftspreis (2006)

Nikolaus Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)

Nikolaus Fiebiger-Center of Molecular Medicine
Chair of Experimental Medicine II (Molecular Oncology)

Glückstrasse 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29110
Fax: ++49 (0)9131 / 85-29111
E-Mail: jbehrens@molmed.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29109
Fax: ++49 (0)9131 / 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
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 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, die an „seven-transmembrane-span" Rezeptoren der Frizzled-Familie binden und dadurch intrazellulär den Abbau von β-Catenin in Proteasomen blockieren. Dies bewirkt die Anreicherung von β-Catenin im Zytoplasma und Zellkern, wo es mit TCF Transkriptionsfaktoren interagiert und Zielgene aktiviert. Wir konnten 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 Phosphorylierung von β-Catenin und führt somit zu dessen Stabilisierung. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC oder Conductin oder Mutationen der Serin/Threonin Phosphorylierungsstellen im β-Catenin zur Stabilisierung von β-Catenin und lösen dadurch ein konstitutives Signal im Zellkern aus. Solche β-Catenin Mutationen finden sich auch in einer Vielzahl anderer Tumorarten, so dass die aberrante Aktivierung des Wnt Signalwegs ein Hauptmechanismus der onkogenen Transformation in verschiedenen Tumorarten darstellt. Projektleiter: Prof. J. Behrens.

Studien zur Rolle of Conductin und APC im Wnt Signalweg
Wir haben in früheren Arbeiten gefunden, dass Conductin selbst ein Zielgen des Wnt-Signalwegs ist, welches offenbar als Teil eines negativen Rückkopplungsmechanismus durch TCF/β-Catenin Komplexe hoch reguliert wird. Die Auswirkungen dieses Rückkopplungsmechanismus auf die Expression von Wnt Zielgenen und die Transformation von Zellen haben wir durch Ausschaltung der Conductin-Expression mittels RNAi untersucht. Es zeigte sich, dass der Verlust von Conductin zu einer erhöhten transkriptionellen Aktivität des Signalwegs führt (M. Reichel). Weiterhin haben wir heraus gefunden, dass Conductin während der Mitose an der Spindel lokalisiert ist und den mitotischen „spindle-checkpoint" inhibiert. Dadurch kommt es zur Fehlverteilung von Chromosomen während der Mitose, so dass die erhöhte Conductinexpression in Tumoren zur chromosomalen Instabilität führt (M. Hadjihannas, M. Brückner). Neuere Untersuchungen zeigen, dass Conductin ein Zielprotein der E3 Ubiquitin Ligase „anaphase promoting complex" ist und dadurch proteasomal am Ende der Mitose abgebaut wird. Weiterhin konnten wir die Domänen im Conductin identifizieren, die für die Lokalisation an Zentrosomen und an der Mitosespindel verantwortlich sind. Durch diese Untersuchungen erhoffen wir, die molekulare Rolle von Conductin bei der Regulation der Mitose und damit bei der Tumorentwicklung aufzuklären. Zur Untersuchung der zellulären Rolle von APC haben wir dessen Expression mittels RNAi ausgeschaltet. Durch die Depletion von Wild-typ APC sowie von trunkiertem APC, wie es in Tumorzellen vorliegt, wurde die Zellproliferation inhibiert und eine Verzögerung in der S-Phase des Zellzyklus induziert (J. Schneikert). Weiterhin konnten wir zeigen, dass trunkiertes APC noch an β-Catenin binden kann und dass dadurch die TCF/β-Catenin-abhängige Transkription gedämpft wird. Diese Befunde deuten darauf hin, dass auch das trunkierte APC noch eine wichtige Rolle beim Wachstum von kolorektalen Tumoren spielt und somit möglicherweise eine interessante und tumorspezifische Zielstruktur für eine therapeutische Interferenz darstellt. Wir haben weiterhin einen neuen Interaktionspartner von APC durch Hefe 2 Hybrid-Screens gefunden, der an der Zellmembran lokalisiert ist und APC von Mikrotubulienden an die Plasmamembran rekrutiert. Dieses Protein wurde deshalb von uns als Amer1 (APC membrane recruitment1) bezeichnet. Amer1 spielt möglicherweise eine Rolle bei der durch APC gesteuerten Zellmigration (A. Grohmann, K. Tanneberger). Es gibt Hinweise, dass die Menge von β-Catenin im Zellkern über die Beeinflussung seines nukleären Imports bzw. Exports durch Bindung an Partnerproteine reguliert wird. Mittels Lebendzellmikroskopie und "Fluorescence Recovery After Photobleaching" (FRAP) Analysen konnten wir zeigen, dass TCF4 and BCL9/Pygopus β-Catenin in den Kern rekrutieren, wohingegen APC, Axin und Conductin β-Catenin im Cytoplasma anreichern. Jedoch bewirkte keiner dieser Faktoren eine Veränderung der nukleo-cytoplasmatischen Austauschgeschwindigkeit. TCF4, APC, Axin, and Conductin reduzierten allerdings die Beweglichkeit von β-Catenin. Diese Daten deuten darauf hin, dass die β-Catenin Interaktionspartner die subzelluläre Verteilung von β-Catenin hauptsächlich durch Retention und nicht durch Veränderung des Kerntransports bestimmen (E. Krieghoff, B. Mayr)

2. 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 which results in a block of degradation of β-catenin in proteasomes and thereby leads to accumulation of β-catenin in the cytoplasm and nucleus. β-Catenin can activate target genes by interacting with TCF transcription factors. We could identify 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/threonine 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. In colorectal tumors mutations of APC, conductin or β-catenin lead to stabilisation of β-catenin. Such mutations also occur in other tumor types, indicating that aberrant activation of the Wnt signaling pathway is a major oncogenic mechanism for different cancers. Principal investigator: Prof. J. Behrens.

Studies to the role of conductin and APC in Wnt signaling

We could demonstrate that conductin is a target gene of Wnt signaling which is strongly upregulated in colorectal cancer and other Wnt dependent tumor types suggesting a negative feedback loop by which the amount of conductin is elevated upon stabilization of β-catenin. We analyzed the functional consequences of the conductin feedback on the expression of Wnt target genes and cell transformation by knock-down of conductin using RNAi technology. We found that downregulation of conductin increases the transcriptional activity of the Wnt pathway (M. Reichel). In addition, we found 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 colorectal cancer (M. Hadjihannas, M. Brückner). In recent experiments we could demonstrate that conductin is a target of the E3 ubiquitin ligase anaphase promoting complex which induces degradation of conductin at the end of mitosis. We could also identify the sequences in conductin responsible for its centrosomal and spindle localization. These investigations will shed light on the molecular role of conductin during mitosis and tumor progression. To analyze the cellular role of APC we have performed a knock-down of its expression using RNAi. Downregulation of wildtype APC but also of truncated APC present in colorectal tumor cells led to the inhibition of cell proliferation and caused a delay of S-phase progression (J. Schneikert). We also found that truncated APC can still bind to β-catenin and controls TCF/β-catenin dependent transcription. Together the data indicate that truncated APC plays a role in colorectal cancer proliferation and might be considered a promising target for tumor specific therapy. We have also screened for new interaction partner of APC using the yeast 2-hybrid system. In particular we identified a novel protein Amer1 (APC membrane recruitment1) which is associated with the plasma membrane and recruits APC from microtubule ends to the membrane. Amer1 might play a critical role in the regulation of APC dependent cell migration (A. Grohmann, K. Tanneberger). The regulation of β-catenin activity is thought to occur mainly on the level of protein degradation, but it has been suggested that β-catenin nuclear localization and hence its transcriptional activity are additionally regulated at the level of nuclear import export by binding to different interaction partners. Using live cell microscopy and Fluorescence Recovery After Photobleaching (FRAP), we showed that TCF4 and BCL9/Pygopus recruit β-catenin to the nucleus, whereas APC, axin and conductin enrich β-catenin in the cytoplasm. Importantly, however, none of these factors accelerates the nucleo-cytoplasmic shuttling of β-catenin, i.e. increases the rate of β-catenin nuclear import or export. TCF4, APC, axin, and conductin decrease β-catenin mobility. Together, these data indicate that b-catenin interaction partners mainly regulate b-catenin subcellular localization by retaining it in the compartment in which they are localized, rather than by promoting its transport into or out of the nucleus (E. Krieghoff, B. Mayr)

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Behrens J, Lustig B (2004) The Wnt connection to tumorigenesis. Int J Dev Biol 48: 477-87

Koch A, Weber N, Waha A, Hartmann W, Denkhaus D, Behrens J, Birchmeier W, von Schweinitz D, Pietsch T (2004) Mutations and elevated transcriptional activity of conductin (AXIN2) in hepatoblastomas. J Pathol 204: 546-54

Behrens J (2005) The role of the Wnt signalling pathway in colorectal tumorigenesis. Biochem Soc Trans 33: 672-5

Hadjihannas MV, Behrens J (2006) CIN By WNT: growth pathways, mitotic control and chromosomal instability in cancer. Cell Cycle 5: 2077-81

Hadjihannas MV, Bruckner M, Jerchow B, Birchmeier W, Dietmaier W, Behrens J (2006) Aberrant Wnt/beta-catenin signaling can induce chromosomal instability in colon cancer. Proc Natl Acad Sci USA 103: 10747-52

Schneikert J, Behrens J (2006) Truncated APC is required for cell proliferation and DNA replication. Int J Cancer 119: 74-9

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 und verhindert die Tumorinvasion. E-cadherin wird durch transkriptionelle Repessoren wie Snail, Slug etc. bei epithelial-mesenchymalen Übergängen (EMT) während der Embryonalentwicklung und der Tumorinvasion abgeschaltet. Überraschenderweise fanden wir heraus, dass Snail an β-Catenin bindet und die transkriptionelle Aktivität von β-Catenin steigert, wodurch ein „cross-talk" zwischen dem Wnt Signalweg und der Regulation der EMT hergestellt wird (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. Wir haben mit Hilfe des „Tet on"-Expressionssystems fibroblastoide L-Zellinien etabliert, die induzierbar E-Cadherin exprimieren (F. Kuphal, J. Behrens). Wir haben dieses System benutzt, um mittels DNA Mikroarrays Gene zu identifizieren, die differentiell in E-Cadherin exprimierenden und nicht exprimierenden Zellen transkribiert sind. Verblüffenderweise fanden wir jedoch keinerlei signifikant veränderte Gene, obwohl die induzierten Zellen alle Merkmale einer starken E-cadherin-vermittelten Zelladhäsion aufwiesen. Dies deutet daraufhin, dass der adhäsive Phänotyp im Wesentlichen auf Veränderungen auf post-transkriptioneller Ebene beruht. Dagegen konnten wir feststellen, dass bei

Vorliegen eines prä-aktivierten Wnt Signalwegs durch Mutationen in Kolonkarzinomen der Verlust von E-cadherin zu einer weiteren Steigerung der TCF/β-Catenin-abhängigen Transkription führt.

2. Regulation of cadherin-mediated cell-cell adhesion

Cadherins are a family of cell-cell adhesion molecules expressed in a variety of tissues. The epithelial E-cadherin is essential for junction formation and development of epithelial cell polarity and suppresses tumor invasion. E-cadherin is downregulated by transcriptional repressors such as snail and slug in the course of epithelial-mesenchymal transitions (EMT) during embryonal development and tumor invasion. Surprisingly we found that Snail binds to β-Catenin and increases its transcriptional activity which establishes a cross-talk between wnt signalling and the regulation of EMTs (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. We have established fibroblastoid cell lines that express E-cadherin in an inducible fashion by using the "Tet on" expression system (F. Kuphal, J. Behrens). We have used this system to identify genes that are differentially transcribed in E-cadherin expressing and non-expressing fibroblasts using Affymetrix DNA Microarrays. Surprisingly, we found no significant changes in gene expression after E-cadherin induction in spite of the presence of strong cell-cell adhesion indicating that the adhesive phenotype depends largely on posttranscriptional changes. In contrast, we found that the loss of E-cadherin can lead to an increase in TCF/β-catenin-dependent transcription under conditions where the Wnt pathway is pre-activated, i.e. in colorectal cancer cells.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Iden S, Rehder D, August B, Suzuki A, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H, Ohno S, Behrens J, Vestweber D, Ebnet K (2006) A distinct PAR complex associates physically with VE-cadherin in vertebrate endothelial cells. EMBO Rep 7: 1239-46

Krieghoff E, Behrens J, Mayr B (2006) Nucleo-cytoplasmic distribution of {beta}-catenin is regulated by retention. J Cell Sci 119: 1453-63

Kuphal F, Behrens J (2006) E-cadherin modulates Wnt-dependent transcription in colorectal cancer cells but does not alter Wnt-independent gene expression in fibroblasts. Exp Cell Res 312: 457-67

3. Molekulare Determinanten der Tumormetastasierung

Ein wichtiger Schritt bei der Metastasierung ist Extravasation von Tumorzellen aus Blut-und Lymphgefässen im Zielorgan. 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. Beim Vergleich von 41 Tumorzellinien konnten wir transmigrierende und nicht-transmigrierende Zellinien unterscheiden und durch DNA Microarray Analyse Gene finden, die charakteristische Expressionsmuster in den beiden Gruppen zeigten. Wir konnten zeigen, dass transmigrierende Zellen durchweg eine hohe Expression des β3 Integrins aufweisen, welches in den anderen Zellen fehlte. Blockierende Antikörper gegen den αv β3 Integrin-Komplex oder der shRNA-vermittelte Abbau von β3 Integrin reduzierten die Transmigration. Weiterhin fanden wir, dass das „epithelial V-like antigen" (EVA1), ein Zell-Zelladhäsionsmolekül, fast ausschliesslich in nichttransmigrierenden Zellen exprimiert war. Durch Überexpression bzw. knockdown von EVA1 konnten wir zeigen, dass EVA1 die Transmigration verhindert. Expressions- und Promoteranalysen zeigten, dass EVA1 durch Transkriptionsfaktoren wir Snail und ZEB, welche eine epithelial-mesenchymale Transition auslösen, transkriptionell reprimiert wird (K. Bauer, Zusammenarbeit mit T. Brabletz, Institut für Pathologie).

3. Molecular determinants of tumor metastasis

An important step in metastasis formation is the extravasation of tumor cells from blood or lymph vessels. 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. By comparing 41 tumor cell lines we could distinguish transmigrating from non-transmigrating cells. By DNA microarray analysis we could identify genes that are specifically expressed in the two groups. We found that the β3 integrin is highly expressed in most of the transmigrating tumor cell lines but is absent in the other cell lines. Blocking antibodies against β3 integrin or siRNA mediated knockdown of β3 integrin significantly inhibited transmigration. Furthermore, we found the cell-cell adhesion molecule epithelial V-like antigen (EVA1) to be almost exclusively expressed in non-transmigrating cells. By ectopic expression and siRNA mediated knockdown we could show that EVA1 suppresses transendothelial migration. We also found that EVA1 is downregulated by transcriptional repressors such as snail and ZEB proteins which play a role in epithelial-mesenchymal transitions (K. Bauer in collaboration with T. Brabletz, Institute of Pathology).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Best JL, Amezcua CA, Mayr B, Flechner L, Murawsky CM, Emerson B, Zor T, Gardner KH, Montminy M (2004) Identification of small-molecule antagonists that inhibit an activator: coactivator interaction. Proc Natl Acad Sci U S A 101:17622-7

Mayr BM, Guzman E, Montminy M (2005) Glutamine rich and basic region/leucine zipper (bZIP) domains stabilize cAMP-response element-binding protein (CREB) binding to chromatin. J Biol Chem 280:15103-10

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. In klarzelligen Nierenzellkarzinomen (RCC) ist der von Hippel-Lindau Tumorsuppressor (VHL) mutiert, wodurch es zu einer konstitutiven Aktivierung von „hypoxia inducible factor" (HIF) Transkriptionsfaktoren und der Anschaltung der entsprechenden Zielgene kommt. Wir haben Genexpressionsmuster von 34 Tumoren und 6 normalen Nieren mittels DNA Microarrays untersucht und dabei 512 Gene identifiziert, welche signifikant mehr als zweifach in Tumoren hochreguliert waren und 684 Gene, die herrunterreguliert waren. Ausserdem haben wir Genexpressionsmuster von zwei VHL mutierten RCC renal carcinoma cell und von stabilen VHL Transfektanten dieser Zellinien unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen erstellt. Wir fanden, dass 123 Gene in den Tumoren hoch reguliert waren, die gleichzeitig in den Zellinien durch VHL reprimiert und durch Hypoxie induziert wurden. Diese potentiellen Zielgene werden weiter funktionell untersucht. Wir fanden bereits, dass Activin B, ein Mitglied der TGFb Familie, durch Hypoxie über HIF-1 reguliert wird. Funktionelle Studien zeigen, dass Activin B die Adhäsion von RCC Zellen an extrazelluläre Matrix reduziert und die Invasion der Tumorzellen in vitro induziert (I. Wacker, M. Sachs, J. Behrens).

4. 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. Clear cell renal cell carcinoma (RCC) contain mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene, which leads to stabilization of hypoxia-inducible factor (HIF) transcription factors and causes transcription of target genes. We have analysed the global gene expression pattern of 34 clear cell RCC and 6 normal kidney samples using DNA microarrays and found 512 genes which were significantly up-regulated more than 2-fold in tumors and 684 genes which were down-regulated. We also determined the expression profiles of two VHL-mutated renal carcinoma cell lines and stable VHL-transfectants of these cell lines under normoxic and hypoxic conditions. We found 123 genes that were up-regulated in the tumors and were also induced by loss of VHL or hypoxia in the RCC cell lines. These are possible direct targets of HIF in tumors and are promising candidates for an important role in oncogenic transformation. In particular we found that Activin B, a member of the TGFb family is upregulated by hypoxia via HIF-1. Functional studies showed that Activin B suppresses adhesion of RCC cells to extracellular matrix and promotes invasion of the tumor cells in vitro (I. Wacker, M. Sachs, J. Behrens).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Geert Berx, University Ghent, Belgium

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Croner RS, Foertsch T, Brueckl WM, Guenther K, Siebenhaar R, Stremmel C, Matzel KE, Papadopoulos T, Kirchner T, Behrens J, Klein-Hitpass L, Stuerzl M, Hohenberger W, Reingruber B (2005) Common denominator genes that distinguish colorectal carcinoma from normal mucosa. Int J Colorectal Dis 20: 353-62

Schmitt-Graeff A, Ertelt-Heitzmann V, Allgaier HP, Olschewski M, Nitschke R, Haxelmans S, Koelble K, Behrens J, Blum HE (2005) Coordinated expression of cyclin D1 and LEF-1/TCF transcription factor is restricted to a subset of hepatocellular carcinoma. Liver Int 25:839-47

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 397.058 € 2005: 407.714 € 2006: 485.343 €

Dissertationen / Doctorate theses

Krieghoff, Eva: Analyzing the Regulation of the Subcellular Localization of β-catenin by Fluorescence Recovery After Photobleaching (2005)

Kurniati, Vita Monika: Identification of Pontin52/TIP49a as a target of Wnt signaling in colorectal carcinoma (2005)

Kuphal, Felix: Modulation of E-cadherin activity in colon and other tumor cells and its effects on phenotype and gene expression patterns (2005)

Grohmann, Annette: Molekulare Grundlagen der Membranassoziation des Tumorsuppressors APC: Identifizierung des neuen APC-Interaktionspartners Amer1 (2006)

Hadjihannas, Michel: The role of the Wnt/β-Catenin target gene conductin in mitosis and chromosomal instability of colorectal cancer (2006)

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

Prof. J. Behrens
University of Liverpool (examination Master Degree)
University of Utrecht (examination PhD)
Dutch Cancer Research Fund (grant reviews)
Scientific Advisory Board, Sixth International Congress of the Metastasis Research Society

Institut für Biomedizin des Alterns

Institute of Biomedicine of Aging

Heimerichstraße 58, 90419 Nürnberg
Tel.: ++49 (0)911 / 300050
Fax: ++49 (0)911 / 3000525
E-Mail: sieber@klinikum-nuernberg.de

Medizinische Klinik 2, Klinikum Nürnberg Nord
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg
Tel.: ++49 (0)911 / 3982434
Fax: ++49 (0)911 / 3982117

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber
Tel.: ++49 (0)911 / 300050
Fax: ++49 (0)911 / 3000525
E-Mail: sieber@klinikum-nuernberg.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Cornel C. Sieber	Prof. Dr. med.	sieber@klinikum-nuernberg.de	+49(0)911/3982434
Vorstand des Institutes / Head of the Institute			

Forschungsschwerpunkte

- Stoffwechsel und Ernährung im Alter (Sarkopenie – Frailty)
- Qualitätssicherung und Erfolgsparameter geriatrischer Behandlung
- Veränderungen des Angiogenese-Potentials im Alter
- Klinische Toxikologie im Alter
- Klinische Pharmakologie und unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen im Alter
- Veränderungen von Laborwerten im Alter
- Intensivmedizin im Alter
- Gesundheitsökonomie und Ressourcenallokation im Alter

Research Focus

- Metabolism and nutrition in old age (Sarcopenia – frailty)
- Quality assurance and outcome parameters for geriatric treatment
- Changes of the angiogenic potential in age
- Clinical toxicology in old age
- Clinical pharmacology and adverse drug effects in old age
- Changes of biochemical data in old age
- Intensive care medicine in age
- Health care and allocation of resources in age

Am Lehrstuhl für Innere Medizin V – Geriatrie 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 (Dr. W. Swoboda) und die Giftinformationszentrale der Medizinischen Klinik 2 (Dr. H.-J. Heppner).

1. Ernährung, Sarkopenie und Frailty

Mit einer Prävalenz von bis zu 55 % unter geriatrischen Krankenhauspatienten stellt die Malnutrition ein drängendes Problem in der Versorgung älterer Menschen dar. Die Arbeitsgruppe untersucht daher neue Ansätze zu ihrer Diagnostik und Therapie. Hierbei wurde die Wertigkeit anthropometrischer Verfahren sowie die von Screening- und Assessment-Methoden (Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, Nutritional Risk Screening) untersucht. Es zeigte sich eine unterschiedliche Eignung dieser Methoden für den stationären Bereich. Ferner wurde nachgewiesen, dass die Screning-/Assessment-Verfahren in einem wesentlichen Prozentsatz unterschiedliche Patienten als mangelernährt beziehungsweise als gefährdet einstufen. Als neue Methode wurde die sonographische Messung des subkutanen und viszeralen Fettes evaluiert. Die Gründe für das Auftreten einen Malnutrition im Alter sind komplex. Eine wesentliche Rolle scheint hierbei der Veränderung des Hunger- und Sättigungsverhaltens zuzukommen. Ghrelin und Leptin sind für diese regulativen Vorgänge wesentliche Hormone. In Zusammenarbeit mit Prof. V. Schusdziarra, Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, Technische Universität München, wurden die basalen Ghrelin- und Leptinspiegel bei geriatrischen Patienten bestimmt. Hierbei zeigte sich im Vergleich zu einer Population jüngerer Erwachsener eine Verschiebung des Verhältnisses von Ghrelin zu Leptin bei den Betagten. Es resultiert eine stärker anorexigene Konstellation, welche als begünstigender Kofaktor einer Entstehung der Malnutrition im Alter angesehen werden kann. Die Analyse der Hunger- und Sättigungsregulation älterer Menschen wird gegenwärtig in einem zweiten Projekt mit wiederholten Hormonbestimmungen nach Testmahlzeiten sowie bei freiwählbarer Ernährung fortgesetzt. Weitere Projekte beschäftigen sich mit den Wechselwirkungen von Ernährung und Funktionalität im höheren Lebensalter. Entscheidende Bedeutung kommt hierbei dem Auftreten eines übermäßigen altersassoziierten Muskelschwundes, einer Sarkopenie, zu. Für deren Auftreten ist neben hormonellen Einflüssen auch eine vermehrte inflammatorische Aktivität im Alter verantwortlich. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe untersuchen an Patienten der geriatrischen Tagesklinik die Beziehungen zwischen Muskelkraft und Zytokinniveau. Für das Auftreten einer Frailty (Gebrechlichkeit) nach Fried scheint auch der Versorgung mit Mikronährstoffen Bedeutung zuzukommen. Vorarbeiten weisen auf einen Einfluss der Carotenoidspiegel. Unter Leitung von Dr. W. Rieck bestimmen wir daher mit Hilfe der HPLC die Carotinoid-Plasmaspiegel bei geriatrischen Patienten sowie bei Patienten der geriatrischen Tagesklinik. Insbesondere interessiert uns hierbei, ob sich eine Relation zwischen den Konzentrationen von Lutein, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, α-Carotin sowie β-Carotin und dem Auftreten einer Frailty herleiten lässt. Projektleiter: Dr. J. M. Bauer, Dr. W. Rieck. Mitarbeiter/Collaborators: A. Haack, Dr. K. Schmitt, Dr. S. Wicklein, Dr. K. Winning.

1. Nutrition, Sarcopenia and Frailty

With a prevalence rate up to 55 % among geriatric hospital patients malnutrition is a significant medical problem for the elderly. Therefore our working group tested new approaches towards an improved diagnosis and treatment of malnutrition in this age group. Anthropometric methods and screening-/assessment-tools (Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, Nutritional Risk Screening) were evaluated in the hospital setting. The suitability of the methods differed significantly. Furthermore, it was shown that in a relevant percentage different patients were categorized as malnourished or at risk according to the results of the three screening-/assessment tools. As a new technique the sonographic measurement of subcutaneous and visceral fat was evaluated in geriatric hospital patients. The causes of malnutrition in the elderly are complex. Changes in the regulation of hunger and satiety seem to play an important part. Ghrelin and leptin are essential for these regulative processes. In cooperation with Prof. Dr. V. Schusdziarra, Else-Kröner-Fresenius-Centre for nutritional medicine, Technical University Munich, basal ghrelin and leptin levels in geriatric patients were examined. This study showed a shift of the relation between ghrelin and leptin towards an anorexigenic hormonal constellation when compared to a population of younger adults. This phenomen could contribute to the development of malnutrition in the elderly. The regulation of hunger and satiety is further explored in a second study using a controlled setting and sequential hormonal analysis with test meals and meals ad libitum in patients of our geriatric day clinic. Other projects concentrate on the association of nutrition with functionality in advanced age. Extensive muscle loss with age, sarcopenia, is highly relevant in this context. Besides hormonal influences an age-associated increase of inflammatory activity seems to cause sarcopenia. Members of our working group examine the relationship of muscle function with cytokine levels in patients of our geriatric day clinic. For the development of frailty as defined by Fried and co-workers a deficit of certain micronutrients may be of relevance. Several studies pointed towards a significant role for carotenoids in this setting. Therefore the working group under the responsibility of Dr. W. Rieck analyses the carotinoid levels of geriatric patients and patients of a geriatric day clinic using high-performance-liquid-chromatography. Research is focused on a potential relation among levels of lutein, zeaxanthin, cryptoxanthin, α-carotin as well as β-Carotin and the clinical manifestation of

frailty. Principal investigator: Dr. J. M. Bauer, Dr. W. Rieck. Mitarbeiter/Collaborators: A. Haack, Dr. K. Schmitt, Dr. S. Wicklein, Dr. K. Winning.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bauer JM, Vogl T, Wicklein S, Trögner J, Mühlberg W, Sieber CC (2005) Comparison of the Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, and Nutritional Risk Screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients. Z Gerontol Geriatr 38: 322 – 327

Bauer JM, Volkert D, Wirth R, Vellas B, Thomas D, Kondrup J, Pirlich M, Werner H, Sieber C. (2006) Diagnosing malnutrition in the elderly. Dtsch Med Wochenschr 131: 223 – 227

Bauer JM, Sieber CC (2006) Ernährung. in Oswald WD, Lehr U, Sieber C, Kornhuber J. Gerontologie. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, 165 -170

2. Stoffwechsel und Ernährung im Alter

Die Alzheimer Krankheit (AD) stellt mit einer Prävalenz von 10% bei den über 65jährigen eines der großen Gesundheitsprobleme in diesem schnell wachsenden Bevölkerungssegment dar. Da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits signifikante pathologische Veränderungen stattgefunden haben, besteht ein starkes Interesse an zuverlässigen präklinischen Markern. AD und andere neurodegenerative Erkrankungen sind in jüngster Zeit vermehrt unter dem Aspekt des Lipidstoffwechsels untersucht worden, z.B. hinsichtlich der Oxysterole. Der Cholesterol(CH)-Katabolismus im Gehirn wird durch das CYP46 der Neuronen bewerkstelligt, mit dem Reaktionsprodukt 24S-Hydroxycholesterol (24-OHCH). Nach Lütjohann et al. (2000) stammt das 24-OHCH der Zirkulation zu 85 % aus dem Gehirn und kann daher als Marker des CH-Katabolismus im Gehirn verwendet werden. Im Rahmen einer in Basel seit längerem realisierten Längsschnittstudie zur Entwicklung einer Demenz und speziell der AD bei älteren Probanden, wurden in Plasmaproben mittels GC-MS Kopplung unter Anwendung einer Isotopen-Verdünnungsmethode 24-OHCH Konzentrationen bestimmt. Ein möglicher Zusammenhang der 24-OHCH Spiegel mit der kognitiven Leistung im Alter wird durch Korrelation mit Werten entsprechender Assesments untersucht. Projektleiter: Prof. Dr. C. Sieber, Dr. rer. nat. T. Brosche, in Zusammenarbeit mit Prof. A. Monsch, Dr. I. Schönenberger, Memory Clinic, Universitätskliniken Basel, Schweiz, und PD Dr. T. Bertsch, Dr. B. Alber, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Nürnberg.

Die Rolle der Plasmalogene als endogene Antioxidantien wurde im Zusammenhang mit Alternsprozessen sowie mit verschiedenen altersassoziierten Erkrankungen in Fortführung unserer Arbeiten in zwei Projekten untersucht. Der pathogenetische Effekt oxidativer Reaktionen in der Atherogenese und im Verlauf der Folgeerkrankungen ist mittlerweile überzeugend belegt. (1.) In Serumproben von 10 geriatrischen Patienten mit frischem ischämischen Insult wurde an den Tagen 0,1,3 und 5 im Vergleich zu Proben von 10 Kontrollen aus einer Augenambulanz das Plasmalogenderivat 16:0DMA gaschromatographisch bestimmt. Die Ergebnisse legen nahe, dass fünf Tage nach einem Insult die Wiederherstellung des antioxidativen Potentials noch nicht abgeschlossen ist (Dr. rer. nat. T. Brosche, Prof. Dr. C. Sieber, in Zusammenarbeit mit Dr. M. Stroick, Dr. M. Fatar Neurologische Universitätsklinik, Mannheim und PD Dr. T. Bertsch, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Nürnberg). (2.) Plasmakonzentrationen des Plasmalogenderivats 16:0DMA wurden bei13 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) vor transluminaler Koronarangioplastie (Tag 0) sowie danach an den Tagen 1 und 120 im Vergleich zu 13 Patienten ohne Erkrankung der Koronarien (Patienten mit symptomatischer supraventrikulärer Tachykardie und RF-Katheterablation-Behandlung), bei gleichem Blutabnahme Schema, gaschromatographisch bestimmt. Beide Patientengruppen wiesen initial niedere Werte auf, im Sinne einer erhöhten oxidativen Belastung. Entsprechend den Messwerten hatten die Patienten mit Tachykardie nach 120 Tagen antioxidatives Potential zurückgewonnen, während die ACS-Patienten auch nach 120 Tagen niedere Plasmalogenwerte - entsprechend persistierendem oxidativen Stress – aufwiesen. Projektleiter: Dr. rer. nat. T. Brosche, Prof. Dr. C. Sieber, in Zusammenarbeit mit PD. Dr. M. Brückmann, Prof. Dr. K. K. Haase, 1. Med. Klinik, Universitätsklinik Mannheim, Universität Heidelberg und PD Dr. T. Bertsch, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Nürnberg

2. Metabolism and Nutrition in Age

Alzheimer´s disease (AD) has a prevalency of 10% in the group aged 65 years and older, representing one of the major health problems in this fast growing group. Substantial pathologic alterations have already taken place at the time of AD-diagnosis. Thus, there is considerable interest in reliable preclinical markers of AD. AD and other neurodegenerative diseases have been investigated recently with regard to lipid metabolism, e.g. oxysteroles. Cholesterol (CH) catabolism in the brain is done by CYP46 of the neurons, resulting in 24S-Hydroxycholesterol (24-OHCH). 24-OHCH in the circulation is derived mainly from the brain and, therefore, is considered as a marker of brain CH catabolism (Lütjohann et al., 2000). We obtained plasma samples from participants of a longitudinal study on the development of dementia and AD in elderly people, which is performed at Basel. We measured 24-OHCH plasma levels, using GC-MS and a isotopic dilution method. Possible correlations between the values obtained and the results of assessments of cognitive performance in old age are currently performed. Projectleiter/ Principal investigator: Prof. Dr. C. Sieber, Dr. rer. nat. T. Brosche, in Zusammenarbeit mit Prof. A. Monsch, Dr. I. Schönenberger, Memory Clinic, Universitätskliniken Basel, Schweiz, und PD Dr. T. Bertsch, Dr. B. Alber, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Nürnberg.

Continuing our former work on plasmalogens, we performed two projects on the role of plasmalogens as endogenous antioxidants in aging and age associated diseases. Convincing evidence links oxidative reactions to the pathogenesis of atherosclerosis and its resultant diseases. (1.) On day 0, 1, 3 and 5,

we compared the concentration of the plasmalogen derivate 16:0DMA in serum samples of 10 geriatric patients with fresh ischemic insult with samples of 10 controls, visiting an ophthalmic ambulance. The results suggest, that five days after an ischemic insult the recovery of the antioxidative potential is not yet finished. (2.) We measured concentrations of the plasmalogen derivative 16:0DMA in plasma samples from 13 patients presenting with acute coronary syndrome (ACS) before transluminal coronary angioplasty (PTCA, day 0) and afterwards on day 1 and 120. Comparison was made with 13 control subjects without coronary artery disease. These patients had symptomatic supraventricular tachycardias and were treated with RF catheter ablation. Blood collection was as with the ACS patients. According to our results, patients with tachycardia had initially low 16:0DMA values, but gained oxidative defence at day 120. In contrast, the ACS patients maintained low plasmalogen values, according to persistent oxidative stress. Principal investigator: Dr. rer. nat. T. Brosche, Prof. Dr. C. Sieber, in Zusammenarbeit mit PD. Dr. M. Brückmann, Prof. Dr. K. K. Haase, 1. Med. Klinik, Universitätsklinik Mannheim, Universität Heidelberg und PD Dr. T. Bertsch, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Nürnberg

3. Qualitätssicherung und Erfolgsparameter geriatrischer Behandlung

Mit zunehmendem Kostendruck steigt gleichzeitig die Notwendigkeit, die Behandlungsqualität zu erfassen und einrichtungsübergreifend zu vergleichen. In Bayern wurde eine systematische und für die Rehabilitation repräsentative (Abdeckung 90%) Datenbank aufgebaut, in der alle Behandlungsfälle dokumentiert werden. Die Geriatrie-in-Bayern-Datenbank (GiB-DAT-Datenbank) ist inzwischen die größte Datensammlung für geriatrische Rehabilitation in Europa. In zwei ersten Publikationen wurden die Grundzüge der Projektes und erste Analysen unter dem Blickwinkel des Benchmarkings dargestellt. Weitere Auswertungen des umfangreichen Datenmaterials (> 100.000 Datensätze) sind in Vorbereitung. Projektleiter: Dr. Jens Trögner.

3. Quality assurance and outcome parameters for geriatric treatment

With increasing shortening of financial power it is necessary to document the quality of medical treatment and to perform benchmarking analysis. A systematic and for geriatric rehabilitation representative database has been build up which covers 90% of the Bavarian rehabilitation beds. Meanwhile, the 'Geriatric in Bavaria Database (GiB-DAT)' is the largest data collection for geriatric rehabilitation in Europe. Two recent publications depict the global database construction and problems of benchmarking of outcome parameters. Further publications of the substantial material (> 100.000 records) are in preparation. Principal investigator: Dr. Jens Trögner.

4. Stürze im Alter

Ein neuer Schwerpunkt unter Leitung von Dr. Jens Trögner ist die wissenschaftliche Analyse von altersbedingten Störungen der Lokomotion. Mit Hilfe der computergestützten Ganganalyse in Verbindung mit anderen Parametern (z.B. Ernährungsstatus, Kognition) sollen Prädiktoren für Sturzereignisse analysiert und mögliche Interventionen geprüft werden. Projektleiter: Dr. Jens Trögner.

4. Falls in the elderly

A new focus under supervision of Dr. Jens Troegner is the scientific analysis of gait problems in the elderly. By computer assisted gait analysis in relation to other parameters (e.g. nutritional state, cognition) predictors for falls shall be identified and the effectiveness of therapeutic interventions shall be examined. Principal investigator: Dr. Jens Trögner.

5. Schlaganfall-Rehabilitation bei geriatrischen Patienten

Unter Leitung von Prof. Dr. C. Sieber und Dr. Jens Trögner wird in einer doppelt blinden, randomisierten, placebokontrollierten und multizentrischen Studie überprüft, inwieweit ein homöopathisches Komplexpräparat (Naja comp.) einen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis der Rehabilitation geriatrischer Schlaganfallpatienten hat, und ob sich medizinische Komplikationen vermindern lassen. Die Naja-comp1-Studie ist im Jahr 2006 angelaufen und wird voraussichtlich Ende 2008 abgeschlossen sein. Projektleiter: Prof. Dr. C. Sieber, Dr. Jens Trögner.

5. Stroke rehabilitation in the elderly

Under supervision of Prof. Dr. C. Sieber and Dr. Jens Troegner a double blind, randomized, placebo controlled multicenter study has been rolled out to examine the effectiveness of a homoeopathic drug (Naja comp.) in regard to the functional outcome and the rate of complications of geriatric stroke patients. The naja-comp-1-study started in 2006 and will be ended in 2008. Principal investigator: Prof. Dr. C. Sieber, Dr. Jens Trögner.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Troegner J, Tuemena T, Schramm A, Heinrich R, Sieber C, GiB-DAT-Group (2006) Geriatrics in Bavaria-Database (GiB-DAT): Conception, structure and results of implementation (part I). Z Gerontol Geriatr 39:126-33

Troegner J, Tuemena T, Schramm A, Heinrich R, Sieber C, GiB-DAT-Group (2006) Geriatrics in Bavaria-Database (GiB-DAT): Basic data analysis of geriatric rehabilitation in Bavaria and analysis of inter-clinic variability (part II). Z Gerontol Geriatr 39:134-42

6. Veränderungen des Angiogenese-Potentials im Alter

Die Angiogenese spielt eine zentrale Rolle bei physiologischen und pathologischen Prozessen. In Zusammenarbeit mit einer Basler Arbeitsgruppe untersuchten wir, wie der Alterungsprozeß das Angiogenese-Potential unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im Tiermodell über den Lebensverlauf verändert. Für die Untersuchung der Angiogenese unter physiologischen Bedingung wurde ein quantitatives in vivo Angiogenese-Modell in das Abdomen 12, 18 und 24 Monate alter Ratten implantiert. Zusätzlich wurde Gewebe aus dem Bereich der Laparatomiewunde, die durch die Implantation entstandenen ist, entnommen, um die Angiogenese bei der Wundheilung zu untersuchen. Somit konnten die Ergebnisse zweier verschiedener Modelle im gleichen Tier über den Lebensverlauf verglichen werden. Die Analyse der Anzahl der neugebildeten Gefäße ergab eine signifikante Reduktion bei 24 Monate alten im Vergleich zu 12 Monate alten Tieren. Unsere Ergebnisse zeigen eine alters-abhängige Reduktion des Angiogenese-Potentials und der Gefäßdichte. Projektleiter: Dr. B. Fischer, Prof. Dr. C. Sieber.

6. Changes of the angiogenic-potential in age

Angiogenesis plays an important role in physiological and pathophysiological processes. In cooperation with a working group in Basel we examined how aging affects angiogenic potential under physiological and pathophysiological conditions over the whole life span in an animal model. For the examination of angiogenesis under physiological conditions an in vivo angiogenesis assay was implanted in the abdomen of rats aged 12, 18 and 24 months. Additionally, tissue surrounding the laparotomy wound of implantation of this assay was collected to analyse angiogenesis in wound repair. Therefore, it was possible to compare two different models in the same animals over the whole life-span. The number of newly formed vessels revealed a significant decrease in rats aged 24 compared with rats aged 12 months. Our results demonstrate an age-related decrease in the angiogenic potential and vessel density. Principal investigator: Dr. B. Fischer, Prof. Dr. C. Sieber

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. M. Stumm, Zentrum für Lehre und Forschung, Universitätsklinik Basel

7. Bestimmung der Serumspiegel der angiogenen Faktoren VEGF, VEGFR1, bFGF sowie der Zytokine IL-6, IL-8 und TNF-α bei geriatrischen Patienten

In der Literatur wurden bis jetzt kaum Untersuchungen über alternsabhängige Veränderungen der Spiegel angiogener Faktoren bzw. deren Auswirkungen bei chronischen Wundheilungsstörungen oder Diabetes mellitus im Alter beschrieben. In dieser Studie sollen die alternsabhängigen Serumspiegel von VEGF, sVEGFR1, bFGF und der Zytokine TNF-α, IL-6 und IL-8 bestimmt werden, da alternsabhängige Veränderungen der Serumspiegel dieser Faktoren zur Reduktion des Angiogenese-Potentials im Alter beitragen können. Bei alten Patienten mit schweren Wundheilungsstörungen soll untersucht werden, ob bei diesem Erkrankungsbild weitere Veränderungen dieser Faktoren auftreten. Zusätzlich soll geprüft werden, ob eine Korrelation zwischen den Serumspiegeln dieser Faktoren und dem Auftreten schwerer Wundheilungsstörungen und Diabetes mellitus im Alter vorliegt. Projektleiter: Dr. B. Fischer, Prof. Dr. C. Sieber

7. Determination of serum levels of angiogenic factors VEGF, VEGFR1, bFGF and cytokines IL-6, IL-8 and TNF-α in geriatric patients

Few investigations showed how aging influences the levels of angiogenic factors respectively the effect of these factors in chronic wound repair dysfunction or diabetes mellitus in age. Focus of our study is the determination of age-dependent changes of serum levels for VEGF, sVEGFR1, bFGF and of cytokines TNF-α, IL-6 and IL-8 since age-dependent changes of serum levels of these factors may contribute to decreased angiogenic-potential in age. In old patients with serious wound repair dysfunction are to test whether this disease leads to further changes of these factors. Additionally, we explore if there is a correlation between serum levels of these factors and the occurrence of serious wound repair dysfunction and diabetes mellitus in age. Principal investigator: Dr. B. Fischer, Prof. Dr. C. Sieber

8. Klinische Toxikologie im Alter

Die Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie im Alter unter der Leitung von Dr. H.-J. Heppner und PD Dr. W. Mühlberg entstand nach dem Ausbau der Giftinformationszentrale der Med. Klinik 2 des Klinikums Nürnberg durch Fördermittel des Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz. Forschungsschwerpunkte sind die Themen intensivmedizinische Behandlung von Vergiftungen im höheren Lebensalter sowie die Erfassung von Vergiftungsverläufen bei älteren Menschen im Rahmen der Beratungstätigkeit der Giftinformationszentrale und Möglichkeiten der Früherkennung von toxischen Medikamentenspiegeln im höheren Lebensalter. Projektleiter: Dr. H.-J. Heppner, PD. Dr. W. Mühlberg.

8. Clinical toxicology in old age

The main research Clinical Toxicology in old age under supervision of Dr. H.-J. Heppner and PD Dr. W. Mühlberg 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 poisoning in old people as recorded by the poison control center Nürnberg. Principal investigator: Dr. H.-J. Heppner, PD. Dr. W. Mühlberg.

9. Intensivmedizin im Alter

Im Aufgabengebiet Intensivmedizin im Alter befassen sich Dr. H. J. Heppner und Frau Dr. K. Schmitt vor allem mit der Akutbehandlung von Infektionen der unteren Atemwege und der Beatmungsmedizin. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in den Fragestellungen zur Lebensqualität nach intensivmedizinischer Behandlung und dem Outcome der Patienten in der Geriatrie, sowie der Patientenautonomie. Projektleiter: Dr. H.-J. Heppner. Mitarbeiter: Dr. K. Schmitt.

9. Intensive care medicine in old patients

In the topic of intensive care medicine in the elderly Dr. H. J. Heppner is especially concerned with the treatment of lower respiratory tract infections and mechanical ventilation. An other main focus is the quality of life after intensive care treatment and patients outcome and autonomy. Dr. H. J. Heppner represents the Deutsche Gesellschaft für Geriatrie at the AMWF-S 3- guideline group „non-invasive ventilation" and is additional head of the study group emergency and intensive care medicine in the DGG. Principal investigator: Dr. H.-J. Heppner. Collaborator: Dr. K. Schmitt.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Heppner HJ, Burgmann M (2004) Fieber unklarer Ursache – Besonderheiten im Alter. Arzt & Praxis 898: 467-8

Heppner HJ (2004) Fieber unklarer Genese – häufige Ursachen. Geriatrie Praxis Österreich 5: 15-1

Heppner HJ, Sieber C (2005) Notfälle im Alter als Herausforderung für den Notarzt. Notfall & Hausarztmedizin 31: 262-8

Burgmann M, Heppner HJ (2005) Eine Geriatrische Intensivstation – Die Entwicklungschance. Arzt & Praxis 908: 394-5

Heppner HJ, Mühlberg W, Sieber C, Esslinger AS (2006) Alter Menschen fiebert – wann wird´s riskant? MMW-Fortschr Med 148: 39-42

Heppner HJ, Mühlberg W, Esslinger AS, Sieber C (2006) Management untere Atemwegsinfekte bei betagten Patienten. Arzt & Praxis 912: 58-63

10. Gesundheitsökonomie und Ressourcenallokation im Alter

Die Entwicklungen des Alterns stellen veränderte Herausforderungen an die medizinische Versorgung und das Management von geriatrischen Patienten, im Bezug auf Multimorbidität, drohender Behinderungen und Funktionseinschränkungen durch die akute Erkrankung unter der Berücksichtigung ökonomischer Grenzen und den Aspekten der Lebensqualität, dar. Nach dem Konzept der Nutzwerte bei begrenzten ökonomischen Ressourcen, muss für geriatrische Patienten eine Kosten–Nutzwert–Analyse für den rationalen Einsatz moderner Therapieverfahren berücksichtigt werden. So spielen ökonomische Aspekte in der Behandlung eine zunehmende Rolle. Dr. H .J. Heppner bearbeitet in enger Kooperation mit Frau Dr. rer. pol. A. S. Esslinger (Institut für Betriebswirtschaftslehre an der Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg) die Problematik der Altersrationierung im Gesundheitssystem und die Entwicklung effizienter Strukturen in der Gesundheitsversorgung älterer Patienten. Projektleiter: Dr. H.-J. Heppner. Mitarbeiter: Dr. A. S. Esslinger.

10. Health economics and medical supply allocation in the elderly

Over the time the mean age of patients coming to admission with critical illness is continuously increasing. This development generates new challenges in medical supply and management for older patients. The elderly patient with age-related functional restrictions and multi-morbidity is at high risk and in addition frail elderly patients are dependent on assistance. Cost-effectiveness should be considered for rational use of modern therapies. Economic aspect get more and more important, so Dr. H.J. Heppner works in close collaboration with Dr. rer. pol. A. S. Esslinger (Department of Business Administration, Faculty of Business Administration, Economics and Social Sciences, University of Erlangen-Nuremberg) on the problems of ageism in health care systems and the development of cost effective structures in the healthcare of older patients. Principal investigator: Dr. H.-J. Heppner. Collaborator: Dr. A. S. Esslinger.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Teufel S (2006) Rationierungen von Gesundheitsleistungen im Alter. Diplomarbeit am Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement der Universität Erlangen-Nürnberg

Schwegmann R (2006) Versorgung geriatrischer Patienten im Spannungsfeld zwischen ambulant und stationär. Diplomarbeit am Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement der Universität Erlangen-Nürnberg

Esslinger AS, Heppner HJ (2006) Lebensqualität im Alter vor dem Hintergrund knapper Ressourcen im Gesundheitswesen. Zeitschrift für Gerontopsychologie und – psychiatrie, 19: 39-44

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2006: 25.000 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 525.000 € 2005: 540.000 € 2006: 593.000 €

Dissertationen / Doctorate theses

Wicklein, Susanne Dr. med.: Zunahme des arteriellen Widerstandes im Splachnikus Gebiet bei Hochbetagten Patienten (2005)

Häfner, Katja Dr. rer. nat.: Biopharmazeutische Aspekte und Pharmakokinetik bei der Behandlung geriatrischer Patienten mit Cyclooxygenase-2 Inhibitoren (2005)

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

Prof. Dr. C. C. Sieber
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Editorial Board, Geriatrie Journal
Editorial Board, Geriatrie News
Editorial Board, European Journal of Geriatric
Editorial Board, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie
Editorial Board, The Journal of Nutrition, Health & Aging

Dr. H. J. Heppner
Vorstand der Arbeitsgruppe Notfall- und Intensivmedizin der DGG
Vertretung der DGG bei der AMWF-S 3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung"

Dr. J. Trögner
Arbeitsgemeinschaft Qualitätssicherung Rehabilitation

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, Fulda 2005. Dr. H.-J. Heppner, Ehrhardt R, Setzer J, Sieber C. Organ- und Gewebespende im Alter-Entwicklung im Versorgungsmanagement an einer geriatrischen Intensivstation.

Ehrenpreis 2006 der Rolf und Hubertine Schiffbauer-Stiftung zu Ehren von Prof. René Schubert, Berlin 2006. Dr. J. Trögner, Geriatrie in Bayern-Datenbank (GiB-DAT): Konzept, Struktur und Ergebnisse der Implementation. (Teil I): Patientenstrukturen und Ergebnisse der geriatrischen Rehabilitation. Eine erste statistische Analyse von Benchmarking-Parametern (Teil II).

Forschungsförderpreis 2006 der Rolf und Hubertine Schiffbauer-Stiftung zu Ehren von Prof. René Schubert, Berlin 2006. Dr. J. Wagner, Predicting the risk of hospital admission in older persons – validation of a brief self-administered questionnaire in three European countries.

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

Dr. h. c. Schöller-Symposium für Altersmedizin – „Medizin nach Maß", 24./25.09.2004

Dr. h. c. Schöller-Symposium für Altersmedizin – „Medizintechnik als Jungbrunnen", 18./19.11.2005

Dr. h. c. Schöller-Symposium für Altersmedizin – „Gelingendes Altern", 12./13.09.2006

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

„Science and Sandwiches", regelmäßige interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung am Lehrstuhl Innere Medizin V – Geriatrie mit externen Referenten (als Fortbildungsveranstaltung von der Bayerischen Landesärztekammer anerkannt).

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus
Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

Department of Orthopaedics
Chair of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery

Rathsberger Str. 57, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 8223303
Fax.: ++49 (0)9131 / 8523565
http://www.orthopaedie.med.uni-erlangen.de
E-Mail: raimund.forst@ortho.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. Lutz Arne Müller
Tel.: ++49 (0)9131 / 8223914
Fax: ++49 (0)9131 / 8523565
E-Mail: ltzmll@aol.com

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Forst, Raimund *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	raimund.forst@ortho.med.uni-erlangen.de	09131-8223303
Beyer, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wolfgang.beyer@drv-oberbayern.de	08531-959470
Forst, Jürgen	PD Dr. med.	juergen.forst@ortho.med.uni-erlangen.de	09131-8223904
Richter, Heinrich	PD Dr. med.	richard.richter@waldkrankenhaus.de	09131-822377
Welkerling, Heike	PD Dr. med.	heike.welkerling@ortho.med.uni-erlangen.de	09131-8223919

Forschungsschwerpunkte

- Dreidimensionale Bildgebung in der Hüftendoprothetik
- Entwicklung neuer Implantatwerkstoffe
- Computerassistierte orthopädische Chirurgie
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Knochentumoren

Research Focus

- Three-dimensional imaging in total hip arthroplasty (THA)
- Development of new Implant materials
- Computer assisted orthopaedic surgery
- Neuromuscular disorders
- Bone tumors

1. 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 markerbesetzten Gittern. Die präzise Messung der Röntgenbilder und die computergestützte Berechnung ermöglicht eine dreidimensionale Analyse der Mikrobewegung. Die Genauigkeit der RSA beträgt 1-250µm 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 früh- zeitiger Lastaufnahme. Projektleiter: Dr. med. Lutz Arne Müller.

CT-gestützte periprothetische Osteodensitometrie des Femurs nach Hüfttotalendoprothese

Die Reaktion des Knochens auf die Implantation einer Hüftendoprothese ist maßgebend für die Verankerung und damit für 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. med. Lutz Arne Müller.

1. 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 10-250m 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. med. Lutz Arne Müller.

CT-assisted periprosthetic osteodensitometry of the femoral bone after total hip arthroplasty (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. med. Lutz Arne Müller.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. med. R .P. Pitto, Dept. of Orthopaedics, University of Auckland, NZ

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schmidt R, Nowak TE, Mueller L, Pitto RP (2004) Osteodensitometry after total hip replacement with uncemented taper-design stem. Int Orthop 28:74-7

Schmidt R, Pitto RP, Kress A, Ehremann C, Nowak TE, Reulbach U, Forst R, Muller L (2005) Inter- and intraobserver assessment of periacetabular osteodensitometry after cemented and uncemented total hip arthroplasty using computed tomography. Arch Orthop Trauma Surg 125:291-7

Mueller LA, Kress A, Nowak T, Pfander D, Pitto RP, Forst R, Schmidt R (2006) Evaluation of periacetabular bone changes after uncemented total hip arthroplasty using quantitative computed tomography. Acta Orthop 77: 380-385

Mueller LA, Nowak TE, Völk M, Pitto RP, Pfander D, Forst R, Schmidt R, Eichinger S (2006) Analysis of the periprosthetic femoral bone reaction after uncemented total hip arthroplasty with computertomography assisted osteodensitometry in-vivo: 6 year follow-up. Biomedizinische Technik 51: 139-144

2. 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, die zell- oder zytokinvermittelt werden. Gegenstand dieses Projektes ist es, einen Implantatwerkstoff zu entwickeln, der ein Minimum an Materialverschleiß aufweist und zugleich über bestmögliche biomechanische Eigenschaften verfügt. Projektleiter: Prof. Dr. med. R. Forst.

2. Development of new implant materials

Every material used for orthopaedic joint replacement is subjected to 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: Prof. Dr. med. R. Forst

3. Computerassistierte orthopädische Chirurgie

Computerassistierte Chirurgie des Hüftgelenkes

Ziel dieser Untersuchungen ist die Entwicklung eines Hüftnavigationssystems, dessen 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 des computerunterstützten Vorganges die gleiche Datenpräzision vorliegt und so eine exakte Vergleichbarkeit möglich ist. Untersucht werden insgesamt 50 Patienten. Projektleiter: Prof. Dr. med. R. Forst.

3. 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 surgical process as well as to test the accuracy of the system with integrated modules. The system works with three-dimensional CT-data. The received data are used for the virtual positioning of the implant preoperatively. Intraoperatively the navigation system compares the virtual data with the surgical view to achieve an exact position of the implant. The preoperative CT is then compared with a new postoperative CT to evaluate the accuracy of the implantation. Postoperatively osteointegration of the implant is analysed using CT-osteodensitometry. Thus, for all steps (planning, surgery and evaluation) of computer assisted surgery highly precise measurements are conducted which allow an exact comparison of the received data. 50 patients will be analysed. Principal investigator: Prof. Dr. med. R. Forst.

4. Neuromuskuläre Erkrankungen

Orthopädische Behandlungsmaßnahmen bei Duchenne Muskeldystrophie

Die häufigste Muskelsystemerkrankung, die Duchenne-Muskeldystrophie, ist trotz Kenntnis des Gendefektes und des codierten Protein Dystrophin bis heute nicht kausal behandelbar. Im natürlichen Verlauf dieser Erkrankung treten neben der obligaten restriktiven Lungenfunktionsstörung und einer Kardiomyopathie, Kontrakturen zunächst der unteren Extremitäten sowie bei nahezu allen Patienten eine Skoliose auf. An einem molekular gesicherten Patientenkollektiv von weit über 600 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 Erkrankungnachgewiesen und ein stadienorientiertes Behandlungskonzept entwickelt. Projektleiter: PD Dr. med. J. Forst.

4. Neuromuscular diseases

Orthopaedic managment in Duchenne muscular dystrophy

Lack of Dystrophin as the cause of Duchenne muscular dystrophy is known since 1988. However, up to know there is no causal treatment in this most common muscle disease. Beside a restrictive ventilatory dysfunction and a cardiomyopathy the patients develops contractures of lower limbs and in nearly all cases an increasing scoliosis. In a population of far more than 600 molecular confirmed patients with Duchenne muscular dystrophy the effectiveness of surgical orthopedic treatment on the course of the disease especially in an early stage of the disease was proven. Principal investigator: PD Dr. med. J. Forst.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schmidt J, Muenster T, Wick S, Forst J, Schmitt HJ (2005) Onset and duration of mivacurium-induced neuromuscular block in patients with Duchenne muscular dystrophy. Br J Anaesth 2005 95: 769-72

Wick S, Muenster T, Forst J, Schmitt HJ (2005) Onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with Duchenne muscular dystrophy. Anesthesiology 102: 915-9

Fujak A, Frommelt P, Weikert E, Forst R (2006) Das Postpoliosyndrom (PPS). Z Orthop 144: R19-R38

Muenster T, Schmidt J, Wick S, Forst J, Schmitt HJ (2006) Rocuronium 0.3 mg x kg-1 (ED95) induces a normal peak effect but an altered time course of neuromuscular block in patients with Duchenne's muscular dystrophy. Paediatr Anaesth 16: 840-845

5. Knochentumoren

Wirksamkeit von Phenol und Lavasept® auf Gelenkknorpel

Während bei Riesenzelltumoren und aneurysmatischen Knochenzysten kein Zweifel in der Indikation zur adjuvanten Phenolanwendung besteht, wird die Phenolisierung nach Cürettage von Enchondromen oder anderen benignen Knorpeltumoren nicht generell als sinnvoll betrachtet. Phenol wird adjuvant nach intraläsionaler Resektion benigner Knochentumoren (Riesenzelltumoren, aneurysmatischen Knochenzysten) zur Prophylaxe von Rezidiven eingesetzt, die hierdurch von 20-55% auf etwa 10% reduziert werden können. Es existieren Dosis-Wirkungs-Studien in Hinblick auf unterschiedliche Phenolkonzentrationen, deren Ergebnisse und methodischen Ansätze sich erheblich unterscheiden und daher nur begrenzt vergleichbar sind. Unter der Verwendung von 75% Phenol in 20% Ethanol gelöst wurde die breiteste Nekrosezone gemessen. 5% Phenol in Wasser gelöst hatte keinen oder nur einen geringen nekrotisierenden Effekt, wenngleich Untersuchungen vorliegen, die sehr wohl einen Effekt von 5% Phenol in Wasser gelöst zu belegen scheinen. Unter der Verwendung von 75% Phenol in 20% Ethanol gelöst konnte kein nekrotisierender Effekt an Kadaverknorpel und an Knorpeltumoren nachgewiesen werden. Andere Arbeiten beschreiben unter adjuvanter Phenoltherapie nach Cürettage eine Reduzierung der Rezidivrate chondrogener Tumoren, auch unter der Verwendung 5%iger Phenollösung. Zu klären bleibt daher die Frage, ob die fehlende histologisch belegte cytotoxische Wirkung von Phenol auf Knorpelgewebe dosis- und löslichkeitsabhängig ist. Die Therpieerfolge in der Praxis sprechen für eine Wirkung von Phenol im Rahmen der adjuvanten Anwendung bei Knorpeltumoren. Selbst wenn Phenol am Knorpel oder an Knorpelläsionen keinen direkten Effekt hat, so bleibt offen, ob durch die Schädigung umgebender Zellen nicht doch ein indirekter Einfluss auf verbleibende Knorpelzellen ausgeübt wird. Im Rahmen eines Vorversuches wird geklärt, ob die Wirksamkeit von Phenol an Knorpelgewebe dosis- und löslichkeitsabhängig ist, und ob die Anwendung von Lavasept®, als chondrotoxisches Agens, eine Wirkung zeigt. Geplant ist anschließend die histomorphometrische Untersuchung von frischem, makroskopisch unauffälligem Gelenkknorpel aus der Nichtbelastungszone von 15 weiblichen Patienten zwischen 60-70 Jahren mit Osteoarthrose des Kniegelenkes im Rahmen einer Knietotalendoprothesen OP. Projektleiter: PD Dr. med. Heike Welkerling.

5. Bone tumors

Effectiveness of phenol and Lavasept® on joint cartilage

Whereas there is no doubt in the use of adjuvants as phenol in giant cell tumors and aneurysmal bone cystesin in order to prevent recurrence, in cartilage tumors the application is still unusual. With phenol application the recurrence rate could decreases to 10% (20-55% without adjuvants). Phenol is used in different concentrations but the results of dose-effect-studies differ because of the methodical approaches. Therefore, the results are not comparable. 75% phenol disperse in 20% (ethyl alcohol) induced the largest necrotic zone. 5% phenol dispersed in water showed no or low effect respectively, whereas other studies proved that 5% phenol dispersed in water still seems to have an effect. The application of 75% phenol dispersed in 20% ethanol has no necrotic effect on cadaver cartilage and cartilage tumors. However, other study groups found a reduction of the recurrence rate of cartilage tumors after curettage and adjuvant phenol application, even with 5% phenol solution. The intention of the present study is to investigate, whether the lacking *histological* effect of phenol on cartilage depends on dose and solubility. The successful therapy in practice indicates an effect on cartilage tumors. Even if phenol will not have an direct effect on cartilage cells, it might be possible that phenol damage the surrounding cells with an indirect influence on cartilage cells. The purpose of this prospective study is to analyse if the effect of phenol depends on dose and solubility and if Lavasept® damages cartilage tissue. Non damaged fresh cartilage of 15 female patients (age between 60-70years) with osteoarthritis will be taken during knee replacement for histomorphometric analyses. Principal investigator: PD Dr. med. Heike Welkerling.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Friedl G, Tauss J, Portugaller RH, Welkerling H, Windhager R (2004) Die Perkutane Radiofrequenz-Ablation (PRFA) bei symptomatischen sekundär-neoplastischen Knochenläsionen. Z Orthop 141: 727-734

Koch H, Hubmer M, Welkerling H, Sandner-Kiesling A, Scharnagl E (2004) The treatment of painful neuroma on the lower extremity by resection and nerve stump transplantation into a vein. Foot and Ankle 25: 476-481

Niethard FU, Welkerling H (2005) Kap. Tumoren In: Orthopädie compact. ISBN 3-13-125161-1

Welkerling H, Geissdörfer W, Aigner T, Forst R (2006) Osteomyelitis of the ulna caused by Porphyromonas gingivalis. J Clin Microbiol 44: 3835-7

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel

2004: 85.343 € 2005: 31.714 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Klöckner, Constantin Dr. med. (2004)

Pfander, David Dr. med. (2004)

Schmidt, Rainer Dr. med. (2005)

Schuh, Alexander Dr. med. (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Kürzl, Gerda: Safety zone calculations using x-ray studies, MRI-volumetry, and approximation following benign bone tumor curettage (2004)

Hünermund, Jann: Vergleich des gesunden menschlichen Ganges auf Laufsteg und Laufband (2004)

Schikora, Nils: Autologer Knochenersatz und Pfannendachschale mit Haken bei schwerer Dysplasiecoxarthrose (2004)

Hachmöller, Christoph: Die Anwendung des Protease-Inhibitors Aprotinin in der orthopädischen Chirurgie (2004)

Bathelt, Ingo: Therapie der Varusgonarthrose – Stellenwert einer gleichzeitigen Arthroskopie bei valgisierender Tibiakopfosteotomie. Fünf-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie (2005)

Kesting, Marco: Zahn, Kiefer- und Gesichtsveränderungen bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) und spinalen Muskelatrophien (2005)

Berger, Anika: Die Bedeutung ausgewählter genetischer Mutationen bei der Entstehung von tiefen Beinvenenthrombosen nach Implantation von Hüft-Totalendoprothesen (2006)

Kramer, Bernd: Kieferveränderungen bei Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) und spinalen Muskelarthrophien (SMA) (2006)

Hage, Florian: Ergebnisse der dorsolateralen instrumentierten Spondylodese degenerativer lumbaler Wirbelsäulenerkrankungen. Eine retrospektive Fallstudie (2006)

Graf, Harald: Untersuchungen zur Feststellung der intra- und interindividuellen Reliabilität der Extremitätenumfangsmessung in der Abhängigkeit des Ausbildungsstandes des Untersuchers (2006)

Hausmann, David: Optimierungsprozess und Objektivierungsparameter der Präventivmaßnahmen im Fechtsport zur Reduzierung des fechtsporttypischen Morbiditäs- und Mortalitäsrisikos (2006)

Kress, Alexander: CT-gestützte Osteodensitometrie periacetabulärer Knochenremodellierungsvorgänge nach zementfreier Hüfttotalendoprothetik / CT ostedensitometry of periacetabular bone after cementless total hip arthroplasty (2006)

Aplas, Alexander: Computertomographiegestützte periprothetische Osteodensitometrie zur Untersuchung der knöchernen Reaktion auf einen zementfrei implantierten Hüftprothesenschaft mit und ohne Hydroxylapatibeschichtung (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. M. Matzer, Facharzt für Orthopädie (2005)

Dr. med. T. Stock, Facharzt für Orthopädie (2005)

Dr. med. H.D. Carl, Facharzt für Orthopädie (2006)

Dr. med. A. Fujak, Facharzt für Orthopädie (2006)

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 Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)
Leiter des Arbeitskreises „Qualitätssicherung" der DGOOC
Sprecher des Beirats der Stiftung Akademie Deutscher Orthopäden (ADO)
1. Vorsitzender der Sektion Deutsche Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie (SICOT)
Sekretär der International Society for Prosthetics and Orthotics (ISPO) Deutschland e.V.
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)
Stellvertretender Vorsitzender des Meisterprüfungsausschusses für das Orthopädie-Schuhmacher-Handwerk Bayern
Advisory Board, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery
Wissenschaftlicher Beirat, Medizinisch-Orthopädische Technik
Wissenschaftlicher Beirat, Zeitschrift für Orthopädie

Dr. med. L. Müller
Associate members SICOT - International (Sociéte Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie)

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

„Aus der Klinik für die Praxis – Aktuelles aus Diagnostik und Therapie" - Orthopädische Klinik mit Poliklinik in Kooperation mit dem BVO 09.10.2004

Arzt-Patient Seminar Hüft- und Knieendoprothetik 02.11.2005

Arzt-Patient Seminar Wirbelsäule 08.11.2006

Repetitorium Orthopaedicum Banz, Akademie deutscher Orthopäden 21.06. - 25.06.2004, 26.06 -01.07.2005, 23.06 -30.06.2006

Technische Orthopädie , ISPO Jahrestagung Tagung, Garmisch-Partenkirchen 07.05. -09.05.2004, 29.04 -01.05.2005, 21.04 -23.04.2006

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)

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus
Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung

Chair of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery
Division of Orthopaedic Rheumatology

Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH
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
E-Mail: sekretariat@ortho-rheuma.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Bernd Swoboda
Tel.: ++49 (0)9131 / 822-3305
Fax: ++49 (0)9131 / 822-3340
E-Mail: 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 / Head of the Division			

Forschungsschwerpunkte

- Zelluläre und molekulare Grundlagen der Arthrose-entstehung und -progression
- Die Bedeutung von VEGF und HIF 1α in der humanen Arthrose
- Histomorphometrische Validierung des radiologischen und kernspintomographischen Gelenkstatus bei degenerativen und entzündlichen Gelenkerkrankungen
- Pedographie als Instrument zur Qualitätssicherung der Einlagenversorgung beim rheumatischen Fuß
- Arthroskopische Synovektomie

Research Focus

- Cellular and Molecular Mechanisms in Osteoarthritis
- VEGF and HIF 1α in human osteoarthritis
- Histomorphometric validation of radiographic and magnetic resonance imaging (MRI) of human articular cartilage in degenerative and inflammatory joint diseases
- Pedography as an instrument for the quality control of insoles used in the treatment of rheumatoid foot disorders
- Arthroscopic Synovectomy

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. Ebenfalls wurde pigment epithelium derived factor als Expressionsprodukt humaner Chondrozyten und insbesondere arthrotischer Chondrozyten identifiziert. Projektleiter: PD Dr. rer. nat. O. Pullig, Dr. K. Gelse, Prof. Dr. med. B. Swoboda

1. 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 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 osteoarthritic cartilage. Also pigment epithelium derived factor was described as a gene product of human chondrocytes and particularily of osteoarthritic chondrocytes. Principal Investigators: PD Dr. rer. nat. O. Pullig, Dr. K. Gelse, Prof. Dr. med. B. Swoboda

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. S.-M. Käkönen PhD, University of Turku, Finland

Prof. Dr. T. Kirsch, PhD, Department of Orthopaedics, Musculoskeletal Research Laboratories, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, U.S.A.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Pfander D, Heinz N, Rothe P, Carl HD, Swoboda B (2004) Tenascin and aggrecan expression by articular chondrocytes is influenced by interleukin 1beta: a possible explanation for the changes in matrix synthesis during osteoarthritis. Ann Rheum Dis 63: 240-4

Drinda S, Franke S, Ruster M, Petrow P, Pullig O, Stein G, Hein G (2005) Identification of the receptor for advanced glycation end products in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 25: 411-3

Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M (2005) EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 64: 669-81

Pfander D, Grimmer C, Aigner T, Swoboda B, Schmidt R, Cramer T (2006) Pigment epithelium derived factor—the product of the EPC-1 gene—is expressed by articular chondrocytes and up regulated in osteoarthritis. Ann Rheum Dis 65: 965-7

2. Die Bedeutung von VEGF und HIF 1α in der humanen Arthrose

Die multifaktorielle Pathogenese der Arthrose ist bis zum heutigen Tag noch nicht vollständig geklärt. 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-1β 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-1α" (HIF-1α) 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-1α wird offensichtlich im Verlauf des Arthroseprozesses stabilisiert, was zur gesteigerten Expression von HIF-1 Zielgenen führt. Ziel ist es die Rolle von Hypoxie, HIF-1α und dem Mediator VEGF in der Pathogenese des arthrotischen Knorpelschadens aufzuklären.

2. VEGF and HIF 1α 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-1″ 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-1α), we found, that functional inactivation of the transcription factors leads to a complete loss of the hypoxia induced increase in VEGF-A synthesis. HIF-1α seems to be the critical factor in the regulation of VEGF-A gene expression and energy synthesis by epiphyseal chondrocytes. HIF-1α is stabilized during OA progression, leading to an increased gene expression of HIF-1α target genes. The aim of this research project is to characterize the functions of hypoxia, HIF-1α and VEGF in the pathogenesis of cartilage degradation.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. T. Kirsch, PhD, Department of Orthopaedics, Musculoskeletal Research Laboratories, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, U.S.A.

Prof. Dr. Randell Johnson, MD, Division of Cell Biology, UCSD, San Diego, U.S.A.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Cramer T, Schipani E, Johnson RS, Swoboda B, Pfander D (2004) Expression of VEGF isoforms by epiphyseal chondrocytes during low-oxygen tension is HIF-1 alpha dependent. Osteoarthritis Cartilage 12: 433-9

Pfander D, Kobayashi T, Knight MC, Zelzer E, Chan DA, Olsen BR, Giaccia AJ, Johnson RS, Haase VH, Schipani E (2004) Deletion of Vhlh in chondrocytes reduces cell proliferation and increases matrix deposition during growth plate development. Development 131: 2497-508

Pfander D, Cramer T, Swoboda B (2005) Hypoxia and HIF-1alpha in osteoarthritis. Int Orthop 29: 6-9

Grimmer C, Balbus N, Lang U, Aigner T, Cramer T, Muller L, Swoboda B, Pfander D (2006) Regulation of type II collagen synthesis during osteoarthritis by prolyl-4-hydroxylases: possible influence of low oxygen levels. Am J Pathol 169: 491-502

3. Histomorphometrische Validierung des radiologischen und kernspintomographischen Gelenkstatus 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. Ziel laufender Forschungsarbeiten ist es, die Korrelation zwischen radiologischem Befund und histomorphometrischer Knorpelanalyse zu überprüfen. Die Ausweitung dieser Studie zur histomorphometrischen und biochemischen Validierung des kernspintomographischen Signalverhaltens von gesundem und arthrotischem Gelenkknorpel ist aufgrund der vorhandenen Logistik möglich, scheiterte bisher jedoch an Personalmangel. Projektleiter: Dr. med. S. Klug, Dr. med. H-D. Carl, Prof. Dr. med. B. Swoboda.

3. Histomorphometric validation of radiographic and magnetic resonance imaging (MRI) of human articular cartilage in degenerative and inflammatory joint diseases

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 metabolic activation of chondrocytes and changes of the matrix composition. Early stages show an increasing water content and a decrease of proteoglycans. Aim of present research activities is to correlate radiography and histomorphometric measurements of cartilage specimen. A further step would be to validate magnetic resonance imaging findings of healthy and arthritic cartilage, which could not be done for lack of staff. Principal Investigators: Dr. med. S. Klug, Dr. med. H-D. Carl, Prof. Dr. med. 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., U.S.A

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Saal A, Gaertner J, Kuehling M, Swoboda B, Klug S (2005) Macroscopic and radiological grading of osteoarthritis correlates inadequately with cartilage height and histologically demonstrable damage to cartilage structure. Rheumatol Int 25: 161-8

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 Instrument zur Qualitätskontrolle für die Einlagenversorgung beim rheumatischen Fuß zu etablieren. Hierzu 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. med. H-D. Carl, Prof. Dr. med. B. Swoboda.

4. 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 Investigators: Dr. med. H-D. Carl, Prof. Dr. med. B. Swoboda.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Carl HD, Pfander D, Swoboda B (2006) Assessment of plantar pressure in forefoot relief shoes of different designs. Foot Ankle Int 27: 117-20

Carl HD, Putz C, Weseloh G, Forst R, Swoboda B (2006) Insoles for the rheumatic foot: A clinical and pedobarographic analysis. Orthopäde 35: 1176-1182

Carl HD, Pfander D, Weseloh G, Swoboda B (2006) Talonavicular arthrodesis for the rheumatoid foot. Z Rheumatol 65: 633-639

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. med. S. Klug, Dr. med. H-D. Carl.

5. Arthroscopic Synovectomy

With this clinical project, we started two multicenter studies on arthroscopic synovectomy and/or synoviorthesis of the knee joint in rheumatoid arthritis. Six German orthopaedic departments are involved in this study. Data input and evaluation were done in Erlangen. First data show good results of these minimally invasive techniques. Principal Investigators: Dr. med. S. Klug, Dr. med. H-D. Carl.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Carl HD, Klug S, Seitz J, Swoboda B, Kinne RW (2005) Site-specific intraoperative efficacy of arthroscopic knee joint synovectomy in rheumatoid arthritis. Arthroscopy 21: 1209-18

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 56.621 € 2005: 141.000 € 2006: 124.000 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 48.314 € 2006: 4.721 €

Dissertationen / Doctorate theses

Benndorf, B.: Die arthroskopische Synovektomie des Kniegelenkes bei rheumatoider Arthritis. Eine 5-Jahres Verlaufskontrolle (2004)

Neuhäuser, N.: Kurzfristige klinische und radiologische Ergebnisse nach Implantation von computerassistierten, navigierten Knie-Totalendoprothesen im Vergleich zu konventionell implantierten Knie-Totalendoprothesen (2004)

Putz, C.: Prospektive Studie zur pedobarographischen Qualitätskontrolle der Einlagenversorgung in der Prophylaxe und Behandlung rheumatischer Fußdeformitäten (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

PD Dr. D. Pfander im Schwerpunkt Rheumatologie (2004)

Dr. med. H.-D. Carl im Schwerpunkt Rheumatologie (2006)

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
Editorial Board, Zeitschrift für Rheumatologie
Editorial Board, Aktuelle Rheumatologie
Editorial Board, Zeitschrift für Orthopädie

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Fortbildungsveranstaltungen des Rheumazentrums Erlangen (Sprecher Prof. Dr. B. Swoboda) unter Mitbeteiligung der Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

Rheuma und Haut, 08.05.2004

Muskelschmerz in der Rheumatologie, 09.07.2005

Schulter-Nacken-Schmerz, 06.05.2006

Medizinische Klinik 1 - Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

Department of Medicine 1 - Gastroenterology, Lung Diseases, and Endocrinology

Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-35000 (Pforte)
Fax: ++49 (0)9131 / 85-35209
http://www.medizin1.uk-erlangen.de
E-Mail: eckhart.hahn@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Eckhart G. Hahn
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-35204
Fax: ++49 (0)9131 / 85-35209
E-Mail: eckhart.hahn@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Hahn, Eckhart G. *Direktor der Klinik / Chairman of the Department*	Prof. Dr. med.	eckhart.hahn@uk-erlangen.de	-35204
Bernatik, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	thomas.bernatik@uk-erlangen.de	-35037
Brückl, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med.	wolfgang.brueckl@uk-erlangen.de	
Dieterich, Walburga	Priv. Doz. Dr. rer. nat.	walburga.dieterich@uk-erlangen.de	-35874
Dormann, Harald	Priv.-Doz. Dr. med.	harald.dormann@uk-erlangen.de	
Hänsler, Johannes	Priv.-Doz. Dr. med.	johannes.haensler@uk-erlangen.de	-35114
Harsch, Igor	Priv.-Doz. Dr. med.	igor.harsch@uk-erlangen.de	-35230
Herold, Christoph	Priv.-Doz. Dr. med.	christoph.herold@uk-erlangen.de	-35145
Konturek, Peter	Prof. Dr. med.	peter.konturek@uk-erlangen.de	-35210
Maiß, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	juergen.maiss@uk-erlangen.de	
Mayinger, Brigitte	Priv.-Doz. Dr. med.	(bis 05/2004)	
Mühldorfer, Steffen	Priv.-Doz. Dr. med.	(bis 01/2004)	
Ocker, Matthias	Priv.-Doz. Dr. med.	matthias.ocker@uk-erlangen.de	-35057
Pavel, Marianne	Priv.-Doz. Dr. med.	marianne.pavel@uk-erlangen.de	
Raithel, Martin	Prof. Dr. med.	martin.raithel@uk-erlangen.de	-35151
Schuppan, Detlef	Prof. Dr. med. Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	(bis 09/2004)	
Schwab, Dieter	Priv.-Doz. Dr. med.	(bis 07/2005)	
Stickel, Felix	Priv.-Doz. Dr. med.	(bis 04/2004)	
Strobel, Deike	Priv.-Doz. Dr. med.	deike.strobel@uk-erlangen.de	-35261
Wehler, Markus	Priv.-Doz. Dr. med.	markus.wehler@uk-erlangen.de	-35017
Wein, Axel	Priv.-Doz. Dr. med.	axel.wein@uk-erlangen.de	-35061
Wiest, Gunther	Priv.-Doz. Dr. med.	gunther.wiest@uk-erlangen.de	-35242

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Gastroenterologie und Hepatologie
- Diagnostische und interventionelle bildgebende Verfahren
- Klinische und experimentelle Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin
- Klinische und experimentelle Pneumologie
- Internistische Intensivmedizin, Infektionologie- Tropen- und Reisemedizin
- Medizinische Ausbildungsforschung
- Übergreifende Themen (Klinische Pharmakologie, Naturheilverfahren und Komplementärmedizin)

Research Focus

- Clinical and experimental Gastroenterology and Hepatology
- Diagnostic and therapeutic imaging procedures
- Clinical and experimental Endocrinology, Diabetes and Nutrition
- Clinical and experimental lung diseases
- Intensive Care, Infectious Diseases, Tropical- and Travel Diseases
- Medical Teaching
- General Topics (Clinical pharmacology, Complementary medicine)

1. Klinische und experimentelle Gastroenterologie und Hepatologie

Ziele sind die Erforschung der Pathogenese gastroenterologisch-hepatologischer Erkrankungen und die Etablierung und der Einsatz neuer Therapieformen. Im Bereich der experimentellen Gastroenterologie stellt die Pathogenese der Ulkusentstehung und der H. pylori-assoziierten Gastritis einen Schwerpunkt dar. Hier konnten verschiedene endogene Mediatoren identifiziert, insbesondere Prostaglandine, Ghrelin, Leptin, Gastrin und NO, und die Rolle der COX-2 detailliert analysiert werden (Prof. Dr. Konturek). Die Funktionelle Gewebediagnostik und Colitissprechstunde untersuchte verschiedene immunologisch induzierte/modifizierte Erkrankungsbilder, vorwiegend gastrointestinal vermittelte Allergien, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und mikroskopische Colitidien. Hier konnte die Differenzierung der IgE- und nicht-IgE-vermittelten Allergien durch Bestimmung der luminalen TNFalpha-Spiegel verbessert werden (Prof. Dr. Raithel). Weiterhin werden multizentrische Studien zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen an der Klinik durchgeführt. Für die Sprue/Zöliakie konnten spezifische immunologische Nachweiverfahren der Gewebstransglutaminase (TG2) entwickelt werden und die Auswirkung der Gliadinexposition auf die Reifung antigenpräsentierender Zellen analysiert werden. Gegenwärtig werden selektive Inhibitoren der TG2 auf ihre klinische Anwendbarkeit hin untersucht (PD Dr. Dieterich).

In der experimentellen onkologischen Forschung wurde in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik und dem Institut für Pathologie ein Tissue Array aus 400 kolorektalen Karzinomen erstellt. In einer multivariaten Analyse konnten hier unabhängige Prognosefaktoren (p53, GBP1) identifiziert werden. Weiterhin wurde mittels Microarray-Analyse die differentielle Genexpression von primären und metastasierten Kolonkarzinomen untersucht, wobei ein Panel von 123 Genen als Differenzierungsmarker identifiziert werden konnte (PD Dr. Brückl, PD Dr. Wein).

Im Bereich der klinischen gastroenterologischen Onkologie beteiligt sich die Klinik an mehreren multizentrischen Phase II- und Phase III-Studien, sowie Studien zur adjuvanten und palliativen Therapie gastrointestinaler Tumore. Zudem konnten Daten über das Nachsorgeverhalten von Patienten mit kolorektalen Karzinomen erhoben werden und ein Projekt zur integrierten Versorgung von Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen initiiert werden.

In der präklinischen onkologischen Forschung konnten neue Ansätze zur epigenetischen Therapie und zur Targeted Therapy mit sog. small molecules etabliert werden. Weiterhin konnte das Differenzierungsverhalten von Tumorzellen *in vitro* und *in vivo* verglichen und die Methode der RNA-Interferenz erfolgreich nach systemischer Applikation in einem Tiermodell des Pankreaskarzinoms eingesetzt werden (PD Dr. Herold, PD Dr. Ocker). Weitere Forschungsprojekte befassen sich mit einem leberspezifischen Durg targeting, Progressionsfaktoren der Hepatitis C-Infektion und fibrosierenden Lebererkrankungen.

In der klinischen Hepatologie nimmt die Klinik an mehreren multizentrischen Studien zur Therapie viraler Hepatitiden teil und ist am Kompetenznetz Hepatitis beteiligt (PD Dr. Herold).

1. Clinical and experimental gastroenterology and hepatology

The research focuses on pathogenesis and therapy of various gastrointestinal diseases. The groups are interested in acute and chronic inflammation as well as gastrointestinal oncology. Projects embrace molecular biology, immunology, functional and preclinical studies as well as clinical trials.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. T. Brzozowski, Institut für Physiologie, Krakau, Polen

Prof. K. Marlicz, Medizinische Akademie Stettin, Polen

Dr. L. Beljaars, Prof. D. Meijer, Dept. of Pharmacology, Groningen, Niederlande

Dr. S. Emanuele, Prof. G. Tesoriere, Dept. of Biochemistry, Palermo, Italien

Prof. G. Sourvinos, Dept. of Virology, Heraklion, Griechenland

PD D. Neureiter, Institut für Pathologie, PMU Salzburg, Österreich

Prof. Murawaki, Department of Medicine, Tottori University, Japan

Prof. Kassem, Prof. Serag, Kairo, Ägypten

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brueckl WM, Heinze E, Milsmann C, Wein A, Koebnick C, Jung A, Croner RS, Brabletz T, Günther K, Kirchner T, Hahn EG, Hohenberger W, Becker H, Reingruber B (2004) Prognostic significance of microsatellite instability in curatively resected adenocarcinoma of the small intestine. Cancer Lett 203: 181-90

Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Drozdowicz D, Bielanski W, Pajdo R, Ptak A, Nikiforuk A, Pawlik WW, Hahn EG (2004) Eoxgenous and endogenou ghrelin in gastroptorection against stress-induced gastric damage. Regul Pept 120: 39-51

Ganslmayer M, Ocker M, Kraemer G, Zopf S, Hahn EG, Schuppan D, Herold C (2004) The combination of tamoxifen and 9cis retinoic acid exerts overadditice anti-tumoral efficacy in rat hepatocellular carcinome. J Hepatol 40: 952-6

Schuppan D, Freitag T (2004) Fistulating Crohn's disease: MMPs gone awry. Gut 53: 622-4

Wehler M, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M, Reulbach U, Hahn EG, Schneider T (2004) Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 99: 138-46

Brueckl WM, Grombach J, Wein A, Ruckert S, Porzner M, Dietmaier W, Rümmele P, Croner RS, Boxberger F, Kirchner T, Hohenberger W, Hahn EG, Jung A (2005) Alterations in the tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) are found frequently in human colorectal tumours displaying either microsatellite stability (MSS) or instability (MSI). Cancer Lett 223: 137-42

Dan Z, Popov Y, Patsenker E, Preimel D, Liu C, Wang XD, Seitz HK, Schuppan D, Stickel F (2005) Hepatotoxicity of alcohol-induced polar retinol metabolites involves apoptosis via loss of mitochondrial membrane potential. FASEB J 19: 845-7

Ocker M, Neureiter D, Lueders M, Zopf S, Ganslmayer M, Hahn EG, Herold C, Schuppan D (2005) Variants of bcl-2-specific siRNA for silencing antiapoptotic bcl-2 in pancreatic cancer. Gut 54: 1298-308

Schulze-Krebs A, Preimel D, Popov Y, Bartenschlager R, Lohmann V, Pinzani M, Schuppan D (2005) Hepatitis C virus-replicating hepatocytes induce fibrogenic activation of hepatic stellate cells. Gastroenterology 129: 246-58

Weidenhiller M, Müller S, Schwab D, Hahn EG, Raithel M, Winterkamp S (2005) Microscopic (collagenous and lymphocytic) colitis triggered by food allergy. Gut 54: 312-3

Brueckl WM, Fritsche B, Seifert B, Boxberger F, Albrecht H, Croner RS, Wein A, Hahn EG (2006) Non-compliance in surveillance for patients with previous resection of large (>=1 cm) colorectal adenomas. World J Gastroenterol 12: 7313-8

Dieterich W, Esslinger B, Trapp D, Hahn E, Huff T, Seilmeier W, Wieser H, Schuppan D (2006) Crosslinking of tissue transglutaminase and collagen favours gliadin toxicity in celiac disease. Gut 55: 478-84

Neureiter D, Herold C, Ocker M (2006) Gastrointestinal cancer – only a deregulation of stem cell differentiation? Int J Mol Med 17: 483-9

Konturek PC, Rembiasz K, Burnat G, Konturek SJ, Tusinela M, Bielanski W, Rehfeld J, Karcz D, Hahn EG (2006) Effects of cyclooxygenase-2 inhibition on serum and tu-

mor gastrins and expression of apoptosis-related proteins in colorectal cancer. Dig Dis Sci 51: 779-87

Raithel M, Weidenhiller M, Abel R, Baenkler HW, Hahn EG (2006) Colorectal mucosal histamine release by mucosa oxygenation in comparison with other established clinical tests in patients with gastrointestinally mediated allergy. World J Gastroenterol 12: 4699-705

2. Diagnostische und interventionelle bildgebende Verfahren (Endoskopie & Ultraschall)

Die Forschungsschwerpunkte im Bereich der interventionellen Endoskopie bilden die Anwendungsoptimierung der Laserlithotripsie von Gallengangssteinen mittels des frequenzverdoppelten Doppelpuls-Nd-YAG-Lasers (FREDDY), welcher nur in wenigen Zentren Europas verfügbar ist. Am Erlanger Ausbildungssimulator für die interventionelle Endoskopie (compactEASIE®) konnten mehrere strukturierte Trainingskurse für Ärzte und Pflegepersonal durchgeführt und evaluiert werden. Eine Weiterentwicklung für die Simulation von Koloskopien stellt der coloEASIE-Simulator dar, der im Jahr 2005 präsentiert werden konnte. Eine prospektive Studie zur endoskopischen Mukosaresektion (EMR) sowie Studien zur endoskopischen Blutstillung stellen weitere Schwerpunkte da (PD Dr. Maiß).
Im Bereich der Ultraschalldiagnostik stellt der Einsatz von Echosignalverstärkern (sog. Ultraschallkontrastmitteln) einen Forschungsschwerpunkt dar. Die Arbeitsgruppe befasst sich insbesondere mit der Differenzierung solider Lebertumore und der Detektion von Lebermetastasen und hat in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) mehrere national multizentrische Studien initiiert (PD Dr. Strobel, PD Dr. Bernatik). Im experimentellen Modell des VX2-Lebertumors des Kaninchens konnten erstmals immunmodulatorische Effekte durch die ultraschallgesteuerte perkutan applizierte Hochfrequenzthermotherapie beschrieben werden und an Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen verifiziert werden (PD Dr. Hänsler).

2. Diagnostic and therapeutic imaging procedures

Validation and development of novel endoscopic therapy strategies and novel training techniques with the compactEASI or coloEASI devices are the research focus in gastrointestinal endoscopy.
New imaging modalities and the additional use of echo-enhancing agents (so called ultrasound contrast media) were an enormous flare-up in the ultrasound technology during the last five years. Combining these new imaging techniques with echo-enhancers increases the differen-tiation between liver tumors possible as well as a better detection of liver masses (PD Dr. Strobel, PD Dr. Bernatik).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. J. Cohen, New York University, New York Society for Gastrointestinal Endoscopy (NYSGE)

Prof. G. Lesur, Service d´Hépatogastroentérologie, Hôpital Ambroise Paré, 92104 Boulogne Cedex, Frankreich.

Prof. S. Chaussade, Paris, Société Francaise d´Endoscopie Digestive (S.F.E.D.)

Prof. Sautereau, Universität Limoges, Société Francaise d´Endoscopie Digestive (S.F.E.D.)

Priv. Doz. Christa Meyenberger, Kantonspital St. Gallen

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bernatik T, Becker D, Neureiter D, Hänsler JH, Frieser M, Schaber S, Wein A, Hahn EG, Strobel D (2004) Hepatic transit time of an echo enhancer: an indicator of metastatic spread to the liver. Eur J Gastroenterol Hepatol 16: 313-7

Hänsler J, Neureiter D, Wasserburger M, Janka R, Bernatik T, Schneider T, Müller W, Frieser M, Schaber S, Becker D, Hahn EG, Strobel D (2004) Percutaneous US-guided radiofrequency ablation with perfused needle applicators: improved survival with the VX2 tumor model in rabbits. Radiology 230: 169-74

Hochberger J, Euler K, Naegel A, Hahn EG, Maiss J (2004) The compact Erlangen Active Simulator for Interventional Endoscopy: a prospective comparison in structured team-training courses on „endoscopic hemostasis" for doctors and nurses to the "Endo-Trainer" model. Scand J Gastroenterol 39: 895-902

Maiss J, Hochberger J, Hahn EG, Lederer R, Schneider HT, Muehldorfer S (2004) Successful laserlithotripsy in Bouveret's syndrome using a new frequency doubled doublepulse Nd:YAG laser (FREDDY). Scand J Gastroenterol 39: 791-4

Maiss J, Wiesnet J, Proeschel A, Matthes K, Prat F, Cohen J, Chaussade S, Sautereau D, Naegel A, Krauss N, Peters A, Hahn EG, Hochberger J (2005) Objective benefit of a 1-day training course in endoscopic hemostasis using the "compactEASIE" endoscopy simulator. Endoscopy 37: 552-8

Strobel D, Kleinecke C, Hänsler J, Frieser M, Händl T, Hahn EG, Bernatik T (2005) Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas – correlation with histological differentiation. Ultraschall Med 26: 270-6

Zhou X, Strobel D, Haensler J, Bernatik T (2005) Hepatic transit time: indicator of the therapeutic response to radiofrequency ablation of liver tumours. Br J Radiol 78: 433-6

Hansler J, Wissniowski TT, Schuppan D, Witte A, Bernatik T, Hahn EG, Strobel D (2006) Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes in patients after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. World J Gastroenterol 12: 3716-21

Maiss J, Baumbach C, Zopf Y, Naegel A, Wehler M, Bernatik T, Hahn EG, Schwab D (2006) Hemodynamic efficacy of the new resolution clip device in comparison with high-volume injection therapy in spurting bleeding: a prospective experimental trial using the compactEASIE simulator. Endoscopy 38: 808-12

Maiss J, Prat F, Wiesnet J, Proeschel A, Matthes K, Peters A, Hahn EG, Sautereau D, Chaussade S, Hochberger J (2006) The complementary Erlangen active simulator for interventional endoscopy training is superior to solely clinical education in endoscopic hemostasis – the French training project: a prospective trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 18: 1217-25

Strobel D, Bernatik T (2006) Diagnostik bei fokalen Leberläsionen: Stellenwert der Kontrastmittelsonographie. Dtsch Arztebl 103: A789-93

3. Klinische und experimentelle Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit allen Aspekten klinischer Endokrinologie und Diabetologie. Schwerpunkte stellen dabei Regulationsvorgänge innerhalb des Fettgewebes bei Patienten mit Launois-Bensaude-Syndrom, Steuerung der Compliance von Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sowie Untersuchungen zum obstruktiven Schlafapnoesyndrom bei Patienten mit Diabetes mellitus dar. In einer prospektiven Studie werden in Kooperation mit der Nuklearmedizinischen Klinik Marker für Diagnostik und Verlauf autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen bestimmt (PD Dr. Harsch). Zum Themengebiet der neuroendokrinen Tumore (NET) werden potenzielle neue Targets für eine molekuklar-zielgerichtete Therapie untersucht (PD Dr. Pavel).

3. Clinical and experimental Endocrinology, Diabetes and Nutrition

Immunology of type 1 diabetes, neuroendocrine tumors, etiology and clinical aspects of pitui-tary disease and growth hormone substitution, insulin resistance in sleep apnoe, nutrition and several clinical trials were the focus of this group (see list of published papers for an overview).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH (2004) Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 169: 156-62

Seifarth CC, Miertschischk J, Hahn EG, Hensen J (2004) Measurement of serum and plasma osmolality in healthy young humans – influence of time and storage conditions. Clin Chem Lab Med 42: 927-32

Ropohl A, Elstner S, Hensen J, Harsch IA (2005) A "shrinking" patient – an endocrine disorder? Gen Hops Psychiatry 27: 150-2

Pavel ME, Hassler G, Baum U, Hahn EG, Lohmann T, Schuppan D (2005) Circulating levels of angiogenic cytokines can predict tumour progression and prognosis in neuroendocrine carcinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 62: 434-43

Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Hensen J (2005) Doxorubicin and strptozotocin after failed biotherapy of neuroendocrine tumors. Int J Gastrointest Cancer 35: 179-86

Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T (2006) Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastropancreatic carcinomas. J Interferon Cytokine Res 26: 8-13

Pavel ME, Hoppe S, Papadopoulos T, Linder V, Mohr B, Hahn EG, Lohmann T, Schuppan D (2006) Adrenomedullin is a novel marker of tumor progression in neuroendocrine carcinomas. Horm Metab Res 38: 112-8

Seifarth C, Mack M, Steinlicht S, Hahn EG, Lohmann T (2006) Transient chemokine receptor blockade does not prevent, but may accelerate type 1 diabetes in prediabetic NOD mice. Horm Metab Res 38: 167-71

4. Klinische und experimentelle Pneumologie

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom stellt den Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe dar. Hier werden Mechanismen der Insulinresistenz sowie Wechselwirkungen und Änderungen metabolischer Mediatoren unter cPAP-Therapie untersucht. Weiterhin werden Parameter der Apnoedauer und biometrische Daten der Patienten erhoben. Die Arbeitsgruppe ist an einer europaweiten multizentrischen Studie zur inhalativen antibiotischen Dauertherapie bei Patienten mit cystischer Fibrose beteiligt und untersucht den Zusammenhang zwischen der Abnahme der pulmonalen Funktion dieser Patienten und der Selenkonzentration (PD Dr. Wiest). Neben der Teilnahme an multizentrischen Studien wurde eine erste eigene prospektive Studie zur Ermittlung molekularer prädiktiver Faktoren bei Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom unter palliativer Erstlinienchemotherapie initiiert (PD Dr. Wiest, PD Dr. Brückl).

4. Clinical and experimental lung diseases

The group is investigating parameters and mediators of obstructive sleep apnea syndrome, cystic fibrosis and determines molecular predictive factors in patients with metastasised non-small cell lung cancer.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. P. Levy, Universität Grenoble, Frankreich

Fa. Fischer & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand

Fa. CORUS Pharma Inc., Seattle, USA

Fa. Chiltern International and Forrest Laboratories, Bexely, Großbritannien

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH (2004) The effect of contiuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes. Respiration 71: 252-9

Harsch IA, Wallaschofski H, Koebnick C, Pour Schahin S, Hahn EG, Ficker JH, Lohmann T (2004) Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. Respiration 71: 580-6

Lampert S, Schmid A, Wiest G, Hahn EG, Ficker JH (2006) Fire-eater's lung. Dtsch Med Wochenschr 131: 319-22

Lampert S, Schahin SP, Wiest GH, Hahn EG, Ficker JH (2006) Arthropathy and cutanesou manifestations in a 28-year-old patient with cystic fibrosis. Monaldi Arch Chest Dis 65: 114-5

5. Internistische Intensivmedizin, Infektionologie, Tropen- und Reisemedizin

Forschungsschwerpunkte sind die Erfassung und Bewertung von Progonsefaktoren bei internistischen Intensivpatienten. Durchgeführt wurden prospektive Studien zur Lebensqualität und lebenserhaltenden Maßnahmen und zu „Organversagens-Scores". Im Rahmen einer nationalen Multizenterstudie wird der Einfluss der Therapie mit Dornase alpha auf die Lungenfunktion und Beatmungsdauer untersucht (PD Dr. Strauß, PD Dr. Wehler). Im Bereich der Infektiologie, Tropen- und Reisemedizin wird an europaweiten multizentrischen Studien zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica und der zystischen Echinokokkose teilgenommen. In Kooperation mit dem National Liver Institute, Menoufiya, Ägypten, und dem Department of Epidemiology, Universitty of Pittsburgh, USA, werden genetische Determinanten der Fibroseprogression und Hepatitis C untersucht und die Rolle der T-Zell-Antwort bei der durch Schistosoma mansoni verursachten Immunsuppression untersucht (Dr. Grauer). Die Arbeitsgruppe hat die Leitung eines vom DAAD finanzierten Alumni-Netzwerkes für arabische Mediziner übernommen (Dr. Grauer).

5. Intensive Care, Infectious Diseases, Tropical- and Travel Diseases

The group participates in several national and international multicenter clinical studies in intensive care medicine and investigates molecular factors of disease progression in tropical diseases. An international German-Arabic alumni network has been established and is coordinated by the group.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. R. Rivera Fernandez Servicio de Medicina Intensiva, CRT Hospital Virgen de las Nieves, Carretera de Jaen, Granada, Spanien

Prof. Leland Yee, Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA

Prof. Imam Waked, Prof. Dr. Gamal Badra, National Liver Institute, Menoufiya, Egypt

Prof. Dr. Mona Abu-Zekry, Kasr El Aini University, Cairo, Egypt

Dr. Asa Ljung, Dept. of Medical Microbiology, Dermatology and Infection, Lund

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG (2004) Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients – a postmortem clinicopathological analysis. Crit care Med 32: 1316-21

Benninger J, R Grobholz , Y Oeztuerk, CH Antoni, EG Hahn, Singer MV, Strauss R (2005) Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms. World J Gastroenterol 11: 4199-205

Hoffmann JN, Wiedermann CJ, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators (2006) Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. Thromb Haemost 95: 850-6

Rech J, Fuchs F, Kallert S, Hueber AJ, Requadt C, Manger B, Kalden JR, Amann K, Strauss R, Schulze-Koops H (2006) Plasmapheresis therapy in an elderly patient with rapidly progressive Henoch-Schonlein purpura with disseminated organ involvement. Clin Rheumatol 21: 1-3

Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM (2006) KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with ahigh risk of death: efficacy and safety. Crit Care Med 34: 285-92

Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators (2006) Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 4: 90-7

6. Medizinische Ausbildungsforschung

Gegenstand des Projektes ist die Schaffung eines medizinischen Trainingszentrums für die Ausbildung von Medizinstudierenden in ärztlichen Fertigkeiten, welches gleichzeitig auch für ein „objektives strukturiertes klinisches Examen" (OSCE) genutzt werden kann. Dieses Medizinische Trainings- und Prüfungs-Zentrum (MTPZ) soll die Vorgaben der neuen Ärztlichen Approbationsordnung (ÄAppO) und der neuen Studienordnung der Medizinischen Fakultät Erlangen-Nürnberg nachhaltig erfüllen. Im Rahmen des Projektes wird ein Lernzielkatalog ärztlicher Fertigkeiten in Zusammenarbeit mit allen Lehrstühlen der Medizinischen Fakultät erstellt. Konzepte zur Einbindung des Medizinischen Trainings- und Prüfungszentrums in die Ausbildung der Studierenden in verschiedenen Fachbereichen werden erprobt und evaluiert.

6. Medical teaching

A medical training center was established for training of medical students which is planned to meet all aspects of the new teaching catalogue of the Medical School Erlangen.

7. Übergreifende Themen (Klinische Pharmakologie, Naturheilverfahren und Komplementärmedizin)

Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe Naturheilverfahren und Komplementärmedizin sind chinesische und europäische Phythotherapeutika, Therapieverfahren der traditionellen chinesischen Medizin sowie epidemiologische Erhebungen.
Klinische Pharmakologie: Mit dem Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie der FAU besteht eine enge Kooperation zur Implementierung eines Netzwerkes zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (PD Dr. Dormann, Prof. Hahn).

7. General Topics (Clinical pharmacology, Complementary medicine)

The research focus in complementary medicine is on Chinese and European phythotherapeutics, methods of traditional Chinese medicine and epidemiologic aspects.
A network for the assessment of adverse drug reactions has been established in cooperation with the Department of clinical pharmacology.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. E. Ernst, University of Exeter, Großbritannien

Prof. Dr. Tingge Ren, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, China

Prof. Zhou Duan, Shanghai University of Traditionel Chinese Medicine, China

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kohnen R, Seufert J, Hempen CH, Leonhardy H, Nogel R, Joos S, Hahn E, Schuppan D (2004) Acupuncture and Chinese herbal medicine in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized-controlled clinical trial. Allergy 59: 953-60

Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Levy M, Hahn EG, Brune K (2004) Implementation of a computer-assisted monitoring system for the detection of adverse drug reactions in gastroenterology. Aliment Pharmacol Ther 19: 303-9

Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Tröger M, Azaz-Livshits T, Levy M, Brune K, Hahn EG (2004) Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. J Intern Med 255: 653-63

Joos S, Brinkhaus B, Maluche C, Maupai N, Kohnen R, Kraehmer N, Hahn EG, Schuppan D (2004) Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. Digestion 69: 131-9

Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B (2004) The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf 27: 1059-67

Brinkhaus B, Hentschel C, Von Keudell C, Schindler G, Lindner M, Stutzer H, Kohnen R, Willich SN, Lehmacher W, Hahn EG (2005) Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Scand J Gastroenterol 40: 936-43

Egger T, Dormann H, Ahne G, Pahl A, Runge U, Azaz-Livshits T, Neubert A, Criegee-Rieck M, Gassmann KG, Brune K (2005) Cytochrome P450 polymorphisms in geriatric patients: impact on adverse drug reactions – a pilot study. Drugs Aging 22: 265-72

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 1.625.599 € 2005: 1.434.524 € 2006: 1.061.087 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 515.010 € 2005: 611.500 € 2006: 582.785 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Detlef Schuppan, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School Boston, USA (September 2004)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Bernatik, Thomas, Dr. med.: Sonoghraphische Lebermetastasendetektion mit Ultraschallkontrastmitteln (01/2004)

Stickel, Felix, Dr. med.: Der Einfluss chronischen Alkoholkonsums auf die Hepatogenese (01/2004)

Harsch, Igor, Dr. med.: Metabolische Effekte der nCPAP-Therapie beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom (02/2004)

Brückl, Wolfgang, Dr. med.: Genetische und klinische Bedeutung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bei intestinalen Tumoren (07/2004)

Wallaschofski, Henri, Dr. med.: Differenzierung von TSH-Rezeptor-Antikörpern mittels CHO-Zell-Bioassay (07/2004)

Wehler, Markus, Dr. med.: Prognose und Determinanten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Grunderkrankungen (07/2004)

Hänsler, Johannes, Dr. med.: Sonographisch gezielte Radiofrequenzablation von Lebertumoren mit perfundierten Nadelapplikatoren (08/2004)

Dormann, Harald, Dr. med.: Die Konzeptualisierung von Arnzeimittelnebenwirkungen als Basis für die Entwicklung eines computergestützten Pharmakovigilanzsystems (10/2004)

Strauß, Richard, Dr. med.: Prognoseevaluation bei internistisch-intensivmedizinischen Patienten (02/2005)

Seifarth, Christian, Dr. med.: Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1 durch neue Ansätze zur Induktion protektiver, autoreaktiver T-Lymphozyten am Modell der NOD-Maus (06/2005)

Ocker, Matthias, Dr. med.: Modulation der Apoptoseresistenz gastrointestinaler Karzinome (01/2006)

Pavel, Marianne, Dr. med.: Bedeutung der Angiogenese für die Tumorprogression Neuroendokriner Tumore und antiangiogenetische Therapieansätze (03/2006)

Dieterich, Walburga, Dr. rer. nat.: Die Rolle der Transglutaminase bei der Pathogenese der Zöliakie/Sprue (11/2006)

Maiß, Jürgen, Dr. med.: Telemedizinische Anwendungen und Endoskopie-Simulatoren in der flexiblen gastrointestinalen Endoskopie (12/2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Backhaus, Benita: Immunologisch und nicht – immunologisch vermittelte Histaminfreisetzung durch Allergene und Polyamine an vitalen humanen Darmschleimhautbiopsien bei Adenompatienten, Patienten mit gastrointestinal vermittelter Allergie und einer Kontrollgruppe (2004)

Bage, Gül Pelin: Kombinationstherapie mit Biomodulatoren versus Monotherapie bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms in vitro (2004)

Gailer, Barbara: Beeinflussung der Leberfunktion durch Cytochrom-P-450-Enzymsystem induzierende Medikamente (2004)

Galuschka, Kathrin: Expression von Ornithindekarboxylase, Cyclooxygenase-2 und Gastrin in der Magenschleimhaut von Patienten mit atrophischer Gastritis bei Helicobacter-pylori-Infektion vor und nach Eradikationstherapie (2004)

Ganslmayer, Marion: A quadruple therapy synergistically blocks proliferation and promotes apoptosis of hepatoma cells (2004)

Großer, Birgit: Szintigraphische Untersuchungen des gastroduodenalen Transits bei Diabetikern (2004)

Kohl, Mirko: Langzeiterfolge bei perkutaner Drainage von Leberabszessen (2004)

Krähmer, Nils: Effekte eines standardisierten Salicis cortex-Extraktes auf das humane Immunsystem – eine offene, teil-kontrollierte, prospektive, monozentrische Phase-II-Studie (2004)

Kühnlein, Peter: Leptin- und Ghrelinserumspiegel bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom – Effekt der Behandlung mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (2004)

Link, Carola: Effizient der Therapiesequenz aus AIO und AIO und Oxaliplatin in der palliativen Erst- und Zweitbehandlung des kolorektalen Karzinoms (2004)

Nägel, Andreas: Entwicklung, präklinische Testung und erster klinischer Einsatz eines neuen Multiligatorsystems (Superview®) zur Behandlung blutender ösophagogastrischer Varizen (2004)

Norgauer, Wolfgang: Aminoterminales Prokollagen-III-Peptid, Serum-Gallensäuren, konventionelle Laborparameter sowie quantitative Leberfunktionsprüfung und Leberhistologie bei fibrosierenden Lebererkrankungen (2004)

Tränkner, Alexander: Untersuchungen zum Vorkommen extraintestinaler Manifestationen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Einfluss der Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) und atopischer Erkrankungen (2004)

Wagner, Susanne: Sensitivität, Spezifität und Komplikationsrate bei Leberpunktionen (2004)

Wildau, Nicole: Prospektive, randomisierte, kontrollierte, klinische Studie zur Wirksamkeit von Akupunktur als ergänzende Behandlung bei Colitis ulcerosa (2004)

Zhang, Wei: Charakterisierung des Effekts des Tumor Nekrose Faktors-α auf hepatische Sternzellen (2004)

Beier, Christoph: Echosignalverstärkter Ultraschall in der Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen (2005)

Diruf, Martin: Volumenvergleich verschiedener Nadelkonfigurationen bei der Perfundierten Hochfrequenz Thermoablation der Schweineleber im In-Vivo-Versuch (2005)

Hock, Tobias: Immunologische und klinische Effekte von Pankreasenzymen auf die Manifestation und in vivo Mediatorenproduktion bei gastrointestinal vermittelten Allergien Grad I-IV (Nahrungsmittelallergien) (2005)

Krämer, Gabriele: Medikamentöse Kombinationstherapie des hepatozellulären Karzinoms am Modell des Morrishepatoms der Ratte. Immunhistologische Auswertungen (2005)

Li, Zhandong: Effects of Vascular Endothelial Growth Factor on Mogration, Proliferations and Cytokine Synthesis in Glomerular Endothelial Cells (2005)

Schmidt, Martina: Perfundierte Radiofrequenzablation: Vergrößerung des Nekroseareals durch 3-fach Nadelapplikation ex vivo an der Rinderleber (2005)

Wiecher, Doreen: Effekt von Zytokinkombinationen auf die Proliferation und Matrixsynthese hepatischer Sternzellen (2005)

Aziret, Sevda: Detektion von Lebertumoren mittels kontrastmittelverstärkter „harmonic-imaging"-Ultraschalluntersuchung (Vergleich zwischen nativem Ultraschall, „harmonic-imaging"-Ultraschall ohne Kontrastmittel und „harmonic-imaging"-Ultraschall mit Kontrastmittel) (2006)

Egervári, Gábor: Differentialdiagnostik fokaler Leberläsionen mittels SonoVue – ein Echosignalverstärker der zweiten Generation (2006)

Fuchs, Tatjana: Einsatz der Oszillometrie zur Klassifikation von Arousalreaktionen während der Einleitung einer nasalen CPAP-Therapie bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (2006)

Heinemann, Katja: Pilotstudie: Allgemeine Tests der manuellen Geschicklichkeit (Zweihandprüfer und Drahtbiegeprobe) als prognostischer Faktor für den Lernerfolg im Training interventioneller Endoskopie (2006)

Hillmer, Elke: Effekt von Struktur- und Sequenzpermutationen von siRNAs in Pankreaskarzinomzellen in vitro (2006)

Kreitlow, Jonas: Frühdetektion von Lebermetastasen mittels Transitzeitbestimmung im Ultraschall (2006)

Pröschel, Andreas: Europäisches Pilotprojekt: Prospektive Evaluation des Wertes von zusätzlichen intensivierten praktischen Trainingskursen an einem Simulationsmodell (compactEASIE®) im Vergleich zur herkömmlichen Ausbildung für die endoskopische Blutstillung (2006)

Pschor, Andrea: Prognosefaktoren bei schwerer Pneumonie – unter besonderer Berücksichtigung von Parametern des initialen Verlaufs (2006)

Quidenus, Katja: Endoskopische Ligaturbehandlung blutender Ösophagus- und Fundusvarizen mit dem Multiligatursystem (Speedband™) – Klinische Erfahrungen (2006)

Roesner, Diana: Einfluß spruerelevanter Stimuli auf die Zytokinexpression peripherer, mononukleärer Blutzellen von Spruepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (2006)

Wagner, Markus: Endoskopische Ligaturbehandlung von Ösophagus und Fundusvarizenrezidiven nach primär erfolgreicher Eradikation mit dem Multiligatursystem (Speedband™) - Verlaufsstudie (2006)

Weber, Katharina: Nutzen und Alltagstauglichkeit der kontinuierlichen Glukosemessung (CGMS) bei ambulant betreuten Typ-2-Diabetikern (2006)

Weintz, Oliver: Kurzfristige metabolische Effekte einer nasalen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck-Behandlung (nCPAP) bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (2006)

Wiedmann, Roderich: Adipositas und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Launois-Bensaude-Syndrom (2006)

Wildner, Sandra: Randomisierte kontrollierte doppelblinde klinische Studie zur begleitenden „Chinesischen Arzneimitteltherapie" bei Patienten mit Morbus Crohn: Veränderung der Krankheitsaktivität und Machbarkeit (2006)

Wissniowski, Thaddäus: Aktivierung tumorspezifischer T-Lymphozyten durch Radio-Frequenz-Ablation am VX2-Lebertumormodell im Kaninchen (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Manal Shahin (01/2004)

Dr. med. Jürgen Maiß (04/2004)

Dr. med. Frank Boxberger (02/2005)

Dr. med. Hans-Georg Justl-Voisin (09/2005)

Dr. med. Nils Krähmer (03/2006)

Dr. med. Florian Fuchs (05/2006)

Dr. med. Simin Pour-Shahin (10/2006)

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

Prof. Dr. med. Eckhart Hahn
Vorsitzender der Gesellschaft für medizinische Ausbildung, deutsche Sektion der Association for medical education in europe
Fellow of the American College of Physicians
Korrespondierendes Mitglied der American Association for the Study of the Liver
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Klinische Informatik
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE
Mitglied im Medizintechnischen Ausschuß des Bundesministeriums für Bildung und Forschung
Mitglied im Landesgesundheitsrat des Freistaates Bayern.
Mitglied im Vorstand des VDE
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

Priv.-Doz. Dr. med. Richard Strauß
Mitglied der Fachgruppe ambulant erworbene Pneumonie der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH (BQS)
Vorsitzender der Fachkommission ambulant erworbene Pneumonie der bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der stationären Versorgung (BAQ)

Priv.-Doz. Dr. med. Deike Strobel
DEGUM-Ausbilderin

Dr. med. Martin Grauer
DAAD Gutachter im Programm: Aufbaustudiengänge mit entwicklungsländer-bezogener Thematik
Ko-Koordinator des BMBF für das German-Egyptian Year of Science and Technology 2007 für den Bereich Medizin

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Rudolf-Schindler-Preis der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren 2004 an PD Dr. D. Schwab

Klaus Kalveram Preis 2004 der DGAI und der ÄDA für Benita Backhaus

Videopreis bei XXXIV. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie – Bildgebende Verfahren (DGE-BV) vom 18.21.3.2004 in München für PD Dr. D. Schwab

Verleihung des Doppelballon – Enteroskopie Preises 2005 Prof. Dr. M. Raithel

Posterpreis der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern 2006 für Dr. Kinya Okamoto

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Basis-Kurs internistische Intensivmedizin

Erlanger interdisziplinäres Onkologieforum

Erlanger Fortbildungstage in praktischer Medizin

Erlanger Fortbildungskurs für Endoskopie-Schwestern und –Pfleger

Pneumologische Fortbildungsveranstaltung

Pneumologische Seminare

Bronchoskopiekurs für Einsteiger

Lungenfunktionskurs für Einsteiger

Erlanger Pneumologische Kolloquien

Malaria-Kurs

Erlanger Symposium für Endokrinologie und Stoffwechsel

Infektiologie aktuell

Erlanger klinische Konferenzen

Klinik und Praxis im Dialog

Erlanger Kurs für Endoskopie und Ultraschall

Erlanger Tagung für praktische Gastroenterologie und Hepatologie

Ludwig-Demling-Vorlesung

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Kapselendoskopiesystem Given Imaging

Piezolith 3000 (R. Wolf GmbH)

Dye-Laser (Laserscope)

Siemens Acuson Sequoia (Siemens Medical Solution AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

Siemens Acuson Aspen (Siemens Medical Solution AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

Siemens Sonoline Elegra Advanced (Siemens Medical Solution AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

Siemens Sonoline Elegra (Siemens Medical Solution AG, Erlangen u. Issaquah, WA)

ATL HDI 5000 (ATL Corp., Bothell, 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: PD Dr. Wiest) mit 4 Meßplätzen (Standardpolysomnographie plus Möglichkeit zur kontinuierlichen invasiven Ösophagusdruckmessung, kontinuierlichen Blutdruckmessung, kontinuierlichen oszilloresistometrischen Messung der oberen Atemwegsimpedanz, kontinuierlichen Messung der Puls-Transit-Zeit, Infrarot-Videometrie und Möglichkeit für komplexe Beatmungstherapie).

Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Department of Medicine 2 – Cardiology and Angiology

Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-35301
Fax: ++49 (0)9131 / 85-35303
http://www.medizin2.uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Werner G. Daniel
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-35301
E-Mail: werner.daniel@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Daniel, Werner G. *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr.med	werner.daniel@uk-erlangen.de	- 35301
Achenbach, Stephan	Prof. Dr. med.	stephan.achenbach@uk-erlangen.de	- 35301
Breithardt, Ole	Priv.-Doz. Dr. med.	ole.breithardt@uk-erlangen.de	- 35319
Flachskampf, Frank A.	Prof. Dr. med.	frank.flachskampf@uk-erlangen.de	- 35308
Garlichs, Christoph	Priv.-Doz. Dr. med.	christoph.garlichs@uk-erlangen.de	- 35398
Ludwig, Josef	Prof. Dr. med.	josef.ludwig@uk-erlangen.de	- 35390
Ropers, Dieter	Priv.-Doz. Dr. med.	dieter.ropers@uk-erlangen.de	- 35315

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare und experimentelle Kardiologie
- Kardiale Computertomographie
- Magnetresonanztomographie
- Echokardiographie
- Invasive Kardiologie
- Elektrophysiologie
- Kooperation mit dem Institut für Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) am Klinikum Ottobeuren

Research Focus

- Molecular and experimental cardiology
- Cardiac CT
- Magnetic resonance imaging
- Echocardiography
- Invasive Cardiology
- Electrophysiology
- Cooperative evaluation of the efficacy of Traditional Chinese Medicine in the treatment of arterial hypertension

1. Molekulare und experimentelle Kardiologie

(1) Inflammatorische Mechanismen bei der Atherosklerose mit dem Fokus auf C-reaktives Protein (CRP) und dessen Rezeptor (FcγR). Nach Aufbau einer umfangreichen Patienten-Datenbank wird die Rolle von CRP und FcγR bei der Initiation, Progression sowie Destabilisierung der Koronaren Herzkrankheit untersucht. Außerdem wird in vitro der Einfluss von CRP und dessen Rezeptor auf menschliche Endothelzellen untersucht. (2) CRP kann Gefäße und im Rahmen des Herzinfarkt das Myokard schädigen. Im Infarktmodell der Ratte wird der Einfluss von menschlichem CRP auf die Myokardnekrose untersucht. Dabei wird durch Gabe von spezifischen Anti-CRP Antikörpern versucht, den schädigenden Einfluss von CRP auf die Myokardnekrose zu limitieren. (3) Dendritische (DC) Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Atherosklerose. Eigene Studien haben deren Beteiligung bei der Plaque-Destabilisierung sowie deren therapeutische Beeinflussung durch Statinen gezeigt. Derzeitige Studien konzentrieren sich auf die Rolle von DC bei der Koronaren Herzkrankheit, der Restenose sowie beim Schlaganfall. Mittel- bis langfristiges Ziel ist die Nutzung von DCs als Vakzinierungsstrategie gegen Atherosklerose. (4) Die Kalzifizierung und Stenosierung von Aortenklappenstenosen weist Ähnlichkeiten mit der Atherosklerose auf. In Mikro-Array Analysen konnte eine differenzierte Expression von inflammatorischen Genen aufgedeckt werden, deren Bedeutung für die Aortenklappenstenose derzeit abgeklärt wird. (5) In Perfusionsmodellen wird auf Protein- sowie Genebene der Einfluss von laminären und turbulenten Flussmustern auf entzündliche Reaktionen des Gefäßendothels untersucht. Nach Identifizierzung flußabhängiger Determinanten sollen diese pharmakologisch beeinflußt werden. (6) Spezifische adulte kardiale Progenitorzellen (C-kit+/CD34-/CD45-) sind Teil des physiologischen Regenerationsprozesses des Myokards in Tierstudien. Da diese Progenitorzellen eine mögliche Rolle bei der Herzinsuffizienz spielen, untersuchen wir die Zahl sowie Verteilung dieser Zellen in Transplantationsherzen und nicht-insuffizienten Herzen von Unfallopfern. Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Dr. D. Raaz, Dr. I. Cicha, Dr. C. Stumpf, Dr. A. Yilmaz, Dr. T. Anger, Dr. M. Arnold, Dr. A. Kuhlmann.

1. Molecular and experimental cardiology

(1) Inflammatory / immunological mechanisms play an essential role in atherogenesis. Recently, C-reactive protein and its receptor (FcγR) moved into the focus of atherosclerosis research. Collecting a large patient databank enabled us to investigate the role of CRP and FcγR in the initiation, progression, and destabilization of coronary heart disease. In parallel with clinical investigations, the pro-inflammatory effects of CRP and its receptor on human endothelial cells in vitro will be determined. (2) CRP has a damaging effect on vessels and myocardium. In the rat model of myocardial infarction (MI) we investigate the effect of human CRP on myocardial necrosis. We will determine the possibility of limiting the deleterious effect of CRP on myocardium by using the specific neutralizing anti-CRP antibodies. (3) DC (dendritic cells) play an important role in atherosclerosis. Our previous studies showed that DC participate in plaque destabilization and MI, and that their functions can be modulated by statins. The present studies focus on the role of DC in coronary artery disease, restenosis and stroke, the long-term aim being establishing DC as potential canditates for therapeutic interventions. (4) Calcification and stenosis of aortic valves bears important similiarity to atherosclerosis. Our microarray analyses of stenosed valves detected a number of differentially expressed pro-inflammatory genes. The role of these genes in development of aortic valve stenosis is currently under investigation. (5) Using bifurcating flow-through cell culture slides which mimic in vivo shear stress patterns, we investigate the impact of laminar and disturbed flow on important atherogenesis-related endothelial functions, such as recruitment of leukocytes and platelets, expression of inflammatory proteins, and release of cytokines. (6) C-kit+/CD34-/CD45- adult cardiac progenitor cells were found to be part of the physiological regeneration process of the myocardium in animal studies. We hypothesized that changes in the number of this specific cell population may be involved in the mechanisms leading to heart failure. Therefore, we perform studies analyzing the presence and distribution of adult cardiac progenitor cells in hearts from terminal heart failure cases. Investigators: Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Dr. D. Raaz, Dr. I. Cicha, Dr. C. Stumpf, Dr. A. Yilmaz, Dr. T. Anger, Dr. M. Arnold, Dr. A. Kuhlmann.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Cicha I, Garlichs CD, Daniel WG, Goppelt-Struebe M (2004) Activated human platelets release connective tissue growth factor. Thromb Haemost 91: 755-60

Cicha I, Schneiderhan-Marra N, Yilmaz A, Garlichs CD, Goppelt-Struebe M (2004) Monitoring the Cellular Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors In Vitro and Ex Vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24: 2046-2050

Garlichs CD, Eskafi S, Cicha I, Schmeisser A, Walzog B, Raaz D, Stumpf C, Yilmaz A, Bremer J, Ludwig J, Daniel WG (2004) Delay of neutrophil apoptosis in acute coronary syndromes. J Leukoc Biol 75: 828-835

Muehlich S, Schneider N, Hinkmann F, Garlichs CD, Goppelt-Struebe M (2004) Induction of connective tissue growth factor (CTGF) in human endothelial cells by lysophosphatidic acid, sphingosine-1-phosphate, and platelets. Atherosclerosis 175: 261-268

Schmeisser A, Soehnlein O, Illmer T, Lorenz HM, Eskafi S, Roerick O, Gabler C, Strasser R, Daniel WG, Garlichs CD (2004) ACE inhibition lowers angiotensin II-induced chemokine expression by reduction of NF-[kappa]B activity and AT1 receptor expression. Biochemical and Biophysical Research Communications 325: 532-540

Soehnlein O, Eskafi S, Schmeisser A, Kloos H, Daniel WG, Garlichs CD (2004) Atorvastatin induces tissue transglutaminase in human endothelial cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 322: 105-109

Yilmaz A, Lochno M, Traeg F, Cicha I, Reiss C, Stumpf C, Raaz D, Anger T, Amann K, Probst T, Ludwig J, Daniel WG, Garlichs CD Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. Atherosclerosis 176: 101-10

Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, Wenig A, Stumpf C, Raaz D, Ludwig J, Berger T, Steinkasserer A, Daniel WG, Garlichs CD (2004) HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. Atherosclerosis 172: 85-93

Campean V, Neureiter D, Varga I, Runk F, Reiman A, Garlichs C, Achenbach S, Nonnast-Daniel B, Amann K (2005) Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. Kidney Blood Press Res 28: 280-9

Cicha I, Yilmaz A, Klein M, Raithel D, Brigstock DR, Daniel WG, Goppelt-Struebe M, Garlichs CD (2005) Connective tissue growth factor is overexpressed in complicated atherosclerotic plaques and induces mononuclear cell chemotaxis in vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 1008-13

Schmeisser A, Marquetant R, Illmer T, Graffy C, Garlichs CD, Bockler D, Menschikowski D, Braun-Dullaeus R, Daniel WG, Strasser RH (2005) The expression of macrophage migration inhibitory factor 1alpha (MIF 1alpha) in human atherosclero-

tic plaques is induced by different proatherogenic stimuli and associated with plaque instability. Atherosclerosis 178: 83-94

Nixdorff U, Schmidt A, Morant T, Stilianakis N, Voigt JU, Flachskampf FA, Daniel WG, Garlichs CD (2005) Dose-dependent disintegration of human endothelial monolayers by contrast echocardiography. Life Sci 77: 1493-501

Soehnlein O, Schmeisser A, Cicha I, Reiss C, Ulbrich H, Lindbom L, Daniel WG, Garlichs CD (2005) ACE Inhibition Lowers Angiotensin-II-Induced Monocyte Adhesion to HUVEC by Reduction of p65 Translocation and AT1 Expression. J Vasc Res 42: 399-407

Stumpf C, John S, Jukic J, Yilmaz A, Raaz D, Schmieder RE, Daniel WG, Garlichs CD (2005) Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. J Hypertens 23: 995-1000

Cicha I, Yilmaz A, Suzuki Y, Maeda N, Daniel WG, Goppelt-Struebe M, Garlichs CD (2006) Connective tissue growth factor is released from platelets under high shear stress and is differentially expressed in endothelium along atherosclerotic plaques. Clin Hemorheol Microcirc 35: 203-6

Htun P, Fateh-Moghadam S, Tomandl B, Handschu R, Klinger K, Stellos K, Garlichs C, Daniel W, Gawaz M (2006) Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. Stroke 37: 2283-7

Raaz D, Wallaschofski H, Stumpf C, Yilmaz A, Cicha I, Klinghammer L, Daniel WG, Lohmann T, Garlichs CD (2006) Increased prolactin in acute coronary syndromes as putative co-activator of ADP stimulated P-Selectin expression. Horm Metab Res 38: 767-72

Wallaschofski H, Lohmann T, Hild E, Kobsar A, Siegemund A, Spilcke-Liss E, Hentschel B, Stumpf C, Daniel WG, Garlichs CD, Eigenthaler M (2006) Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke. Thromb Haemost 96: 38-44

Yilmaz A, Reiss C, Weng A, Cicha I, Stumpf C, Steinkasserer A, Daniel WG, Garlichs CD (2006) Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells. J Leukoc Biol 79: 529-538

Yilmaz A, Weber J, Cicha I, Stumpf C, Klein M, Raithel D, Daniel WG, Garlichs CD (2006) Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 48: 70-80

Campean V, Neureiter D, Nonnast-Daniel B, Garlichs C, Gross ML, Amann K (2007) CD40-CD154 expression in calcified and non-calcified coronary lesions of patients with chronic renal failure. Atherosclerosis 190: 156-66

2. Kardiale Computertomographie

(1) Methodische und klinische Studien zur nichtinvasiven Koronarangiographie mittels Mehrzeilen-Spiral-CT und Dual Source CT (Kooperation mit dem Institut für Diagnostische Radiologie (Prof. Dr. med. W. Bautz) und dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. Kalender)). (2) Methodische Arbeiten und klinische Studien zum Nachweis koronarer Kalzifizierungen mittels Computertomographie, zur Progression koronarer Kalzifizierungen und zum Zusammenhang zwischen Kalzifizierungen der Koronararterien und der Aortenklappe. (3) Methodische und klinische Arbeiten zur Visualisierung und Klassifizierung nicht-kalzifizierter atherosklerotischer Plaque der Koronararterien mittels Computertomographie. (4) Entwicklung und Validierung von Datenverarbeitungsmethoden zur 2- und 3-dimensionalen Bildrekonstruktion im Rahmen der Koronararteriendarstellung mit Mehrzeilen-CT und MRT. Mitarbeiter: Prof. Dr. S. Achenbach, PD Dr. D.Ropers, Dr. T Pflederer, Dr. U. Ropers, Dr. M. Schmid, Dr.Dr. J.v.Erffa, Dr.A.Renz, G.Muschiol (MTRA).

2. Cardiac CT

(1) Methodological and clinical studies concerning the use of multi-slice spiral CT and Dual Source 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)). (2) Methodological and clinical investigations of coronary calcium detection as well as the investigation of coronary calcium progression Computed Tomography. Investigation of the relationship between the progression of aortic valve calcifications and the extent of progression of coronary artery calcifications. (3) Methodological and clinical studies concerning the visualization and characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by Computed Tomography. (4) Validation of image reconstruction methods for 2- and 3-dimensional coronary artery visualization. Investigators: Prof. Dr. S. Achenbach, PD Dr. D.Ropers, Dr. T Pflederer, Dr. U. Ropers, Dr. M. Schmid, Dr. Dr. J. v. Erffa, Dr. A. Renz, G. Muschiol (MTRA).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Department of Radiology (T. Brady) and Division of Cardiology (J. Muller, I.K. Jang), Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Achenbach S. (2004) Detection of Coronary Stenoses by Multi-Detector CT: It´s All About Resolution. J Am Coll Cardiol 43: 840-841

Achenbach S, Daniel WG (2004) Imaging of coronary atherosclerosis using computed tomography: current status and future directions. Curr Atheroscler Rep 6: 213-218

Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, Pohle K, Baum U, Anders K, Jang IK, Daniel WG, Brady TJ (2004) Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. Circulation 109: 14-17

Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Hoffmann U, Ferencik M, Cury R, Abbara S, Brady T, Daniel WG (2004) The use of CTA in the chest pain center: a perspective. Critical Pathways in Cardiology 3: 87-93

Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, MacNeill B, Baum U, Pohle K, Brady TJ, Pomerantsev E, Ludwig J, Flachskampf FA, Wicky S, Jang IK, Daniel WG (2004) Assessment of coronary remodeling in stenotic and non-stenotic coronary atherosclerotic lesions by multi-detector spiral CT. J Am Coll Cardiol 43: 842-847

Achenbach S, Sacher D, Ropers D, Pohle K, Nixdorff U, Hoffmann U, Muschiol G, Flachskampf FA, Daniel WG. Electron beam computed tomography for the detection of left atrial thrombi in patients witha trial fibrillation. Heart 90: 1477-1478

Baum U, Anders K, Ropers D, Noemayr A, Schmid A, Seeliger T, Singer H, Daniel WG, Bautz W, Achenbach S (2004) Multi-slice spiral CT imaging after surgical treatment of aortic coarctation. Eur Radiol 15: 353-355

Cury RC, Ferencik M, Hoffmann U, Ferullo A, Moselewski F, Abbara S, Booth SL, O´Donnell CJ, Brady TJ, Achenbach S (2004) Epidemiology and association of vascular and valvular calcium quantified by multidetector computed tomography in elderly asymptomatoc subjects. Am J Cardiol 94: 348-351

Ferencik M, Abbara S, Hoffmann U, Cury RC, Brady TJ, Achenbach S (2004) Left Ventricular Thin Point Detection Using Multi-Detector Spiral Computed Tomography. Am J Cardiol 97: 949-951

Hoffmann U, Millea R, Enzweiler C, Ferencik M, Gulick S, Titus J, Achenbach S, Kwait D, Sosnovik D, Brady TJ (2004) Acute myocardial infarction: contrast-enhanced multi-detector row CT in a porcine model. Radiology 231: 697-701

Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, Ferencik M, Jang IK, Diaz LJ, Abbara S, Brady TJ, Achenbach S (2004) Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary disease. Patient versus segment-based analysis. Circulation 110: 2638-2643

Moselewski F, Ropers D, Pohle K, Hoffmann U, Ferencik M, Chan RC, Cury RC, Abbara S, Jang IK, Brady TJ, Daniel WG, Achenbach S (2004) Comparison of measurement of cross-sectional coronary atherosclerotic plaque and vessel areas by 16-slice multidetector computed tomography versus intravascular ultrasound. Am J Cardiol 94: 1294-1297

Pohle K, Dimmler A, Feyerer R, Feger S, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S (2004) Quantification of Aortic Valve Calcification With Electron Beam Tomography: A Histomorphometric Validation Study. Invest Radiol 39: 230-234

Pohle K, Otte M, Mäffert R. Ropers D, Schmid M, Daniel WG, Achenbach S (2004) Associaton of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography. Mayo Clin Proc 79: 1242-1246

Ropers D, Kuhlmann A, Weyand M, Faller G, Flachskampf FA, Daniel WG, Baum U, Anders K, Achenbach S, Ludwig J, Garlichs CD (2004) Images in cardiovascular medicine. Giant true aneurysms of saphenous vein bypass grafts: a rare cause of tumor-like mediastinal masses. Circulation 109: 322-323

Ropers D, Regenfus M, Wasmeier G, Achenbach S (2004) Non interventional cardiac diagnostics: computed tomography, magnetic resonance imaging, and real-time three-dimensional echocardiography. Techniques and clinical applications. Minerva Cardioangiol 52: 401-413

Abbara S, Cury RC, Nieman K, Reddy V, Moselewski F, Schmidt S, Ferencik M, Hoffmann U, Brady TJ, Achenbach S (2005) Noninvasive Evaluation of Cardiac Veins with 16-MDCT Angiography. AJR Am J Roentgenol 185: 1001-1006

Achenbach S (2005) Current and future status on cardiac computed tomography for diagnosis and risk stratification. J Nucl Cardiol 12: 703-713

Achenbach S, Daniel WG (2005) Computed Tomography of the coronary arteries: more than meets the (angiographic) eye. J Am Coll Cardiol 46: 155-157

Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, von Erffa J, Yilmaz A, Muschiol G, Daniel WG (2005) Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16x0.75 collimation and 375 ms rotation. Eur Heart J 26: 1978-1986

Cury RC, Pomerantsev EV, Ferencik M, Hoffmann U, Nieman K, Moselewski F, Abbara S, Jang IK, Brady TJ, Achenbach, S (2005) Comparison of the Degree of Coronary Stenoses by Multidetector Computed Tomography Versus by Quantitative Coronary Angiography. Am J Cardiol 96: 784-787

Ferencik M, Nieman K, Achenbach S (2005) Noncalcified and calcified coronary plaque detection by contrastt-enhanced multi-detector computed tomography: A study of interobserver agreement. J Am Coll Cardiol 47: 207-209

Moseleweski F, O´Donnell CJ, Achenbach S, Ferencik M, Massaro J, Nguyen A, Cury RC, Abbara S, Jang IK, Brady TJ, Hoffmann U (2005) Calcium concentration of indicidual coronary calcified plaques as measured by multidetector row computed tomography. Circulation 111: 3236-3241

Rosol M, Sachdev K, Enzweiler CN, Kwait DC, Millea R, Titus J, Handwerker J, Wicky S, Achenbach S, Brady TJ, Hoffmann U (2005) A Novel Model to Test Accuracy and Reproducibility of MDCT Scan Protocols for Coronary Calcium in Vivo. Int J Cardiovasc Imaging. 22: 111-118

Schmermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Forster A, Friedrich G, Henein M, Kerkhoff G, Knollmann F, Kukharchuk V, Lahiri A, Leischik R, Moshage W, Schartl M, Siffert W, Steinhagen-Thiessen E, Sinitsyn V, Vogt A, Wiedeking B, Erbel R (2005) Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. Circulation 113: 427-437

Schmid M, Achenbach S, Ludwig J, Baum U, Anders K, Pohle K, Daniel WG, Ropers D (2005) Visualization of coronary artery anomalies by contrast-enhanced multi-detector row spiral computed tomography. Int J Cardiol [Epub ahead of print]

Achenbach S (2006) Computed Tomography Coronary Angiography. J Am Coll Cardiol 48: 1919-1928

Achenbach S, Ropers D, Kuettner A, Flohr T, Ohnesorge B, Bruder H, Theessen H, Karakaya M, Daniel WG, Bautz W, Kalender WA, Anders K (2006) Contrast enhanced coronary artery visualization by dual-source computed tomography - Initial experience. Eur J Radiol 257: 331-335

Anders K, Baum U, Schmid M, Ropers D, Schmid A, Pohle K, Daniel WG, Bautz W, Achenbach S (2006) Coronary artery bypass graft (CABG) patency: Assessment with high-resolution submillimeter 16-slice multidetector-row computed tomography (MDCT) versus coronary angiography. Eur J Radiol 57: 336-344

Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, Guerci AD, Lima JA, Rader DJ, Rubin GD, Shaw LJ, Wiegers SE (2006) Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Circulation 114: 1761-1791

Budoff MJ, Achenbach S, Fayad Z, Berman DS, Poon M, Taylor AJ, Uretsky BF, Williams KA (2006) Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American Society of Nuclear Cardiology. Task Force 12: training in advanced cardiovascular imaging (computed tomography): endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Coll Cardiol 47: 915-920

Campean V, Neureiter D, Varga I, Runk F, Reiman A, Garlichs C, Achenbach S, Nonnast-Daniel B, Amann K (2006) Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. Kidney Blood Press Res 28: 280-289

Ferencik M, Chan RC, Achenbach S, Lisauskas JB, Houser SL, Hoffmann U, Abbara S, Cury RC, Bouma BE, Tearney GJ, Brady TJ (2006) Arterial Wall Imaging: Evaluation with 16-Section Multidetector CT in Blood Vessel Phantoms and ex Vivo Coronary Arteries. Radiology 240: 708-716

Ferencik M, Nomura CH, Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Pena AJ, Cury RC, Abbara S, Nieman K, Fatima U, Achenbach S, Brady TJ (2006) Quantitative parameters of image quality in 64-slice computed tomography angiography of the coronary arteries. Eur J Radiol 57: 373-379

Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Subeta C, Grasruck M, Stierstorfer K, Krauss B, Raupach R, Primak AN, Kuttner A, Achenbach S, Becker C, Kopp A, Ohnesorge BM (2006) First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. Eur Radiol 16: 256-268

Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, Yeh RW, Hoffmann U, Inglessis I, Cury RC, Nieman K, McNulty IA, Laffan JA, Pomerantsev EV, Brady TJ, Semigran MJ, Jang IK (2006) Comparison of sixty-four slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. Am J Cardiol 98: 877-884

Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ (2006) Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. J Am Coll Cardiol 47: 1655-1662

Hoffmann U, Siebert U, Bull-Stewart A, Achenbach S, Ferencik M, Moselewski F, Brady TJ, Massaro JM, O'Donnell CJ (2006) Evidence for lower variability of coronary artery calcium mineral mass measurements by multi-detector computed tomography in a community-based cohort-Consequences for progression studies. Eur J Radiol 57: 396-402

Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F, Pena A, Ferencik M, Chae CU, Cury RC, Butler J, Abbara S, Brown DF, Manini A, Nichols JH, Achenbach S, Brady TJ (2006) Coronary Multidetector Computed Tomography in the Assessment of Patients With Acute Chest Pain. Circulation 114: 2251-2260

Jahnke C, Paetsch I, Achenbach S, Schnackenburg B, Gebker R, Fleck E, Nagel E (2006) Coronary MR Imaging: Breath-hold capability and patterns, coronary artery rest periods, and ß-blocker use. Radiology 239: 71-78

Moselewski F, Ferencik M, Achenbach S, Abbara S, Cury RC, Booth SL, Jang IK, Brady TJ, Hoffmann U (2006) Threshold-dependent variability of coronary artery calcification measurements - implications for contrast-enhanced multi-detector row-computed tomography. Eur J Radiol 57: 390-395

Pohle K, Ropers D, Geitner P, Regenfus M, Daniel WG, Achenbach S (2006) Analysis of coronary calcifications versus Framingham and PROCAM risk assessment in patients with a first myocardial infarction. Int J Cardiol 10: 231-236

Pflederer T, Ludwig J, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S (2006) Measurement of coronary artery bifurcation angles by multidetector computed tomography. Invest Radiol 41:793-798

Rixe J, Achenbach S, Ropers D, Baum U, Kuettner A, Ropers U, Bautz W, Daniel WG, Anders K (2006) Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multidetector computed tomography. Eur Heart J 27: 2567-2572

Ropers D, Rixe J, Anders K, Küttner A, Baum U, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S (2006) Usefulnes of Multidetector Row Spiral Computed Tomography with 64- x 0.6 mm Collimation and 330-ms Rotation for the Noninvasive Detection of Significant Coronary Artery Stenoses. Am J Cardiol 97: 343-348

Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S (2006) Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. Circulation 114: 2334-2341

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 in klinischen Studien. Hierzu zählen insbesondere: (1) Methodische und klinische Arbeiten zur Magnetresonanz-Koronarangiographie mit Breath hold- und Navigator-Echo-Sequenzen. (2) Untersuchungen zur Beurtei-

lung der myokardialen Perfusion unter Stress-Bedingungen und der myokardialen Vitalität mittels kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie. (3) Evaluierung von kardialer Magnetresonanztomographie am Hochfeld-Scanner (3T). Mitarbeiter: Dr. M. Regenfus, Dr. M. Schmid, Dr. C. Schlundt, Dr. J. v. Erffa.

3. 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 in clinical studies. Major research topics are: (1) Use of magnetic resonance imaging for coronary artery visualization with breath-hold and navigator-echo-techniques (Dr. M. Regenfus). (2) Investigation of myocardial stress perfusion and myocardial viability by contrast-enhanced magnetic resonance imaging (Dr. M. Regenfus). (3) Evaluation of high-field (3T) cardiac magnetic resonance imaging. (Dr. M. Regenfus).

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.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ropers D, Regenfus M, Wasmeier G, Achenbach S (2004) Non-interventional cardiac diagnostics: computed tomography, magnetic resonance and real-time three-dimensional echocardiography. Techniques and clinical applications. Minerva Cardioangiol 52: 407-17

Werner D, Misfeld M, Regenfus M, Sievers HH, Graf B (2006) Emergency coronary angiography with gadolinium in a patient with thyrotoxicosis, pulmonary embolism and persistent right atrial thrombi. Clin Res Cardiol 95: 418-421

4. Echokardiographie

(1) Gewebedoppler, insbesondere Verformungsbildgebung (Strain Rate Imaging) bei der Ischämiediagnostik. (2) Aussagekraft von 2D-Strain für die myokardiale Funktion bei Klappenvitien (insbesondere Aortenstenose). (3) Ultraschall-Thrombolyse. In vitro Untersuchungen zum Einfluss physikalischer Faktoren auf den thrombolytischen Effekt von Hochintensitäts-Ultraschall auf menschliche Vollblutthromben. (4) Myokardkontrastechokardiographie an einem Rattenmodell des chronischen Infarktes. (5) 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. Mitarbeiter: Prof. Dr. F. A. Flachskampf, Priv.-Doz. Dr. Ole Breithardt, Priv.-Doz. Dr. J. U. Voigt, Priv. Doz. Dr. U. Nixdorff, Dr. G. Wasmeier, Dr. C. Rost.

4. Echocardiography

(1) Evaluation of tissue Doppler, in particular Strain Rate Imaging, for the detection of ischemia. (2) Evaluation of two-dimensional strain for myocardial function in valvular heart disease, in particular in aortic stenosis. (3) Ultrasound thrombolysis. Role of physical ultrasound characteristics on thrombolytic efficiency in human whole blood thrombi. (4) Myocardial contrast echocardiography in a rat model of chronic infarction. (5) Echocardiography including contrast application and tissue Doppler for evaluating engineered heart tissue in an infarct model in small animals (Wistar rats). Cooperation with the Institute for Clinical Pharmacology and Toxicology. Investigators: Prof.Dr.F.A.Flachskampf, Priv.-Doz.Dr.Ole Breithardt, Priv.-Doz. Dr.J.U.Voigt, Priv.Doz. Dr. U. Nixdorff, Dr.G.Wasmeier, Dr.C.Rost.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Achenbach S, Sacher D, Ropers D, Pohle K, Nixdorff U, Muschiol G, Flachskampf FA, Daniel WG (2004) Electron beam tomography for the detection of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation (Scientific letter) Heart 90: 1477-78

Flachskampf FA, Daniel WG (204) Aortenstenose. Internist 45: 1281-92

Flachskampf FA, Daniel WG (2004) Closure of patent foramen ovale: is the case really closed as well? Heart 91: 449-50

Flachskampf FA, Voigt JU (2004) The interventricular septum is functionally bilayered: a fresh look at a well-known structure. Heart 91: 1260–1

Frielingsdorf J, Franke A, Hess OM, Flachskampf FA (2004) Are there sex differences in regional systolic function and wall stress in hypertrophic obstructive cardiomyopathy? A three-dimensional echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr 17: 638-43

Hilz MJ, Werner D, Marthol H, Flachskampf FA, Daniel WG (2004) Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion. Eur J Clin Invest 34: 385-91

Hoffmann R, Buck T, Lambertz H, von Bibra H, Mohr-Kahaly S, Tiemann K, Hagendorff A, Voelker W, Kucherer HF, Franke A, Flachskampf FA, Heinemann S, Fehske W, Nixdorff U; (fur die Arbeitsgruppe Kardiovaskularer Ultraschall der DGK). (2004) Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie Z Kardiol 93: 975-986

Nixdorff U, Feddersen I, Voigt JU, Flachskampf FA (2004) Three-dimensional echocardiography: rational mode of component images for left ventricular volume quantitation. Cardiology 104: 76-82

Nixdorff U, Schmidt A, Morant T, Stilianakis N, Voigt JU, Flachskampf FA, Daniel WG, Garlichs CD (2004) Dose-dependent disintegration of human endothelial monolayers by contrast echocardiography. Life Sci 77: 1493-1501

Ropers D, Kuhlmann A, Weyand M, Faller G, Flachskampf FA, Daniel WG, Baum U, Anders K, Achenbach S, Ludwig J, Garlichs CD (2004) Giant true aneurysms of saphenous vein bypass grafts. A rare cause of tumor-like mediastinal masses. Circulation 109: e322-e323

Ropers D, Regenfus M, Wasmeier G, Achenbach S (2004) Non-interventional cardiac diagnostics: computed tomography, magnetic resonance and real-time three-dimensional echocardiography. Techniques and clinical applications. Minerva Cardioangiol 52: 407-17

Völker W, Koch D, Flachskampf FA, Nixdorff U, Buck T, Hoffmann R, Heinemann S, Franke A, von Bardeleben S, Hagendorff A, Hoffmeister HM, Funck RC, Angermann C, Engberding R, von Bibra H Erbel R, Fehske Wissenschaftsrat (2004) Strukturierter Datensatz zur Befunddokumentation in der Echokardiographie – Version 2004; für den Arbeitskreis „Standardisierung und LV-Funktion" der Arbeitsgruppe Kardiovaskulärer Ultraschall der DGK. Z Kardiol 93: 987-2004

Voigt JU, Nixdorff U, Bogdan R, Exner B, Schmiedehausen K, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA (2004) Comparison of Deformation Imaging and Velocity Imaging for Detecting Regional Inducible Ischaemia During Dobutamine Stress Echocardiography. Eur Heart J 25: 1517-25

Schäfer S, Kliner S, Klinghammer L, Kaarmann H, Lucic I, Nixdorff U, Rosenschein U, Daniel WG, Flachskampf FA (2005) Influence of ultrasound operating parameters on ultrasound-induced thrombolysis in vitro. Ultrasound Med Biol 31: 841-7

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA (2006) Leitlinie Klappenvitien im Erwachsenenalter. Clin Res Cardiol 95: 620-41

Flachskampf FA, Daniel WG (2006) Mitralinsuffizienz. Internist 47: 275-86

Flachskampf FA, Voigt JU (2006) Update on echocardiographic methods to select candidates for cardiac resynchronisation therapy. Heart 92: 424-9

Flachskampf FA (2006) Assessment of aortic dissection and hematoma. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 10: 83-8

Flachskampf FA (2006) The standard TEE examination: procedure, safety, typical cross-sections and anatomic correlations, and systematic analysis. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 10: 49-56

Flachskampf FA, Daniel WG (2006) Mittelgradige Aortenstenose oder Mitralinsuffizienz bei geplanter koronarer Bypassoperation – mitoperieren oder nicht? Z Herz-Thorax- Gefäßchir 20: 217–22

Heckmann JG, Wasmeier GH, Dutsch F, Dutsch M, Dedow, E (2006) Patent foramen ovale as lifesaving purging valve. European Journal of Emergency Medicine 13: 230-232

Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka P, Picard MH, Pratther A, Roman MJ, Shanewise J, Solomon S, Spencer K, Stewart W, St.John Sutton M (2005/06) Recommendations for Chamber Quantification. A report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, the Task Force on Chamber Quantification, and the European Association of Echocardiography. Published in J Am Soc Echocardiogr 2005;18: 1440-63, and Eur J Echocardiogr 2006, 7: 79-108

Zimmermann WH, Melnychenko I, Wasmeier GH, Didie M, Naito H, Nixdorff U, Hess A, Budinsky L, Brune K, Michaelis B, Dhein S, Schwoerer A, Ehmke H, Eschenhagen T (2006) Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. Nat Med 12: 452-458

5. Invasive Kardiologie

(1) Diagnostik und differenzierte Therapie koronarer Bifurkationsstenosen. Besonderer Wert wird auf die dreidimensionale online Rekonstruktion der Bifurkationsstenose und ihre exakte Projektion im Katheterlabor gelegt. Vergleich der Methodik mit der im Katheterlabor nicht online verfügbaren kardialen Computertomographie. (2) Interventionelle Behandlung des akuten Myokardinfarktes mit Optimierung der kardialen Mikrozirkulation, insbesondere medikamentöser Einfluss von Radikalfängern auf eine Reduktion der Infarktgröße und damit Verbesserung der Prognose des Patienten. Zusätzliche Evaluierung des Einflusses von Radikalfängern auf die Infarktgröße in einem standardisiertem Tiermodell. Visualisierung der Mikroperfusion mittels spezieller myokardialer Angiographieverfahren, sowie Vergleich dieses Verfahrens mit dem Ausmaß der Myokardnekrose in der kontrastverstärkten Kernspintomographie. (3) Erstellen eines ST-Hebungs-Infarktregisters mit Follow-up unter Berücksichtigung spezieller Risikokonstellationen (Alter, Geschlecht, Niereninsuffizienz, Anämie). (4) Interventionelle Therapieverfahren zur Vermeidung der In-Stent-Restenose im Tiermodell. Schwerpunkt wird auf innovative medikamentenfreisetzende Verfahren und die histologische Aufarbeitung der behandelten Gefäßabschnitte gelegt. (5) Teilnahme an der randomisierten multizentrischen ACUITY-Studie (Bivalirudin beim akuten Koronarsyndrom). Mitarbeiter: Prof. Dr. J. Ludwig, Prof. Dr. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Dr. M. Schneider, Dr. C. Schlundt, Dr. C. Stumpf, Dr. S. Zimmermann, Dr. L. Klinghammer.

5. Invasive Cardiology

1) Diagnosis and therapy of coronary bifurcated lesions, especially 3D online reconstruction of coronary bifurcations and optimized projection in the cathlab, in comparison with the non-online available cardiac computed tomography. (2) Interventional treatment of acute myocardial infarction aiming to optimize cardiac microvascular perfusion. Influence of scavengers on extent of myocardial necrosis and its potential role to improve patients` prognosis. In addition proving the value of scavengers on reduction of myocardial infarction size in a standardized animal model. Visualization of microvascular perfusion applying innovative imaging modalities to standardize myocardial perfusion (myocardial blush) and evaluation of its benefit in comparison with contrast enhancend magnetic resonance imaging. (3) Initiation of a registry of acute myocardial infarction to analyze the impact of acute management characteristics and risk factors (age, gender, renal insufficiency, anaemia, and others) on outcomes. (4) Interventional strategies to reduce restenosis in a standardized pig model. Special interest is focused on different drug-eluting devices and histopathological verification of the angiographically obtained results. (5) Participation in the multicenter, randomized ACUITY trial (bivalirudin in the acute coronary syndrome). Investigators: Prof. Dr. J. Ludwig, Prof. Dr. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. C. Garlichs, Dr. M. Schneider, Dr. C. Schlundt, Dr. C. Stumpf, Dr. S. Zimmermann, Dr. L. Klinghammer.

Internationale Kooperationen / International collaborations

A. Lansky, MD, Columbia University New York, USA

M. C. Morice, MD, Institut Cardiovascular Paris, Massy, France

S. Saito, MD, Kamakura Hospital, Yokohama, Japan

Xu Bo, MD, Fuwai Hospital, Beijng, China

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, MacNeill B, Baum U, Pohle K, Brady TJ, Pomerantsev E, Ludwig J, Flachskampf FA, Wicky S, Jang IK, Daniel WG (2004) Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. J Am Coll Cardiol 43: 842-7

Brueck M, Heidt M, Kramer W, Ludwig J (2004) Comparison of interventional versus conservative treatment of isolated ostial lesions of coronary diagonal branch arteries. Am J Cardiol 93: 1162-4

Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB (2004) Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. Circulation 109: 1244-9

Gobeil F, Bruck M, Louvard Y, Levevre T, Morice MC, Ludwig J (2004) Comparison of 5 French versus 6 French guiding catheters for transradial coronary intervention: a prospective, randomized study. J Invasive Cardiol 16: 353-5

Ropers D, Kuhlmann A, Weyand M, Faller G, Flachskampf FA, Daniel WG, Baum U, Anders K, Achenbach S, Ludwig J, Garlichs CD (2004) Images in cardiovascular medicine. Giant true aneurysms of saphenous vein bypass grafts: a rare cause of tumor-like mediastinal masses. Circulation 109: e322-3

Flachskampf FA, Wolf T, Daniel WG, Ludwig J (2005) Transradial stenting of the iliac artery: A case report. Catheter Cardiovasc Interv 65: 193-195

Lefevre T, Garcia E, Reimers B, Lang I, di Mario C, Colombo A, Neumann FJ, Chavarri MV, Brunel P, Grube E, Thomas M, Glatt B, Ludwig J (2005) X AMINE ST Investigators. X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. J Am Coll Cardiol 46: 246-52

Geiger MH, Ludwig J, Burckhard R, Scheinert D, Muller RG, Daniel WG, Sauer R, Strnad V (2006) High-dose intracoronary irradiation after de novo stent implantation results of the EVEREST (Evaluation of Endoluminal Radiation in Elective Stenting) trial. Strahlenther Onkol 182: 9-15

Pflederer T, Ludwig J, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S (2006) Measurement of coronary artery bifurcation angles by multidetector computed tomography. Invest Radiol 41: 793-798

Schlundt C, Kreft JG, Fuchs F, Achenbach S, Daniel WG, Ludwig J (2006) Three-dimensional on-line reconstruction of coronary bifurcated lesions to optimize side-branch stenting. Catheter Cardiovasc Interv 68: 249-53

Schmid M, Achenbach S, Ludwig J, Baum U, Anders K, Pohle K, Daniel WG, Ropers D (2006) Visualization of coronary artery anomalies by contrast-enhanced multi-detector row spiral computed tomography. Int J Cardiol 111: 430-5

6. Elektrophysiologie

(1) BNPace. Rechtsventrikuläre apikale Stimulation in der Genese der subklinischen Herzinsuffizienz (anhand der Brain natriuretic peptide-Spiegel). (2) OMAHA. Rolle membrangebundener Omega-3-Fettsäuren in der Genese ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen. (3) Follow-up von Patienten mit Synkopen und unauffälliger elektrophysiologischer Untersuchung. (4) Quantum. Quality of life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring. (Biotronik). (5) Direct-Studie. Wird die Qualität und Effektivität der Schrittmacher-Programmierung durch ein Expertensystem verbessert? (Vitatron). Mitarbeiter: Dr. S. Kuly, Dr. F. K. Pohle, Dr. R. Krähner, Dr. U. Hartung, Dr. M. Wilhelm.

6. Electrophysiology

(1) BNPace. Influence of right ventricular pacemaker stimulation on subclinical heart failure, measured by brain natriuretic peptide levels. (2) OMAHA. Role of membran-bound omege-3 fatty acids for ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease. (3) Follow-up after syncope in patients with normal findings on electrophysiologic study. (4) Quantum. Quality of life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring. Sponsored by Biotronik. (5) Direct. Does an expert system improve pacemaker settings and effectivity ? Sponsored by Vitatron. Investigators: Dr. S. Kuly, Dr. F. K. Pohle, Dr. R. Krähner, Dr. U. Hartung, Dr. M. Wilhelm.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Wilhelm M, Kirste W, Kuly S, Amann K, Neuhuber W, Weyand M, Daniel WG, Garlichs C (2006) Atrial distribution of connexin 40 and 43 in patients with intermittent, persistent, and postoperative atrial fibrillation. Heart Lung Circ 15: 30-7

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.

7. Cooperative evaluation of the efficacy of Traditional Chinese Medicine in the treatment of arterial hypertension

Cooperative evaluation of the efficacy of Traditional Chinese Medicine in the treatment of arterial hypertension. Investigators: Members of the University of Nanjing (VR China), and-Members of the Clinic Ottobeuren, Chefarzt Dr. Pflederer, Prof. Dr. W. G. Daniel, Prof. Dr. F. A. Flachskampf.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (VR China)

Patente / Patents

WO (World Intellectual Property Organization) Anmeldung 2006/002930, 'FcγRIIa polymorphism and its use in diagnosis'

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 405.894 € 2005: 279.776 € 2006: 220.434 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 149.590 € 2005: 76.834 € 2006: 297.847 €

Berufungen / Appointments

Priv. Doz. Dr. J. U. Voigt, zum Professor für Kardiologie, Universität Leuven, Belgien (zum 1.4.2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. C. Seligmann: Die Thrombozyten-vermittelte myokardiale Dysfunktion des ischämischen und reperfundierten Herzens (2.2.2004)

Dr. J. U. Voigt: Echokardiographische Verformungsmessung am Myokard bei koronarer Herzkrankheit (2.12.2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Burckhard, Rainer: Verhinderung der In-Stent-Restenose durch intrakoronare Brachytherapie. Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie unter Verwendung einer 40 mm langen Betastrahlenquelle (Beta-Cath TM-System) (2004)

Common, Rebecca: Variabilität der Koronarkalkquantifizierung mittels Elektronenstrahltomographie bei Datenakquisition mit konsekutiver und überlappender Schnittführung (2004)

Elad, Leonard: Intraindividuelle Reproduzierbarkeit und interindividuelle Variabilität ausgewählter magnetokardiographischer Parameter (2004)

Kalteis, Odette Cosima: Klinische Ergebnisse und Limitationen der nichtinvasiven Koronarangiographie mittels Elektronenstrahltomographie (2004)

Mennecke, Maria: Einfluß der Herzfrequenz auf die Bildqualität und diagnostische Aussagekraft der 4-Zeilen-Computertomographie mit retrospektivem EKG-Gating (Ausgezeichnet mit dem 1. Preis des Studentenwettbewerbs im Rahmen der Jahrestagung 2002 der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik) (2004)

Nomayo, Antonia: Risikostratifizierung in der Primärprävention der Koronaren Herzkrankheit: Vergleich traditioneller Risikofaktormodelle mit der Quantifizierung der koronaren Plaquebelastung durch Elektronenstrahltomographie (2004)

Schneider, Reinhard: Ambulantes Blutdruck- und Herzfrequenzmonitoring bei Patienten mit Orthostase-Symptomatik (2004)

Asmussen, Sven: Myokardialer Ischämiennachweis mittels Myokardkontrastechokardiographie unter Adenosinbelastung (2005)

Eichbauer, Claudia: Regionale linksventrikuläre Wandbewegungsanalyse in der Dobutamin-Stressechokardiographie mittels integrierter Backscatter-Analyse (2005)

Matzer, Rebecca: Variabilität der Koronarkalkquantifizierung mittels Elektronenstrahltomographie bei Datenakquisition mit konsekutiver und überlappender Schnittführung (2005)

Moselewski, Fabian: Detection of coronary artery stenoses and atherosclerotic plaque by contrast-enhanced 16-slice multidetector computed tomography. Gemeinsam mit der Universität Witten/Herdecke / Cardiology Division und dem Department of Radiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA (2005)

Sacher, Dagmar: Detektion atrialer Thromben mittels Elektronenstrahltomographie bei Patienten mit Vorhofflimmern (2005)

Starke (geb.Otte), Merle: Assoziation der Aortenklappensklerose zur Koronaren Artherosklerose und zu kardiovaskulären Risikofaktoren (2005)

Abate, Elena: Quantification of aortic valve stenosis with 64-slice computed tomography, gemeinsam mit der Medizinische Fakultät, Universität Padua/Italien (2006)

Bickel, Andrea: Medikamentöse Beeinflussung der Progression der koronaren Arteriosklerose: Eine prospektive Untersuchung mit Hilfe der Elektronenstrahltomographie (2006)

Ertel, Dirk Dr. rer. biol.: Kymogram-based Cardiac Image Reconstruction (2006)

Gallasch, Joachim: Wirksamkeit der traditionellen chinesischen Akupunktur zur Behandlung von Hypertonie (2006)

Morant, Tanja: Dosisabhängige Zerstörung der Integrität von humanen Endothelzellen durch Kontrastechokardiographie (2006)

Prechtl, Gerald: Applikation von Thrombozyten zu verschiedenen Zeitpunkten kardialer Ischämie und Reperfusion: Einfluss des NADPH-Oxidase-Inhibitors Diphenyliodoniumclorid auf die Erholung der externen Herzarbeit. Untersuchung am isolierten Meerschweinchenherzen mit histologischer Auswertung (2006)

Voigt, Roxana: Plaquequantifizierung und Plaquecharakterisierung mittels 16-Zeilen Spiral-CT-Validierung durch histomorphometrische Analyse (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. Krähner, Facharzt f. Innere Medizin (2004), Schwerpunkt Kardiologie (2005)

Dr. Yilmaz, Facharzt f. Innere Medizin (2004)

Dr. von Erffa, Facharzt f. Innere Medizin (2005)

Dr. Kusus, Facharzt f. Innere Medizin (2005), Schwerpunkt Kardiologie (2006)

Dr. Wilhelm, Facharzt f. Innere Medizin (2005), Schwerpunkt Kardiologie (2006)

Dr. Hartung, Facharzt f. Innere Medizin (2005), Schwerpunkt Kardiologie (2006)

Dr. Schlundt, Facharzt f. Innere Medizin (2005), Schwerpunkt Kardiologie (2006)

Dr. Hugo, Schwerpunkt Kardiologie (2005)

Dr. Regenfus, Schwerpunkt Kardiologie (2005)

Dr. Stumpf, Facharzt f. Innere Medizin (2006), Schwerpunkt Kardiologie (2006)

Dr. Anger, Facharzt f. Innere Medizin (2006)

Dr. Schneider, Facharzt f. Innere Medizin (2006)

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

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- u. Kreislaufforschung
Tagungspräsident-Elect des Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- u. Kreislaufforschung 2006
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Herzstiftung
Mitglied des Wiss. Beirates der Deutschen Stiftung für Herzforschung
Fellow, European Society of Cardiology
Fellow, American College of Cardiology
Board of Directors, International Cardiac Doppler Society
Mitglied von zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften
Editorial Board, Echocardiography
Editorial Board, Clinical Nephrology
Editorial Board, Aktuelle Neurologie
Editorial Board, Echocardiography
Editorial Board, Herz
Editorial Board, European Journal of Echocardiography
Wissenschaftliches Komitee, Zeitschrift für Kardiologie

Prof Dr. Stephan Achenbach
President, Society of Cardiovascular Computed Tomography
Executive Board Member, Society of Atherosclerosis Imaging
Schatzmeister, Arbeitsgruppe „Cardio CT" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
Fellow, European Society of Cardiology
Fellow, American College of Cardiology
Member, Faculty of 1000 "Medicine"
Courtesy Staff Member, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital
Associate Editor, Journal of Cardiovascular Computed Tomography
Editorial Consultant, Journal of the American College of Cardiology
Editorial Board, Herz

Prof. Dr. F. A. Flachskampf
Fellow, European Society of Cardiology
Fellow, American College of Cardiology
Board der European Association of Echocardiography
American Society of Echocardiography
Editorial Board, European Journal of Echocardiography
Education Committee der European Society of Cardiology

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. Dieter Ropers
Mitglied des Nukleus, Arbeitsgruppe „Cardio CT" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
Fellow, European Society of Cardiology

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Promotionspreis der Medizinische Fakultät Universität Erlangen-Nürnberg 2004 (Cand. med. O. Tantawi)
Werner G.Daniel: Joan-Barber-Lecture, New York Echocardiographic Society, 2005
Werner G.Daniel: Ephraim-Glassman-Lecture, New York University, Medical School, 2005
Werner G.Daniel: Inge Edler-Lecture, European Association of Echocardiography, 2005
Werner G.Daniel. 1.Preis für Gute Lehre in der Klinischen Medizin, Sommersemester 2005 und 1.Preis für Gute Lehre in der Klinischen Medizin, Wintersemester 2005, Med.Fakultät der FAU Erlangen-Nürnberg
Promotionspreis der Medizinische Fakultät Universität Erlangen-Nürnberg 2006 (Cand. med. A. Weng)
Achenbach. S.: Moderated e-Poster Presentation Award, Scientific Sessions of the European Society of Cardiology, Stockholm, 2005
F.A.Flachskampf: Springer Continuing Medical Education Award Der Internist 2005 für den Artikel "Aortenstenose"
M. Regenfus: Preis für bestes e-poster, European Society of Cardiology Congress 2005, Stockholm
Pflederer T. und Schmid M.: "Best Abstract Award", 1st Annual Meeting of the Society of cardiovascular Computed Tomography, Washington, DC, 2006
Werner G. Daniel: Inge Edler-Lecture, European Association of Echocardiography, 2006
Werner G. Daniel: 1.Preis für Gute Lehre in der Klinischen Medizin, Sommersemester 2006, Med.Fakultät der FAU Erlangen-Nürnberg

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

Workshop Gewebedoppler Quantitative Echokardiographie 13.11.2004

5th International Conference on Cardiac CT, Nürnberg, 23.-24.7.2004

Clinical Cardiac Imaging 2004: CT and MR. Boston, MA, 19.-20.10.2004

6th International Conference on Cardiac CT, Boston, MA, USA, 22.-24.7.2005

1st Annual Scientific Meeting of the Society of cardiovascular CT, Washington, DC, 23.-25.7.2006

Clinical Cardiac CT Imaging 2006, Boston, 16.-17.9.2006

Cardiovascular CT in New York, New York, NY, USA, 6./7.12.2006

Clinical Training Workshop Cardiac CT, Erlangen: 15.-17.12.2004, 10.-12.8.2005, 7.-9.12.2005, 1.-3.3.2006, 21.-23.6.2006, 9.-11.8.2006, 13.-15.12.2006

Transradial Workshop Erlangen 1.12.2006

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Kardiologischer Teil der 37., 38., und 39. Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin 2004, 2005 und 2006

3. Erlanger Forum „Praxisnahe Kardiologie" 24.1.2004

4. Erlanger Forum „Praxisnahe Kardiologie" 27.11.2004

Kardiologisches Sommerseminar „Aktuelles zur Koronaren Herzerkrankung" 17.7.2004

Kardiologisches Sommerseminar „Aktuelle Strategien und Entwicklungen in der Prävention der KHK" 6.7.2005

Kardiologisches Sommerseminar „Neue Entwicklungen in der Rhythmologie" 19.7.2006

5. Erlanger Forum „Praxisnahe Kardiologie" 26.11.2005

EKG-Refresher-Kurs für die Praxis 2.12.2006

Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

16-Zeilen Spiral-CT „Sensation 16 Cardiac", Siemens Medical Solutions

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Dual Source CT „Definition", Siemens Medical Solutions

Acuson Sequoia Echokardiographie-Gerät (Siemens Medical Solutions)

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie, Immunologie und Onkologie
Lehrstuhl für Innere Medizin 3

Department of Medicine 3 – Rheumatology, Immunology, and Oncology
Chair of Medicine 3

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33363
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34770

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Georg Schett
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33363
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34770

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Schett, Georg	Prof. Dr. med.	georg.schett@uk-erlangen.de	-33418
Vorstand der Klinik seit 01.04.2006 / Head of the Clinic since 01.04.2006			
Kalden, Joachim	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	joachim.kalden@uk-erlangen.de	
Vorstand der Klinik bis 31.03.2006 / Head of the Clinic until 31.03.2006			
Baenkler, Hanns-Wolf	Prof. Dr. med.	hanns-wolf.baenkler@uk-erlangen.de	- 33796, -33787
Burkhardt, Harald	Prof. Dr. med	harald.burkhardt@uk-erlangen.de	
Gramatzki, Martin	Prof. Dr. med.		
Harrer, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.harrer@uk-erlangen.de	-36387
Helm, Gisela	Dr. med.	gisela.helm@uk-erlangen.de	-33409
Herrmann, Martin	Prof. Dr. rer. nat.	martin.herrmann@uk-erlangen.de	-36345, -24787
Manger, Bernhard	Prof. Dr. med.	bernhard.manger@uk-erlangen.de	-33717
Manger, Karin	Priv.-Doz. Dr. med.		
Rösler, Wolf	Dr. med.	wolf.roesler@uk-erlangen.de	-33447
Schulze-Koops, Hendrik	Prof Dr. med.	hendrik.schulze-koops@uk-erlangen.de	- 33795
Spriewald, Bernd	Priv.-Doz.	bernd.spriewald@uk-erlangen.de	-36345, -33092
Stockmeyer, Bernhard	Priv. Doz. Dr. med.	bernhard.stockmeyer@uk-erlangen.de	-36590
Voll, Reinhard	Priv.-Doz. Dr. med	reinhard.voll@uk-erlangen.de	

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

Pathomechanismen der Knochendestruktion bei der rheumatoiden Arthritis
Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Inzidenz von 1% die häufigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung und führt bei der Mehrheit der Patienten zu Knochendestruktionen und damit einhergehend zu Funktionsverlust. In der Projektgruppe von Prof. Dr. G. Schett und Dr. J. Zwerina wird daher die Pathophysiologie der Knochendestruktion mit Hilfe experimenteller Arthritismodelle untersucht. Dabei stehen Untersuchungen über die Mechanismen der Aktivierung knochenabbauender Zellen und Hemmung knochenanbauender Zellen im Vordergrund.

Rolle von Autoantikörpern und T-Zellen bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis
In der Projektgruppe von Prof. Dr. H. Burkhardt wird die immunologische Erkennung von Knorpelkollagenen durch autoreaktive Lymphozyten in einem experimentellen Arthritismodell sowie in kliniknahen Forschungsansätzen analysiert. Die Arbeitsgruppe von Prof. 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 Zellrezeptoren gearbeitet.

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. Immunreaktionen werden 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 Prof. 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. 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. Axel Hueber, Dr. Thomas Nagel und Prof. Bernhard Manger beschäftigt sich mit der Rolle von akzessorischen Molekülen bei der Aktivierung von Lymphozyten und den Mechanismen der intrazellulären Signaltransduktion während dieser Aktivierungsvorgänge. Der Schwerpunkt der Untersuchungen gilt den Liganden/ Rezeptormolekülen CD28/CTLA-4/B7 und CD40/CD40L. 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
In einer Kohorte von 410 Patienten mit SLE werden in retro- und prospektiven Studien genetische, serologische und klinische Prädiktoren für den Langzeitverlauf untersucht (PD Dr. Karin Manger, Prof. Dr. Bernhard Manger). Ein Schwerpunkt liegt in der Untersuchung der akzelerierten Arteriosklerose und der Ovarialfunktion bei SLE.

Untersuchungen von Entzündungsmechanismen bei adulten M. Still
Die Arbeitsgruppe von Dr. Jürgen Rech und Prof. Dr. Bernhard Manger beschäftigt sich mit Untersuchungen zur Pathogenese des adulten M. Still. Proinflammatorische Mechanismen und Zytokinprofile werden in Hinblick auf klinischen Verlauf und Outcome dieser seltenen, hoch entzündlichen Erkrankung untersucht, um geeignete Therapiestrategien zu entwickeln.

Immunmodulation durch apoptotische und nekrotische Zellen
Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. M. Herrmann und Priv.-Doz. 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 proinflammatorischen Clearance nekrotischer Zellen werden apoptotische Zellen ohne Entzündung und Immunantwort eliminiert. Dieser Umstand hat sowohl für die Etiopathogenese von Autoimmunität als auch für die Entwicklung von Tumorvakzinen wichtige Konsequenzen.

Regulation von NF-κB
Die Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. R. Voll und Prof. Dr. Dr. M. Herrmann beschäftigt sich mit der Regulation von NFκB. 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-κB-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 darstellen.

Mechanismen der Fibroblastenaktivierung in der systemischen Sklerose
Bei der Sklerodermie (SSc) kommt es zu einer Akkumulation von extrazellulärer Matrix mit fortschreitender Fibrosierung der betroffenen Organe. Selektive anti-fibrotische Therapien stehen nicht zur Verfügung. Die Fibrose bei SSc Patienten entsteht durch eine Überproduktion von Matrixbestandteilen durch pathologisch aktivierte Fibroblasten. Die Arbeitsgruppe von Dr. J. Distler beschäftigt sich mit der Identifizierung von neuen Signalkaskaden, welche zum aktivierten Phänotyp der SSc Fibroblasten beitragen und mit der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zur Hemmung der vermehrten Matrixproduktion bei Sklerodermie-Fibroblasten

Aktivierung von synovialen Fibroblasten durch Mikropartikel bei der rheumatoiden Arthritis
Mikropartikel werden von aktivierten und apoptotischen Leukozyten freigesetzt und akkumulieren in grosser Zahl in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Die Arbeitsgruppe von Dr. J. Distler konnte zeigen, dass diese Mikropartikel einen neuen Mechanismus der inter-zellulären Kommunikation darstellen. Sie scheinen eine wichtige Rolle für die chronische Entzündung und die progressive Gelenkdestruktion bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu spielen. Die Mechanismen der Aktivierung der Fibroblasten durch Mikropartikel und mögliche therapeutische Ansätze zur Hemmung dieser Aktivierung werden derzeit weiter untersucht.

Pathogenese der rapid progressiven Glomerulonephritis (RPGN) bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden
In diesem Projekt untersucht Dr. J. Zwerina die Ursachen der Nierenbeteiligung bei Patienten mit systemischen Vaskulitiden der kleinen Gefäße (ANCA-assoziierte Vaskulitiden). Die extensive überschießende Dysregulation des Immunsystems mit einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Zytokine steht bei diesem Projekt Mittelpunkt. Anhand von Nierenbiopsien von Patienten mit einer RPGN wird untersucht, ob die vermehrte Aktivierung bestimmter intrazellulärer Signaltransduktionsmoleküle eine relevante Rolle für die Aktivierung der beteiligten renalen Zellen, als auch der eingewanderten Immunzellen spielen. Die funktionelle Bedeutung dieser Moleküle wird weiterhin in experimentellen RPGN-Modellen untersucht.

Nationale und Internationale Studien im Bereich rheumatischer Erkrankungen
Im Rahmen von nationalen und internationalen Studien (Phase I–IV) werden neue Therapieansätze bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen untersucht. Der Schwerpunkt der von Dr. M. Grünke, Dr. M. Ronneberger, Dr. J. Wacker und Dr. A Hueber durchgeführten Studien liegt in der Behandlung mit Biologika, z.B. TNF-alpha blockierende Zytokinantagonisten. Hervorzuheben ist die Initiierung und Leitung einer Multicenterstudie zur Untersuchung des TNF-Inhibitors Infliximab bei Psoriasis-Arthritis.
Im Rahmen der klinischen Studien erfolgen wissenschaftliche Untersuchungen zur Klärung der Wirkprinzipien der neuen biologisch aktiven Substanzen, sowie die Standardisierung von Untersuchungstechniken bei Patienten mit entzündlich-rheumatischer Gelenksbeteiligung.

1. Clinical Immunology and Rheumatology

Pathomechanisms of bone destruction in rheumatoid arthritis (RA)
Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common inflammatory rheumatic joint diseases with an estimated prevalence of 1%. Chronic arthritis, if poorly controlled, typically provokes extensive joint damage with the emergence of bone destruction associated with significantly decreased functional capacities. Hence, the project group of Prof. Dr. G. Schett and Dr. J. Zwerina focuses on the pathophysiologyof bone destruction by the use of experimental arthritis models. They investigate the mechanisms leading to increased synovial activation of osteoclasts and decreased ability to repair bone destruction with the help of osteoblasts.

The role of autoantibodies and T cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis
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 Prof. 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 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. 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 - cell subpopulations with regulatory capacities have been identified. The work in the laboratory of Prof. 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. Axel Hueber, Dr. Thomas Nagel, Prof. Bernhard Manger) is the investigation of the role of accessory molecules for the activation of lymphocytes and their mechanisms of signal transduction. The main focus is on the ligand/receptor molecules CD28/CTLA-4/B7 and CD40/CD40L. Goal is to analyze 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 analyzed in retrospective and prospective studies (Dr. Jochen Wacker, PD Dr. Karin Manger, Prof. Dr. Bernhard Manger). One focus is the investigation of premature atherosclerosis and ovarian failure in SLE.

Analysis of inflammatory mechanisms in adult onset Still´s disease

Inflammatory mechanisms and cytokine profiles in Patients with adult onset Still´s disease are analyzed with respect to clinical presentation and outcome (Dr. Jürgen Rech und Prof. Dr. Bernhard Manger) to identify therapeutic strategies for this rare disease.

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 Priv.-Doz. Dr. R. Voll und Prof. 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.

Mechanisms for the activation of fibroblasts in systemic sclerosis

Systemic sclerosis (SSc) is characterized by a progressive accumulation of extracellular matrix components with progressive fibrosis of the involved organs. The fibrosis is mediated by an excessive, uncontrolled production of extracellular matrix by fibroblasts. However, therapies to inhibit selectively the overproduction of extracellular matrix and prevent fibrosis are lacking. The research group of Dr. J. Distler investigates novel signaling cascades that lead to activation of fibroblasts and studies potential therapeutic approaches to inhibit the overproduction of extracellular matrix by SSc fibroblasts.

Activation of synovial fibroblasts by microparticles in rheumatoid arthritis

Microparticles, released from cytokine activated and apoptotic leukocytes, accumulate in high numbers in the involved joints in patients with rheumatoid arthritis (RA). Dr. J. Distler and his group could demonstrate that microparticles represent a novel mechanism for inter-cellular communication. Microparticles might thus play an important role in the pathogenesis of RA by triggering a vicious circle of inflammation and bone-erosion. The mechanisms, by which microparticles activate synovial fibroblasts, are currently a major focus of the group.

Pathogenesis of rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) in ANCA-associated systemic vasculitides

ANCA-associated systemic vasculitis often affects the kidney presenting as rapid progressive glomerulonephritis limiting outcome and survival in these patients. In this project, Dr. J. Zwerina investigates the mechanisms of the activation of intrinsic renal cells and infiltrating immune cells that lead to an massive up-regulation of pro-inflammatory cytokines and proliferation leading to the crescent formation in affected glomeruli. Potential candidate molecules responsible for this deregulation are investigated in kidney biopsies of patients with a RPGN as well as experimental RPGN models.

National and International Clinical Trials related to Rheumatology

Under administration of Dr. M. Grünke, Dr. M. Ronneberger, Dr. J. Wacker and Dr. A Hueber various national and international studies (phase I-IV) were conducted, primarily to investigate new treatment approaches in rheumatic diseases. The major focus of the therapeutic trials is on treatment with "biologi-

cals" e.g. therapeutic principles which block the proinflammatory cytokine tumornecrosis factor alpha. 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.

Ausgewählte nationale und internationale Studien im Bereich der Rheumatologie / Selected national and international studies in Rheumatology

Eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, mit Vergleichsmedikation kontrollierte Parallelgruppenstudie, bei welcher der rein humane monoklonale Anti-TNF-·-Antikörper D2E7, der alle zwei Wochen gegeben wird, mit einmal wöchentlich verabreichtem Methotrexat und der Kombination von D2E7 plus Methotrexat über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis verglichen wird (PREMIER)

Eine multizentrische Studie der Phase III zur Sicherheit und Wirksamkeit von humanem monoklonalen Anti-TNF-Antikörper Adalimumab (D2E7) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver psoriatischer Arthritis

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie eines Anti-TNF-alpha chimärischen monoklonalen Antikörpers (Infliximab) zur Behandlung von Patienten mit Psoriasis Arthritis, impact.

Eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, „Schein" Pherese-kontrollierte Studie mit extrakorporealer Photoimmuntherapie mit UVADEX® zur Behandlung von rheumatoider Arthritis in Patienten, bei denen eine unzureichende Wirkung von krankheitsmodifizierenden Antirheumatika und biologischen Produkte vorliegt

Prospektive, kontrollierte klinische Studie zum Effekt von 120mg Depot-Methyl-Prednisolon im Vergleich zu Placebo auf den Verlauf von kurzzeitig bestehender Gelenkentzündung. SAVE

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.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Gary Firestein, University of California San Diego, SanDiego, USA

Prof. Erwin Wagner, Institute for Molecular Pathology (IMP), Vienna, Austria

Prof. Josef Penninger, Institute of Molecular Biotechnology (IMBA), Vienna, Austria

Prof. Stefan Kiechl, Prof. Ludwig Wildt, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Prof. Kurt Redlich, Prof. Josef Smolen, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Dr. Leo Joosten, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Prof. John B. Imboden, University of California, San Francisco, USA

Prof. Dr. Peter E. Lipsky, NIAMS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 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

Prof. Angela Tincani, Spedali Civili and University of Brescia, Brescia, Italy

Prof. David Isenberg, Centre for Rheumatology Research, Division of Medicine, University College London, London, UK

Prof. Ian Dransfield, MRC Centre for Inflammation Research, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, 47 Little France Crescent, Edinburgh, Scotland

Prof. Marc Bijl, Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Prof. Ole Petter Rekvig, University of Tromso, Tromso, Norway

Prof. Ricardo Cervera, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Prof. Sylviane Muller, Institut de Biologie Moleculaire et Cellulaire, Strasbourg, France

Prof. Yehuda Shoenfeld, Center for Autoimmune Diseases and Dept. of Medicine B, Sheba Medical Center Tel-Hashomer, Israel Yehuda

Prof. Angelo Manfredi, Hospitate San Raffaele Milano Milano Italy

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bondanza A, Zimmermann VS, Rovere-Querini P, Turnay X, Dumitriu IE, Stach CM, Voll RE, Gaipl US, Bertling W, Pöschl E, Kalden JR, Manfredi AA, Herrmann M (2004) Inhibition of phosphatidylserine recognition heightens the immunogenicity of irradiated lymphoma cells in vivo. J Exp Med 200: 1157-65

Brinkman M, Walter J, Jennes I, Neugebauer M, Bertling W, Grein S, Thies M, Weigand M, Beyer T, Herrmann M, Reiser C, Hess J (2004) Recombinant Murine Polyoma Virus-Like-Particles Induce Protective Anti-Tumour Immunity. Letters in Drug Design & Discovery 1: 35-44

Distler JHW, Hagen C, Hirth A, Müller-Ladner U, Lorenz HM, del Rosso A, Michel BA Gay RE, Nanagara R, Nishioka K, Matucci-Cerinic M, Kalden JR, Gay S, Distler O (2004) Bucillamine induces the synthesis of vascular endothelial growth factor dose-dependently in systemic sclerosis fibroblasts via nuclear factor-kappaB and simian virus 40 promoter factor 1 pathways. Mol Pharmacol 65: 389-99

Freitag T, Schulze-Koops H, Niedobitek GU, Melino G, Schuppan D (2004) The role of the immune response against tissue transglutaminase in the pathogenesis of coeliac disease. Autoimmun Rev 3: 13-20

Frey B, Franz S, Sheriff A, Korn A, Bluemelhuber G, Gaipl US, Voll RE, Meyer-Pittroff R, Herrmann M (2004) Hydrostatic pressure induced death of mammalian cells engages pathways related to apoptosis or necrosis. Cell Mol Biol 50: 459-67

Gaipl US, Beyer TD, Heyder P, Kuenkele S, Böttcher A, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M (2004) Cooperation Between C1q and DNase I in the Clearance of Necrotic Cell-Derived Chromatin. Arthritis Rheum 50: 630-640

Gaipl US, Franz S, Voll RE, Sheriff A, Kalden JR, Herrmann M (2004) Defects in the disposal of dying cells lead to autoimmunity. Curr Rheumatol Rep 6: 401-7

Gaipl US, Voll RE, Sheriff A, Franz S, Kalden JR, Herrmann M (2004) Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 4: 189-94

Jüngel A, Distler JHW, Kurowska-Stolarska M, Seemayer CA, Seibl R, Forster A, Michel BA, Gay RE, Emmrich F, Gay S, Distler O (2004) Interleukin-21 receptor, but not interleukin-21, is expressed in synovial fibroblasts and synovial macrophages of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 50: 1468-76

Korn A, Frey B, Sheriff A, Gaipl US, Franz S, Meyer-Pittroff R, Herrmann M, Bluemelhuber G (2004) High hydrostatic pressure inactivated human tumour cells preserve their immunogenicity. Cell Mol 50: 469-77

Manger B (2004) New developments in imaging for diagnosis and therapy monitoring in rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheum 18: 773-781

Rodel F, Hantschel M, Hildebrandt G, Schultze-Mosgau S, Rodel C, Herrmann M, Sauer R, Voll RE (2004) Dose-dependent biphasic induction and transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) in EA.hy.926 endothelial cells after low-dose X-irradiation. Int J Radiat Biol 80: 115-23

Sheriff A, Gaipl US, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M (2004) Apoptosis and systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 30: 505-27

Sheriff A, Gaipl US, Franz S, Heyder P, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M (2004) Loss of GM1 surface expression precedes AnnexinV-PE binding of neutrophils undergoing spontaneous apoptosis during in vitro ageing. Cytometry 62: 75-80

Skapenko A, Leipe J, Niesner, Devriendt K, Beetz R, Radbruch A, Kalden JR, Lipsky PE and Schulze-Koops H (2004) GATA-3 in human T helper cell type 2 development. J Exp Med 199: 423-428

Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J (2005) Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum 52: 1227-1236

Appelt U, Sheriff A, Gaipl US, Kalden JR, Voll RE and Herrmann M (2005) Viable, apoptotic and necrotic monocytes expose phosphatidylserine: cooperative binding of the ligand Annexin V to dying but not viable cells and implications for PS-dependent clearance. Cell Death Differ 12: 194-6

Brunner J, Kern PM, Gaipl US, Munoz LE, Voll RE, Kalden JR, Wiesenhutter CW and Herrmann M (2005) The low-throughput protein A adsorber: an immune modulatory device. Hypothesis for the mechanism of action in the treatment of rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology 15: 1439-7609

Distler JHW, Jüngel A, Huber LC, Seemayer CA, Reich CF, Gay RE, Michel BA, Fontana A, Gay S, Pisetsky DS, Distler O (2005) The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles. Proc Natl Acad Sci USA 102: 2892-7

Distler JHW, Hirth A, Kowal-Bielecka O, Michel BA, Gay RE, Matucci-Cerinic M, Kalden JR, Müller-Ladner U, Lorenz HM, Gay S, Distler O (2005) Inflammation-independent overexpression of IL-21 receptor in keratinocytes from patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 52: 856-64

Distler JHW, Pisetsky DS, Huber LC, Kalden JR, Gay S, Distler O (2005) Microparticles as regulators of inflammation - Novel players of cellular crosstalk in rheumatic diseases. Arthritis Rheum 52: 3337-48

Distler JHW, Huber LC, Hueber AJ, Reich CF, Gay S, Distler O, Pisetsky DS (2005) The release of microparticles by dead and dying cells and their effects on macrophages. Apoptosis 4: 731-41

Dodeller F, Skapenko A, Kalden JR, Lipsky PE and Schulze-Koops H (2005) The p38 mitogen activated protein kinase regulates effector functions of primary human CD4 T cells. Eur J Immunol 35: 3631-3642

Dumitriu IE, Baruah P, Valentinis B, Voll RE, Herrmann M, Nawroth PP, Arnold B, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P (2005) Release of High Mobility Group Box 1 by Dendritic Cells Controls T Cell Activation via the Receptor for Advanced Glycation End Products. J Immunol 174: 7506-15

Grossmayer GE, Munoz LE, Gaipl US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, Martin Herrmann M (2005) Removal of dying cells and systemic lupus erythematosus. Springer-Verlag Tokyo Inc 383-390

Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M (2005) Long-term efficacy and safety of the tumor necrosis factor alpha inhibtor infliximab in moderate and severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 52: 522-526

Knott A, Drueppel L, Beyer T, Garke K, Berens C, Herrmann H, Hillen W (2005) An Optimized Conditional Suicide Switch Using Doxycycline-Dependent Expression of Human tBid. Cancer Biology & Therapy 4: e2-e6

Kolowos W, Gaipl US, Sheriff A, Voll RE, Heyder P, Kern P, Kalden JR, Herrmann M (2005) Microparticles shed from different antigen-presenting cells display an individual pattern of surface molecules and a distinct potential of allogeneic T-cell activation. Scand J Immunol 61: 226-33

Munoz LE, Gaipl US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M (2005) SLE-a disease of clearance deficiency? Rheumatology 44:1101-7

Rodel F, Hoffmann J, Distel L, Herrmann M, Noisternig T, Papadopoulos T, Sauer R, Rodel C (2005) Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. Cancer Res 65: 4881-7

Schiller M, Blank N, Heyder P, Herrmann M, Gaipl US, Kalden JR, Lorenz HM (2005) Induction of apoptosis by spermine-metabolites in primary human blood cells and various tumor cell lines. Apoptosis 10: 1151-1162

Schlenk J, Lorenz HM, Haas JP, Herrmann M, Hohenberger G, Kalden JR, Rollinghoff M, Beuscher HU (2005) Extravasation into Synovial Tissue Induces CCL20 mRNA Expression in Polymorphonuclear Neutrophils of Patients with Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 32: 2291-2298

Schlenk J, Lorenz HM, Haas JP, Herrmann M, Hohenberger G, Kalden JR, Rollinghoff M, Beuscher HU (2005) Extravasation into synovial tissue induces CCL20 mRNA expression in polymorphonuclear neutrophils of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 32: 2291-8

Skapenko A, Niedobitek GU, Leipe J, Skapenko A, Lipsky PE and Schulze-Koops H (2005) Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 7: 93-99

Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE and Schulze-Koops H (2005) The role of the T cell in autoimmune inflammation. Arthritis Res Ther 7 S2: 4-14

Skapenko A, Kalden JR, Lipsky PE and Schulze-Koops H (2005) The IL-4R chain-binding cytokines, IL-4 and IL-13, induce Foxp3 expressing CD25+CD4+ regulatory T cells from CD25-CD4+ precursors. J Immunol 75: 6107-6116

Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn G, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG (2005) Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. J Rheumatol 32: 2485-87

Wellmann U, Letz M, Herrmann M, Angermuller S, Kalden JR, Winkler TH (2005) The evolution of human anti-double-stranded DNA autoantibodies. Proc Natl Acad Sci USA 102: 9258-63

Bottcher A, Gaipl US, Furnrohr BG, Herrmann M, Girkontaite I, Kalden JR, Voll RE (2006) Involvement of phosphatidylserine, alphavbeta3, CD14, CD36, and complement C1q in the phagocytosis of primary necrotic lymphocytes by macrophages. Arthritis Rheum 54: 927-38

Distler JHW, Jüngel A, Caretto D, Kowal-Bielecka O, Gay RE, Michel BA, Müller-Ladner U, Kalden JR, Gay S, Distler O (2006) MCP-1 released from glycosaminoglycans mediates its profibrotic effects in systemic sclerosis via the release of interleukin-4 from T cells. Arthritis Rheum 54: 214-25

Distler JH, Juengel A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, Michel BA, Hauser T, Schett G, Gay S, Distler O (2006) Imatinib mesylate decreases the production of extracellular matrix and prevents the development of experimental dermal fibrosis. Arthritis Rheum 56: 311-322

Distler JH, Huber LC, Gay S, Distler O, Pisetsky DS (2006) Microparticles as mediators of cellular cross-talk in inflammatory disease. Autoimmunity 39: 683-90

Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Grifka J, Distler O, Tarner IH, Distler JHW, Gay S, Schölmerich J, Neumann E, Müller-Ladner U (2006) The potential of adiponectin in driving arthritis. J Immunol 176: 4468-78

Franz S, Frey B, Sheriff A, Gaipl US, Beer A, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M (2006) Lectins detect changes of the glycosylation status of plasma membrane constituents during late apoptosis. Cytometry 69: 230-9

Franz S, Gaipl US, Munoz LE, Sheriff A, Beer A, Kalden JR, Herrmann M (2006) Apoptosis and autoimmunity: when apoptotic cells break their silence. Curr Rheumatol Rep 8 :245-7

Frey B, Hartmann M, Herrmann M, Meyer-Pittroff R, Sommer K, Bluemelhuber G (2006) Microscopy under pressure—an optical chamber system for fluorescence microscopic analysis of living cells under high hydrostatic pressure. Microsc Res Tech 69: 65-72

Gaipl US, Kuhn A, Sheriff A, Munoz LE, Franz S, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M (2006) Clearance of apoptotic cells in human SLE. Curr Dir Autoimmun 9: 173-87

Gaipl US, Sheriff A, Franz S, Munoz LE, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M (2006) Inefficient clearance of dying cells and autoreactivity. Curr Top Microbiol Immunol 305: 161-76

Grunke M and Schulze-Koops H (2006) Successful treatment of inflammatory knee osteoarthritis with tumour necrosis factor blockade. Ann Rheum Dis 65: 555-556

Huber LA, Jüngel A, Distler JHW, Moritz F, Gay RE, Michel BA, Pisetsky DS, Gay S, Distler O (2006) The Role of Membrane Lipids in the Induction of Macrophage Apoptosis by Microparticles. Apoptosis 12: 363-74

Hueber AJ, Matzkies FG, Manger B, Kalden JR, Nagel T (2006) CTLA-4 lacking the cytoplasmic domain costimulates IL-2 production in T cell hybridomas. Immunol Cell Biol 84: 51-58

Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G (2006) The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 4: 801-11

Korb A, Tohidast-Akrad M, Cetin E, Axmann R, Smolen J, Schett G (2006) Differential tissue expression and activation of p38 MAPK alpha, beta, gamma, and delta isoforms in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 54: 2745-56

Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H, Balint P, Bruyn GA, Filippucci E, Grassi W, Iagnocco A, Luosujarvi R, Manger B, De Miguel E, Naredo E, Scheel AK, Schmidt WA, Soini I, Szkudlarek M, Terslev L, Uson J, Vuoristo S, Ziswiler HR (2006) Assessing the intra- and inter-reader reliability of dynamic ultrasound images in power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis 65: 1658-1660

Lascorz J, Hüffmeier U, Schulze-Koops H, Skapenko A, Reis A, Lohmann J, Wendler J, Traupe H, Küster W and Burkhardt H (2006) Lack of genetic association of the interleukin-4 receptor single-nucleotide polymorphisms I50V and Q551R with erosive disease in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 54: 4023-4024

Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B (2006) Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: The PREGO-Study. Autoimmun Rev 5: 269-272

Skapenko A, Lipsky PE and Schulze-Koops H (2006) T cell activation as starter and motor in rheumatic inflammation. In: Current Topics in Autoimmunity and Chronic Inflammation, edited by A. Radbruch and P. E. Lipsky. Chapter 8, Springer, New York

Munoz LE, Franz S, Pausch F, Fürnrohr B, Sheriff A, Vogt B, Kern PM, Baum W, Stach C, von Laer D, Brachvogel B, Poschl E, Herrmann M and Gaipl US (2006) The Influence on the Immunomodulatory Effects of Dying and Dead Cells of Annexin V. J Leukoc Biol 81: 6-14

Prots I, Skapenko A, Wendler J, Mattyasovszky S, Yoné CL, Spriewald B, Burkhardt H, Rau R, Kalden JR, Lipsky PE and Schulze-Koops H (2006) Association of the IL4R single-nucleotide polymorphism I50V with rapidly erosive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 54: 1491-1500

Rech J, Kallert S, Hueber AJ, Kalden JR and Schulze-Koops H (2006) Combination of immunoadsorption and CD20 antibody therapy in a patient with mixed connective tissue disease. Rheumatology 45: 490-491

Rech J, Hueber AJ, Kallert S, Requadt C, Kalden JR, and Schulze-Koops H (2006) Immunoadsorption and CD20 antibody therapy in a patient with treatment resistant systemic lupus erythematosus and preterminal renal insufficiency. Ann Rheum Dis 65: 552-553

Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, Oberhollenzer F, Lorenzini R, Redlich K, Axmann R, Zwerina J, Willeit J (2006) High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. Arch Intern Med 166: 2495-501

2. Hämatologie und Onkologie

Ein Schwerpunkt ist die Entwicklung von zielgerichteter Tumortherapie ("Targeted Therapy"), speziell immunologischen Strategien mit monoklonalen Antikörpern und davon abgeleiteten rekombinanten Konstrukten. Unter der Leitung von Priv. Doz. Dr. B. Stockmeyer weden die Eigenschaften von Zielantigenen charakterisiert, die diese für eine durch neutrophile Granulozyten (PMN)-vermittelte, Antikörper-abhängige Zytotoxizität (ADCC) geeignet machen. In diesem Forschungsprojekt werden die Wechselwirkungen zwischen dem intrazellulären Anteil von geeigneten Zielantigenen und möglichen intrazellulären Zielstrukturen untersucht. In derselben Arbeitsgruppe wurde der Rezeptor für den konstanten Teil des Immunglobulin A (FcαRI, CD89) als zytotoxisches Triggermolekül auf PMN identifiziert. In Zusammenarbeit mit Prof. G. Fey, Lehrstuhl Genetik der Biologie, erfolgt die Herstellung und Charakterisierung multispezifischer rekombinanter Antikörperkonstrukten zur FcαRI vermittelten ADCC. Aufgrund der Vielzahl neuer zielgerichteter Tumortherapeutika untersuchen wir deren Einfluss auf die ADCC. Von Interesse ist die Interaktion zwischen dem Proteasomeninhibitor Bortezomib und therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörpern. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. M. Herrmann wird der Mechanismus der PMN vermittelten ADCC untersucht. Als zelluläre Immuntherapie sind Effekte der allogenen Stammzelltransplantation, die über die Hochdosistherapie hinausgehen anzusprechen. Seit 1986 in unserer Abteilung Patienten 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 nicht nur an der Transplantataufbereitung, sondern auch der Detektion von B- und T-Zell-Immunkompetenz nach Transplantation mit molekularen Methoden.

Nationale und Internationale Studien im Bereich der Hämatologie und Onkologie

Im Bereich der klinischen Studien, die Dr. G. Helm, Dr. J. Rech und Dr. C. Stach betreuen, werden neben den in der Onkologie üblichen Therapiestudien auch eine Reihe innovativer Protokolle in Erlangen durchgeführt, etwa der Einsatz eines Her2-Antikörper beim Magenkarzinom, CD52 Antikörper Alemtuzumab bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und Proteaso - meninhibitoren beim Multiplen Myelom zur Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation.

2. Hematology and Oncology

The focus of research is the development of targeted tumor therapy, particularly monoclonal antibody and recombinant derivatives there of Priv. Doz. Dr. B. Stockmeyer characterizes tumor cell antigens, which are suitable for polymorphonuclear granulocyte (PMN)-mediated antibody-dependent cytotoxicity (ADCC). We characterize the interaction between the intracellular part of target antigens with the cytoskeleton or signal transduction molecules like phosphokinases to define motives, that result in target cell death. We have identified the receptor for the constant part of immunoglobulin A (FcαRI) as trigger molecule for PMN mediated ADCC. In cooperation with Prof. G. Fey, Department of Genetics, Faculty of Science we are currently generating multispecific rekombinant antibody constructs triggering FcαRI mediated ADCC. The recent approval of a variety of targeted therapies, promptes us to investigate their influence on ADCC in vitro. We are particularly interested in the interaction betweeen the proteasome inhibitor bortezomib and monoklonal antibodies directed against malignant lymphoma cells. In cooperation with Prof. Dr. Dr. M. Herrmann we are investigating the mechanism of PMN mediated ADCC. An approach towards 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 not only to improve transplant preparations but also to detect T- and B-cell immunocompetence after transplantation with molecular techniques.

National and International Clinical Trials related to Hematology and Oncology

Regarding clinical studies, Dr. G. Helm, Dr. J. Rech and Dr. C. Stach have conducted a considerable number of interesting trials. Innovative protocols in addition to standard multi-center oncological studies were and are tested, namely Her2-antibody in stomach cancer, CD52 antibody alemtuzumab in malignant lymphoma and proteasome inhibitor PS-341 in as maintenance therapy after stem cell transplantation in multiple myeloma.

Ausgewählte nationale und internationale Studien im Bereich der Hämatologie und Onkologie / Selected national and international studies in Hematology and Oncology

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 pilot study of Herceptin monotherapy in patients who progressed under a Previous platinum-based or 5-fluoropyrimidin-basedchemotherapy in metastatic gastric cancer.

Pilotstudie zur Entfernung des ß2-Antikörpers mittels Immunapherese bei Patienten mit Glaukom (Co-LKP)

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. M. Glennie, Tenovous Research Institute, Southampton, Großbritannien

Prof. Dr. D. Goldenberg, Garden State Cancer Center, Belleville, NJ, USA

Dr. G. Weiner, Iowa Cancer Center, Iowa, USA

Dr. J. Wijdenes, Diaclone, Besancon, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brugger W, Hirsch J, Grunebach F, Repp R, Brossart P, Vogel W, Kopp HG, Manz MG, Bitzer M, Schlimok G, Kaufmann M, Ganser A, Fehnle K, Gramatzki M, Kanz L (2004) Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. Ann Oncol 11: 1691-8

Bruenke J, Barbin K, Kunert S, Lang P, Pfeiffer M, Stieglmaier K, Niethammer D, Stockmeyer B, Peipp M, Repp R, Valerius T, Fey GH (2005) Effective lysis of lymphoma cells with a stabilised bispecific single-chain Fv antibody against CD19 and FcgammaRIII (CD16). Br J Haematol 130: 218-28

Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, Jensen M, Staib P, Schinköthe T, Stützer H, Rech J, Gramatzki M, Aulitzky W, Josting A, Hallek M and Engert A (2005) Fludarabine in Combination with Alemtuzumab (FluCam) is Effective in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase II Trial. J Clin Oncol 28: 7024-31

Wolf E, Harms H, Winkler J, Reulbach U, Kirchner T, Niedobitek G, Baumann I (2005) Terminal deoxynucleotidyl transferase-positive cells in trephine biopsies following bone marrow or peripheral stem cell transplantation reflect vigorous B-cell generation. Histopathology 46: 442-50

Barbin K, Stieglmaier J, Saul D, Stieglmaier K, Stockmeyer B, Pfeiffer M, Lang P, Fey GH (2006) Influence of variable N-glycosylation on the cytolytic potential of chimeric CD19 antibodies. J Immunother 29: 122-33

Rech J, Repp R, Rech D, Stockmeyer B, Dechant M, Niedobitek G, Gramatzki M, Valerius T (2006) A humanized HLA-DR antibody (hu1D10, apolizumab) in combination with granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. Leuk Lymphoma 47: 2147-54

Schwemmlein M, Peipp M, Barbin K, Saul D, Stockmeyer B, Repp R, Birkmann J, Oduncu F, Emmerich B, Fey GH (2006) A CD33-specific single-chain immunotoxin mediates potent apoptosis of cultured human myeloid leukaemia cells. Br J Haematol 133: 141-51

Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, Repp R, Solal-Celigny P, Zinzani PL, Engert A, Coiffier B, Hoelzer DF, Wegener WA, Teoh NK, Goldenberg DM, Lister TA (2006) Phase II Multicenter Trial of Epratuzumab, in Combination With Rituximab, in Refractory or Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 24: 3880-6

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. 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 präventiver HIV-Vakzine sowie 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 (Dr. Ellen Harrer). Weitere wichtige Schwerpunkte sind Untersuchungen zur Klinik und Pathogenese des chronischen Müdigkeitssyndroms, der Borreliose und von humoralen Immundefizienzen.

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. Th. 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 humoral immunodeficiencies.

Ausgewählte nationale und internationale Studien im Bereich der klinischen Infektionsimmunologie / Selected national and international studies in immunodeficiencies and infectious diseases

Pilotstudie zur therapeutischen Vakzinierung von HIV-negativen Probanden mit einem HIV-Nef-exprimierenden rekombinanten Vacciniavirus (MVA – Nef). 2003-2004

Phase-III-Studie zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten mit Tipranavir (Boehringer /Ingelheim). 2003-2006

Phase-II-Studie zur Therapie von multiresistenten HIV-Patienten mit Tipranavir in Kombination mit anderen Proteasehemmern (Boehringer/Ingelheim). 2003-2004

Phase-III-Studie zur Therapie von HIV-1-infizierten Patienten mit Maraviroc. 2005-2006

Phase-III-Studie zur Behandlung von therapie-naiven HIV-Patienten mit Darunavir. seit 2006

Randomisierte multizentrische Phase-II-Studie zur therapeutischen Vakzinierung von HIV-1-infizierten Patienten mit MVA bzw. MVA-nef in unterschiedlichen Dosierungen. Prinzipal Investigator: T. Harrer. Mit Unterstützung von Bavarian-Nordic und dem amerikanischen NIH.

Pharmakogenetische Multicenter-Studie zur Analyse der Rolle von HLA-B57 für das Entstehen einer Abacavir-Allergie. 2006

Phase-III-Studie zur Vergleich von Nevirapin mit Atazanvir/r , jeweils in Kombination mit Tenofovir und Emtricitabine. 2006

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. B. Walker, Center of AIDS Research, Massachussetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston.

Prof. Dr. B. Autran, UPMC, Paris.

Prof. Dr. A. Vandamme, Rega Istitut, Universität Leuven, Belgien.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bäuerle M, Schmitt-Haendle M, Taubald A, Mueller S, Walter H, Pfeiffer C, Manger B, Harrer T (2005) Severe HIV-1 encephalitis and development of cerebral non-Hodgkin lymphoma in a patient with persistent strong HIV-1 replication in the brain despite potent HAART-case report and review of the literature. Eur J Med Res 10: 309-16

Blank N, Repp R, Romer W, Kalden J R, Helm G, Harrer T, Lorenz HM, Janka R (2005) Multiple bone lesions of systemic multifocal fibrosclerosis. Am J Roentgenol 185: 668-70

Harrer EG, Bäuerle M, Ferstl B, Chaplin P, Petzold B, Mateo L, Handley A, Tzatzaris M, Vollmar J, Bergmann S, Rittmaier M, Eismann K, Müller S, Kalden, JR, Spriewald B, Willbold D, Harrer T (2005) Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. Antivir Ther 10: 285-300

Harrer EG, Bergmann S, Eismann K, Rittmaier M, Goldwich A, Muller SM, Spriewald B and Harrer T (2005) A conserved HLA B13-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope in Nef is a dominant epitope in HLA B13-positive HIV-1-infected patients. AIDS 19: 734-5

Harrer T, Bäuerle M, Bergmann S, Eismann K and Harrer EG (2005) Inhibition of HIV-1-specific T-cells and increase of viral load during immunosuppressive treatment in an HIV-1 infected patient with Chlamydia trachomatis induced arthritis. J Clin Virol 34: 224-230

Hauber I, Bevec D, Heukeshoven J, Kratzer F, Horn F, Choidas A, Harrer T and Hauber, J (2005) Identification of cellular deoxyhypusine synthase as a novel target for antiretroviral therapy. J Clin Invest 115:76-85

Schmitt-Haendle M, Bachmann O, Harrer E, Schmidt B, Bäuerle M, Harrer T (2005) Recognition patterns of HLA-A2-restricted HIV-1-specific CTL in a cohort of HIV-1-infected individuals. Viral Immunology 18: 627-636

Voigtländer C, Harrer T, Schneider L, Schulze-Koops H, Niedobitek G, Lüftl M (2005) Diffuse large B-cell lymphoma on the back of a patient with AIDS: Successful treatment by the CD20 monoclonal antibody rituximab. International Journal of Dermatology 44: 976-978

Bäuerle M, Schröppel K, Taylor B, Bergmann S, Schmitt-Haendle M, Harrer T (2006) Analysis of the Candida albicans - specific T-cell response and oropharyngeal Candida albicans colonisation in a cohort of HIV-1-infected patients. Eur J Med Res 11: 479-484

Eming R, Rech J, Barth S, Kalden JR, Schuler G, Harrer T, Hertl M (2006) Prolonged clinical remission of patients with severe Pemphigus upon rapid removal of Desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption. Dermatology 212: 177-87

Meiselbach H, Horn AHC, Harrer T, Sticht H (2006) Insights into Amprenavir resitance in E35D HIV-1 protease mutation from molecular dynamics and binding free energy calculations. J Mol Model 13: 297-304

4. Immungenetik und Transplantationsimmunologie

Das Labor für Immungenetik und Transplantationsimmunologie unter Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Bernd M. Spriewald ist ein Auftragslabor der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) und versorgt den Eurotransplantbereich des Transplantationsverbundes Nordbayern mit den Transplantationszentren Erlangen-Nürnberg, Würzburg und Regensburg. Das Labor ist von der European Federation of Immungenetics akkreditiert. Einer unserer Forschungsschwerpunkte in Zusammenarbeit mit der Experimentellen Herzchirurgie ist die Induktion von Transplantationstoleranz und Verhinderung der Transplantatarteriosklerose mittels der Applikation von Donor-Alloantigen und der Blockade von T Zell Kostimulation. Ein wesentlicher Beitrag zur klinischen Forschung wird durch die Bestimmung und Differenzierung von anti-HLA Alloantikörpern geleistet. 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.

4. Immunogenetics and Transplantimmunology

The laboratory of immunogenetics and transplantation immunology is headed by Priv.-Doz. Dr. med. Bernd M. Spriewald and is a service laboratory for the Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO). It provides service for the Eurotransplant area Northern Bavaria with the transplant centres Erlangen-Nürnberg, Würzburg und Regensburg. The laboratory is accredited by the European Federation of Immungenetics. One of our research areas in collaboration with the experimental cardiac surgery unit is the induction of transplantation tolerance and the modulation of transplant arteriosclerosis through the application of donor alloantigen and co-stimulation blockade. An important contribution to clinical research is the detection and differentiation of anti-HLA alloantibodies. Imunogenetic studies analyse polymorphisms of several cytokines and T cell regulatory genes and their association with rheumatic, malignant and endocrinological disorders.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. K. J. Wood und Dr. Andrew Bushell, D. Phil, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, England

Prof. Dr. I. Doxiadis, Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University, Leiden, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Arnold ML, Zacher T, Dechant M, Kalden JR, Doxiadis II, Spriewald BM (2004) Detection and specification of noncomplement binding anti-HLA alloantibodies. Hum Immunol 65:1288-96

Spriewald BM, Ensminger SM, Jenkins S, Morris PJ, Wood KJ (2004) Intrathymic delivery of plasmid-encoding endoplasmic reticulum signal-sequence-deleted MHC class I alloantigen can induce long-term allograft survival. Transpl Int 17: 458-62

Arnold ML, Pei R, Spriewald B, Wassmuth R (2205) Anti-HLA class II antibodies in kidney retransplant patients. Tissue Antigens 65:370-8

Carvalho-Gaspar M, Billing JS, Spriewald BM, Wood KJ (2005) Chemokine gene expression during allograft rejection: comparison of two quantitative PCR techniques. J Immunol Methods 301: 41-52

Spriewald BM, Witzke O, Wassmuth R, Wenzel RR, Arnold ML, Philipp T, Kalden JR (2005) Distinct tumour necrosis factor alpha, interferon gamma, interleukin 10, and cytotoxic T cell antigen 4 gene polymorphisms in disease occurrence and end stage renal disease in Wegener's granulomatosis. Ann Rheum Dis 64: 457-61

Burkhardt H, Huffmeier U, Spriewald B, Bohm B, Rau R, Kallert S, Engstrom A, Holmdahl R, Reis A (2006) Association between protein tyrosine phosphatase 22 variant R620W in conjunction with the HLA-DRB1 shared epitope and humoral autoimmunity to an immunodominant epitope of cartilage-specific type II collagen in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 54: 82-9

5. Abteilung Allergologie

Die Abteilung für Allergologie befasst sich mit der Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapieverfahren allergischer Erkrankungen der inneren Organe. Im Mittelpunkt stehen dabei Atemwegserkrankungen, allergische Erkrankungen der Verdauungs- und Stoffwechselorgane und systemisch allergische Reaktionen. Schwerpunkte sind die Charakterisierung von Arzneimittelunverträglichkeiten sowie therapeutische Maßnahmen, mit dem Ziel, Unempfindlichkeit bzw. Toleranz herbeizuführen. Die Abgrenzung der immunologisch vermittelten Reaktionen von verschiedenen anderen Pathomechanismen einer Unverträglichkeit gelingt mit Hilfe spezieller Labormethoden. So wurde in unserer Abteilung ein Testverfahren zur Beschreibung der Analgetikaintoleranz entwickelt, beruhend auf der Freisetzung von Eicosanoidmetaboliten aus peripheren Blutzellen. Des Weiteren werden molekulargenetische Polymorphismen bei Patienten mit Insektengiftanaphylaxie charakterisiert (Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. B. Spriewald). Damit sollen Patienten mit besonderen Risiken für diese Erkrankung erkannt werden. Die Insektengifthyposensibilisierung wird nach dem Langzeit-Langintervall-Protokoll durchgeführt. Mit Hilfe eines funktionellen Testsystems auf der Basis des Basophilenaktivierungsmarkers CD203 wird der Verlauf Maßnahme überwacht (Kooperation mit der Firma Beckham-Coulter). In einem weiteren Projekt sollen nun die Erfahrungen aus diesen Untersuchungen zur Effizienzkontrolle bei der präsaisonalen Pollenhyposensibilisierung zur Anwendung kommen (Kooperation mit Prof. Valenta, Universität Wien). Prof. Dr. H.-W. Baenkler und seinen Mitarbeitern ist es gelungen, ein Testsystem zur Differenzierung von Pseudoallergien im Bereich des Respirationstraktes, induziert durch Arzneimittel, von allergologischen Erkrankungen zu entwickeln.

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. 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 allergic asthma.

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 1.391.556 € 2005: 1.112.506 € 2006: 1.017.044 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 613.822 € 2005: 369.912 € 2006: 271.968 €

Berufungen / Appointments

Burkhardt, Harald Prof. Dr. med. Abteilung Rheumatologie, Medizinische Klinik II, Universität Frankfurt.

Gramatzki, Martin Prof. Dr. med. Sektion für Stammzell- und Immuntherapie, Dr. Mildred-Scheel-Haus, Medizinische Klinik II, Universität Kiel

Lorenz, Hans-Martin Prof. Dr. med. Sektion Rheumatologie, Medizinischen Klinik V, Universität Heidelberg

Schulze-Koops, Hendrik Prof. Dr. med. Rheuma-Einheit, Klinikum Innenstadt, LMU München

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Spriewald, Bernd Dr. med.: Die Applikation von Donor-Alloantigen für die Induktion von Transplantationstoleranz (14.12.2004)

Stockmeyer, Bernhard Dr. med.: Der myeloische Fc Rezeptor für Immunglobulin A als zytotoxisches Triggermolekül in der Tumortherapie (28.10.2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Beyer, Thomas dipl. chem.: Beladung von Dendritischen Zellen mit Antigen durch rekombinante Polyomavirus-VP1-Kapside (2004)

Kastel, Silke cand. med.: Analysis of the HIV-1-specific cytotoxic T-cell response (2004)

Schmitt-Haendle, Matthias cand. med.: Specific recognition of lamivudine-resistant HIV-1 by cytotoxic T-lymphocytes (2004)

Bäuerle, Michael cand. med.: Analysis of the Candida-specific T-cell response in HIV-1-infected patients (2005)

Dodeller, Francis dipl. biol.: Regulation der Th2-Zell-Differenzierung durch p38 Mitogen activated Kinase (2005)

Mattyasovszky, Stefan cand. med.: IFN-γ-Rezeptor I- und Interleukin-4-Rezeptor α-Polymorphismen in der Pathogenese von immunologischen Erkrankungen (2005)

Leipe, Jan cand. med.: GATA-3 in der human T-Zell-Differenzierung (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Antoni, Christian Dr. med. Facharzt für Innere Medizin (2004), Schwerpunktbezeichnung Rheumatologie (2004)

Bäuerle, Michael Dr. med. Facharzt für Innere Medizin (2006)

Grünke, Mathias Dr. med. Facharzt für Innere Medizin (2004), Schwerpunktbezeichnung Rheumatologie (2006)

Harrer, Thomas Prof. Dr. med. Schwerpunktbezeichnung Infektiologie (2005)

Müller, Rüdiger Dr. med. Facharzt für Innere Medizin (2006)

Schmidt-Haendle, Matthias Dr. med. Facharzt für Innere Medizin (2005)

Spriewald, Bernd Priv.-Doz. Dr. med. Facharzt für Innere Medizin (2004), Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie (2006)

Stockmeyer, Bernhard Priv.-Doz. Dr. med. Facharzt für Innere Medizin 2004), Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie (2005)

Voll, Reinhard Priv.-Doz. Dr. med. Facharzt für Innere Medizin (2004), Schwerpunktbezeichnung Rheumatologie (2006)

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

Prof. Dr. G. Schett
Editorial Board, Annals of The Rheumatic Diseases
Editorial Board, Rheumatology

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)
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)
Past President of EULAR (seit 2003)
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, Medizin (Section Editor)
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
Sprecher des Arbeitsbereiches Rheumatoide Arthritis des Kompetenznetzwerkes Rheumatologie
Advisory Editor, Arthritis and Rheumatism (2001-2005)
Editorial Board, Annals of the Rheumatic Diseases, The Eular Journal (seit 1999)
Section Leader Immunobiology, Arthritis Research (seit 2001)
Editor, Advances in Rheumatology (seit 2002)
Editorial Board, Zeitschrift für Rheumatologie (seit 2005)
Editorial Board, Medactuell Rheumatologie (seit 2002)

Prof. Dr. B. Manger
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 nichtoperative 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
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
Editorial Board, Future HIV Medicine
Prof. Dr. Dr. Martin Herrmann
Vice President of the Gordon conference on "Clearance of apoptotic cells (2005-2007)
Member of the Henry Kunkel Society New York (since 2006)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dodeller, Francis Dipl. biol. Boehringer Ingelheim Förderstipendium, 2004

Gaipl, Udo Dr. rer. nat. Preis der SLE Selbsthilfegruppe Dresden, 2005

Herrmann, Martin Prof. Dr. rer. nat. Preis der SLE Selbsthilfegruppe Dresden, 2005

Leipe, Jan cand. med. Nachwuchspreis des fränkischen Rheumaforums, 2006

Mattyasovszky, Stefan cand. med. Förderpreis der Anita und Ernst Bauer Stiftung für den medizinischen Nachwuchs, Nürnberg, 2004

Prots Iryna Dipl. biol. Posterpreis, 4. IZKF-Symposium, Erlangen, 2004. Publikationspreis, 6. IZKF-Symposium, Erlangen, 2006

Schulze-Koops, Hendrik, Priv.-Doz. Dr.med. Förderpreis der Stiftung Wolfgang Schulze / Deutsche Rheumaliga Berlin 2006

Skapenko, Alla Dr. rer. nat. Förderpreis der Stiftung Wolfgang Schulze/Deutsche Rheumaliga Berlin 2006

Spriewald, Bernd Priv.-Doz. Dr. med. Habilitationspreis der Medizinischen Fakultät 2005 (Thiersch-Preis)

Zwerina, Jochen Dr. med. Gustav Pommer Preis für osteologische Forschung, 2006

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

9. Workshop Diagnostik und Therapie in der Rheumatologie - State of the Art, Dresden, 26./27. 3. 2004 (zusammen mit Prof. Burmester, Prof. H. Nüßlein)

5. Abbott Biologics-Forum (zusammen mit Prof. Peter), Mainz, 30. 4. - 2. 5. 2004

8. EULAR Sonography Course, Berlin, 7.-9. Juni 2004

6. Abbott Biologics-Forum (zusammen mit Prof. Peter), München, 24. 9. - 26. 9. 2004

11. Charité Trainingskurs Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 7. - 11. 12. 2004 (zusammen mit Prof. G. Burmester)

Interaktive Rheumatologie für Fortgeschrittene, Spitzingsee, 11.-13. 3. 2005

10. Workshop „Diagnostik und Therapie in der Rheumatologie - State of the Art", Dresden, 15./16. 4. 2005 (zusammen mit Prof. H. Nüßlein)

12. Charité Trainingskurs Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 6. – 10. 12. 2005 (zusammen mit Prof. G. Burmester)

1. RheumaUpdate Wiesbaden, 3. - 4. 3. 2006 (zusammen mit Prof. Märker-Hermann)

11. Workshop „Diagnostik und Therapie in der Rheumatologie - State of the Art", Dresden, 28. 4./29. 4. 2006 (zusammen mit Prof. H. Nüßlein)

13. Charité Trainingskurs Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, 6. – 8. 12. 2006 (zusammen mit Prof. G. Burmester)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

9. Erlangen Rheumatology Day 9. 7. 2004

1. Fränkisches Rheumaforum Bamberg, 16.-17. 7. 2004

10. Erlanger Intensivkurs zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung Innere Medizin, Erlangen 27.9. –1. 10. 2004 (zusammen mit Prof. H. Nüßlein)

Clinical Observation Program anti-TNF-Therapy Erlangen 4.-5. 10. 2004

Extrakorporale Therapie bei Autoimmunerkrankungen, Erlangen 10. 11. 2004

2. Bamberger Rheumasymposium, 4. 12.2004

2. Fränkisches Rheumaforum Bamberg, 1.-2. 7. 2005

10. Erlangen Rheumatology Day, 8. 7. 2005

Brennpunkt Psoriasis Arthritis, Pommersfelden 26. 11. 2005

3. Bamberger Rheumasymposium, 3. 12. 2005

11. Erlangen Rheumatology Day 7. 7. 2006

3. Fränkisches Rheumaforum Bamberg, 14.-15. 7. 2006

4. Bamberger Rheumasymposium, 9. 12. 2006

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie, Immunologie und Onkologie
Molekular-Immunologische Abteilung

Department of Medicine 3 – Rheumatology, Immunology, and Oncology
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
Mielenz, Dirk	Dr. rer. nat.	dmielenz@molmed.uni-erlangen.de	-35913
Schuh, Wolfgang	Dr.rer.nat.	wschuh@molmed.uni-erlangen.de	-35913
Wittmann, Jürgen	Dr.rer.nat.	jwittmann@molmed.uni-erlangen.de	-35913

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Aspekte der B-Zellreifung, Aktivierung und Deviation
- Molekulare Kontrolle der frühen B-Zellreifung (Funktion von Mikro-RNAs und signaltransduzierende Eigenschaften des Immunglobulin-ähnlichen Prä-B-Zellrezeptors)
- Nonsense Codon-vermittelter Abbau nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)
- Rolle von Mikro-RNAs bei der Antigen-abhängigen Aktivierung von B-Zellen und der Entstehung von Leukämien
- B-Zelltoleranzmechanismen (Tolerosom/Immunsom) und Pathogenese von Antikörper-vermittelten Autoimmunerkrankungen

Research Focus

- Molecular Aspects of B Cell Maturation, Activation and Deviation
- Molecular Control of B Cell Maturation (Function of microRNA and signal-transducing capabilities of the immunoglobulin-like pre-B cell receptor)
- Nonsense Codon mediated degradation of non-functional mRNA (mRNA Surveillance)
- Role of micro-RNA in antigen-mediated activation of B lymphocytes and leukemogenesis
- Molecular mechanisms B cell tolerance induction (tolerosome/immunosome concept) and pathogenesis of B cell-mediated autoimmune diseases

1. Molekulare Aspekte der B-Lymphozytenreifung und der Bildung des Antikörper-Repertoires

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 und B-Zellleukämien 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 für einen Faktor codiert, der für den Abbau von *nonsense* mRNA erforderlich ist. Die Analyse einer Maus mit einer konditionellen 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 Igα und Igβ 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, (c) die Induktion proliferativer Signale, und wie von uns erstmals postuliert, (d) 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, und wie Prä-BZR-Signale intrazellulär weitergeleitet und vor allem wieder terminiert werden, ist weitgehend unbekannt. In einer von uns entwickelten transgenen Mauslinie, in der 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 die funktionelle Beteiligung der Ligandenbindungsstellen auf dem Prä-BZR in transgenen Tiermodellen aufzuklären. Schließlich konnten wir in genomweiten Transkriptions-, Proteom- und Mikro-RNAom-Analysen mehrere Transkriptiomnsfaktoren, Signaladaptoren und ca. 21-Nukleotid lange regulatorische, nicht kodierende Mikro-RNAs identifizieren, die durch Prä-BZR-Signale in ihrer Expression verändert werden. Wir konnten bereits einige dieser Prä-BZR-Ziele als potentielle Terminatoren der durch den Prä-BZR induzierten klonalen Expansion früher B-Zellvorläufer identifizieren. In trangenen und konditionellen Knock-out Mäusen soll nun die Funktion dieser Faktoren auf die B-Zellreifung und Leukogenese untersucht werden.

2. Untersuchungen zur Mikro-RNA-kontrollierten Antigen-abhängigen Aktivierung reifer B-Lymphozyten

MikroRNAs sind kleine, endogen codierte RNAs mit einer Länge von ungefähr 22 Nukleotiden. Sie kodieren für kein Polypeptid und spielen eine wichtige Rolle bei Differenzierungs- und Zellreihen-Entscheidungen in Tieren und Pflanzen. MikroRNAs wirken auf post-transkriptioneller Ebene, indem sie an spezifische Zielsequenzen in der 3-nicht-translatierten Region von Boten-RNAs (mRNAs) binden und so je nach Grad der Hybridierung entweder die Translation blockieren oder den Abbau dieser mRNAs einleiten. Ihre Rolle während der Hämatopoese und ihren Einfluss auf hämatologische Krankheiten ist noch nicht eingehend untersucht, und nur wenige Studien haben sich bislang mit miRNAs im Hinblick auf das blutbildende System beschäftigt. Durch genomweite RNAom-Analysen mittels der Mikro-Array-Technik konnten durch Vergleich der miRNA-Muster in frisch isolierten Milz-B-Zellen der Maus vor und nach Aktivierung 30 differentiell herunter- und 3 herauf-regulierte miRNAs identifizieren. Einige dieser miRNA scheinen bereits

bekannte und für die B-Zellentwicklung wichtige Gene als Zielsequenzen zu haben. Kurzfristig sollen nun potentielle Zielgene in einen von uns etablierten Zellkulturmodell biochemisch validiert und der Einfluss der über retroviral-vermittelten ektopische Expression bzw. des Ausschalten mittels Antagomirs der betreffenden miRNA auf die B-Zelldifferenzierung untersucht werden. Der Einfluss validierter miRNAs auf die B-Zellreifung und -Aktivierung soll dann in Kooperation mit Dr. Berens vom Lehrstuhl Mikrobiologie an der FAU in einer Maus, in der die Expression des miRNA-Transgens über Tetrazyklin kontrolliert werden kann, überprüft werden.

3. Mechanismen der B-Zelltoleranz (Eliminierung autoreaktiver B-Lymphozyten)

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 (B-Zelltoleranz). 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. Wir konzentrieren uns dabei auf neue von uns in Proteomansätzen identifizierte Signaladaptoren des B-Zellrezeptor- und Carma1/NFκB-Signalweges.

Eine detailliertere Beschreibung unserer Forschungsaktivitäten sind im Forschungsbericht 2006 des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums zusammengefasst. Dieser kann von unserer Internetseite heruntergeladen werden (http://www.molim.uni-erlangen.de/hmjdownloads.html).

3. Molecular Aspects of B Lymphocyte Maturation, Differentiation and Tolerance

The overall research focus of the Division of Molecular Immunology concentrates on molecular aspects of B cell maturation and activation in health and disease. Prof. Dr. H.-M. Jäck und Dr. Wolfgang Schuh focus on signal pathways and factors (miRNAs, transcription factors and signal adaptors) involved in early maturation of normal B lymphocytes, elimination of nonfunctional B-lymphoid precursors and termination of pre-B cell expansion. Dr. D. Mielenz concentrates on B cell receptor-mediated signal transduction during the selection against autoreactive B cells and antigen-induced activation of normal B cells. So far, we have identified several novel B cell receptor signaling molecules by proteomic approaches in normal and autoreactive B lymphocytes. The function of these molecules during the selection of desired B lymphocytes will be addressed on transgenic mice. Dr. J. Wittmann and Prof. Dr. H.-M. Jäck examine the function of the nonsense-mediated mRNA decay pathway as well as small non-coding Mikro-RNAs in apoptosis and cell type decisions during maturation and antigen-driven activation of B lymphocytes.

A more detailed description of our research projects is summarized in the Research Report 2006 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. 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bradl H, Schuh W, Jäck HM (2004) CD44 Is Dispensable for B Lymphopoiesis. Immunol Lett 95: 71-75

Lanig H, Bradl H, Jäck HM (2004) Three-dimensional modeling of a pre-B-cell receptor. Mol Immunol 40:1263–1272

Buettner A, Greiner A, Avramidou, Jäck HM, Niedobitek G (2005) Evidence of abortive plasma cell differentiation in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. Hematological Oncology 23: 127-32

Mielenz D, Vettermann C, Lang C, Hampel M, Karas M, Jäck HM (2005) Lipid rafts associate with the B cell receptor during surface transport and exhibit a B cell stage specific protein composition. J Immunol 174: 3508-17

Cattoretti G, Shaknovich R, Smith PM, Jäck HM, Murty VV, Alobeid B (2006) Stages of GC transit are defined by B-cell transcription factors co-expression and relative abundance. J Immunol 177: 6930-6939

Hampel M, Sehnert B, Karas M, Jäck HM, Mielenz D (2006) Double staining of SDS gels with Ruthenium Bathophenantroline Disulfonate and Silver is compatible with MALDI-TOF mass spectrometry. Signal Transduction 6: 185-189

Krueger, C, Pfleiderer K, Danke C, Wolfgang Schuh W, Jäck HM, Lochner S, Gmeiner P, Hillen W, Berens C (2006) A gene regulation system with four distinct expression levels. J Gen Med 18 :44-55

Lutz J, Müller W, Jäck HM (2006) VH Replacement Rescues Pro-B cells with Two Non-Productive VDJ Alleles. J Immunol 177: 7007-7014

Meister S, Schubert U, Neubert K, Herrmann K, Burger R, Gramatzki M, Hahn S, Schreiber, S, Wilhelm S, Herrmann M, Jäck HM, Voll R (2006) Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. Cancer Research 67: 1783-1792

Vettermann C, Herrmann K, Jäck, HM (2006) Powered by pairing: The Surrogate light chain amplifies immunoglobulin heavy chain signaling and pre-selects the antibody repertoire. Sem Immunol 18: 44-55

Vettermann C, Lutz J., Bösl M, Jäck HM (2006) Dominant suppression of murine B29/Ig-beta promoter-driven transgenes. Eur J Immunol 36: 3324-33

Wittmann J, Jäck HM (2006) UPF2 silencing identifies physiologic substrates of mammalian nonsense-mediated mRNA decay. Mol Cell Biol 26: 1272-1287

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 331.205 € 2005: 393.182 € 2006: 426.875 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 29.209 € 2005: 32.115 € 2006: 33.213 €

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

Prof. Dr. Hans-Martin Jäck
Sprecher der Arbeitsgruppe: Biologie der B-Zelle der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
Sprecher (zusammen mit Prof. T. Winkler), DFG-Forschergruppe FOR832 (seit Dez 2006)
Sprecher aller Arbeitskreise in der Deutschen Gesellschaft für Immunologie und Assoziiertes Beiratsmitglied (seit 2004)
Assoziiertes Mitglied, Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Immunologie
Kuratoriumssprecher, MoBBEL, Vereinigung Tübinger Biochemiker (seit 2004)
Tierschutzkommission, Regierung Unterfranken (seit 2000)
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.
Associate Editor, Journal of Immunology (seit 2001)
Editorial Board, Current Immunology Reviews (seit 2005)
Editorial Board, European Journal of Immunology (seit 2006)
Guest Editor, Seminars in Immunology (2006)

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

Herbsttagung der Gesellschaft Tübinger Biochemiker, 2004

Gemeinsames Berichtssymposium der DFG-Graduiertenkollege 592 (Erlangen) und 590 (Würzburg), Markt Taschendorf, Juli 2004

5. Berichtssymposium des Graduiertenkollegs 592, Heiligenstadt, Nov. 2004

Gemeinsame Tagung der DFG-Graduiertenkollege 592 (Erlangen) und 590 (Würzburg), Markttaschendorf, Juli 2005

6. Berichtssymposium des Graduiertenkollegs 592, Heiligenstadt, Nov. 2005

Gemeinsame Tagung der DFG-Graduiertenkollege 592 (Erlangen) und 590 (Würzburg), Markttaschendorf, Juli 2006

7. Berichtssymposium des Graduiertenkollegs 592, Heiligenstadt, Dez. 2006

3. German Forum „DGfI-Arbeitskreis: Biologie der B Lymphozyten" Kloster Banz, März 2006

1st International GK Symposium Regulators of Adaptive Immunity, Erlangen, September 2006

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Department of Medicine 4 – 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: Sabine.Neubauer@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Eckardt, Kai-Uwe *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	med4@rzmail.uni-erlangen.de	-39002
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	-36214
Hugo, Christian	Prof. Dr. med.	christian.hugo@rzmail.uni-erlangen.de	-36028
Schmieder, Roland E.	Prof. Dr. med.	roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de	-36245
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
John, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med.	stefan.john@rzmail.uni-erlangen.de	0911/398-5132
Lindner, Tom	Priv.-Doz. Dr. med.	tom.lindner@med4.med.uni-erlangen.de	0911/ 9808140
Nonnast-Daniel, Barbara	Priv.-Doz. Dr. med.	barbara.nonnast-daniel@med4.imed.uni-erlangen.de	0911/398-5147
Schlaich, Markus	Priv.-Doz. Dr. med.	markus.schlaich@baker.edu.au	-36245
Schmidt, Bernhard	Priv.-Doz. Dr. med.	bernhard.schmidt@med4.med.uni-erlangen.de	-36245
Titze, Jens	Priv.-Doz. Dr. med.	jens.titze@rzmail.uni-erlangen.de	-39300
Walter, Helmut	Priv.-Doz. Dr. med.	helmut.walter@klinikum-nuernberg.de	0911/398-5143
Wiesener, Michael	Priv.-Doz. Dr. med.	mwiesene@molmed.uni-erlangen.de	-39312
Willam, Carsten	Priv.-Doz. Dr. med.	carsten.willam@med4.med.uni-erlangen.de	-39240

Forschungsschwerpunkte

- Entstehung und Progression von Nierenerkrankungen
- Pathophysiologische Relevanz Hypoxie-induzierter Genexpression
- Pathogenese der arteriellen Hypertonie und ihrer Endorganschäden
- Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen
- Systemische Auswirkungen von Nierenerkrankungen und Nierenersatztherapie

Research Focus

- Development and progression of chronic kidney disease
- Pathophysiological relevance of hypoxia-inducible gene expression
- Pathogenesis of arterial hypertension and hypertensive endorgan damage
- Acute and chronic renal allograft failure
- Systemic consequences of kidney disease and renal replacement therapy.

Die Forschung am Lehrstuhl für Innere Medizin IV, zu dem neben der Medizinischen Klinik 4 am Universitätsklinikum Erlagen die gleichnamige Klinik am Klinikum Nürnberg gehört, zielt darauf ab, die Entstehung von Nieren- und Hochdruckkrankheiten und deren Progression und Folgeschäden besser zu verstehen, neue therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren und Therapieoptionen zu evaluieren, um die Prognose der betroffenen Patienten kontinuierlich zu verbessern. Das Forschungsspektrum reicht von genetischen Analysen, über zell- und molekularbiologische Untersuchungen, tierexperimentelle Studien und Untersuchungen an Probanden und Patienten bis hin zu großen multizentrischen klinischen Studien. Die Forschung der Med. Klinik 4 trägt wesentlich zum Forschungsschwerpunkt „Nieren- und Kreislaufforschung" der Medizinischen Fakultät bei und hat Bezüge zu den Forschungsschwerpunkten „Tumorforschung" und „Infektions- und Entzündungsforschung".

Research at the Chair of Internal Medicine IV, which comprises the Medical Clinic 4 at the University Hospital in Erlangen and the Community Hospital in Nuremberg, aims to improve the knowledge about the development of kidney disease and arterial hypertension and their progression and consequences, to identify novel therapeutic targets and to evaluate therapeutic strategies in order to continuously improve the prognosis of affected individuals. The spectrum of research activities comprises genetic studies, cell- and molecular biology, animal studies and studies in human volunteers and patients, including large multicenter trials. Research at the Medical Clinic 4 contributes significantly to the research focus "Kidney and Circulation Research" of the Medical Faculty and is also linked to the research areas "Cancer Research" and "Research of Infection and Immunity".

1. Entstehung und Progression von chronischen Nierenerkrankungen

Chronische Nierenerkrankungen können primär die Gefäße der Niere, die Kapillarknäuel (Glomeruli) oder den Tubuluszellverband betreffen. Die Schädigungsmechanismen können immunologischer oder metabolischer Natur sein und ihre Auswirkungen hängen von genetischer Prädisposition ab. Forschungsprojekte der Medizinischen Klinik 4 in diesem Bereich zielen darauf ab, die Veränderungen der spezialisierten renalen Zellen in Zusammenhang mit der Entstehung von Nierenkrankheiten besser zu verstehen und die Mechanismen zu identifizieren, die nach initialer Schädigung entweder zur Reparatur oder zu progredientem Funktionsverlust führen. Dazu werden Untersuchungen an isolierten glomerulären, endothelialen oder tubulären Zellen aus der Niere durchgeführt, Untersuchungen an menschlichem Nierengewebe, Tierexperimente unter Verwendung von Nierenschädigungsmodellen, die primär das Mesangium (anti-Thy 1.1-, Habu-Toxin-Modell), das glomruläre Endothel (anti-GEN-Nephritis) oder die glomerulären Basalmembranen (anti-GBM-Nephritis) betreffen und genetische Modelle eines Diabetes mellitus oder von Zystennierenentwicklung. Einen Schwerpunkt bilden Untersuchungen zur Regulation des Wachstums- und Migrationsverhaltens von glomerulären Zellen und der möglichen Beeinflussung durch Zytokine, Zellzyklusregulatoren und entsprechende Hemmsubstanzen (C. Hugo). Weiterhin werden Untersuchungen der Zell-Matrix-Interaktion durchgeführt. Hierbei werden u.a. Effekte von Thrombospondin, einem TGFβ-aktivierenden Protein auf Matrixdeposition und Fibroseentstehung analysiert und in vivo mittels spezifischer Inhibitoren und Gentransfermethoden überprüft (C. Daniel, C. Hugo). Andere Projekte aus diesem Bereich beschäftigen sich mit der spezifischer Rolle von Integrin-Rezeptoren (z.B. α8 Integrin), und mikrofibrillären Proteinen (wie Fibrillin-1) (K. Hilgers). Die potentielle antifibrotische Wirkung von Statinen wurde in Bezug auf Zellwachstum, Apoptose und Genexpression in renalen Zellen untersucht, wobei ein besonderer Schwerpunkt der Untersuchungen auf der Regulation des profibrotischen Faktors CTGF liegt (M. Goppelt-Strübe). Ein anderer Projektbereich beschäftigt sich mit der Untersuchung des Einflusses der autonomen Innervation der Niere auf entzündliche Vorgänge bei Nephritiden (R. Veelken). Dabei wird die Hypothese überprüft, dass gesteigerte efferente sympathische Aktivität die Entzündungsvorgänge in der Niere verstärkt und dass afferente peptiderge Nervenfasern der Niere (SP, CGRP) über vermehrte sekretorische Aktivität signifikanten Einfluss auf das Entzündungsgeschehen ausüben. Zu den Projekten, die primär die renalen Gefäße betreffen, gehören Untersuchungen zur Rolle von oxidativem Stress und der NO-Sekretionsfähigkeit bei diabetischer Nephropathie, die direkt an Patienten durchgeführt werden (R.E. Schmieder). Parallel zu den experimentellen Untersuchungen werden klinische Studien zur Beinflussung der Progression von Nierenerkrankungen durchgeführt, so beispielsweise zur Absenkung der Proteinurie (R.E. Schmieder) und erstmals auch zur Beeinflussung des Zystennierenwachstums (B. Schulze).

1. Development and progression of chronic kidney disease

Chronic diseases of the kidney can primarily affect renal vessels, the glomerular capillary tuft, or the renal tubules. Mechanisms of renal injury include immunological and metabolic causes and their manifestation depends on genetic predisposition. Research projects at the Medical Clinic 4 in this field aim to identify alterations of the different specialized renal cell types and the mechanisms which lead to either repair or progressive injury following an initial insult. To this end experiments are performed with isolated glomerular, endothelial or tubular cells, human renal tissue is investigated and animal experiments are being performed using different models of renal disease, affecting primarily the mesangium (anti-Thy 1.1, Habu-toxin-model), the glomerular endothelium (anti-GEN-nephritis) or the glomerular basement membrane (anti-GBM nephritis), as well as genetic models of diabetes or cystic renal disease. One focus in this area includes studies of the growth and migration pat-

tern of glomerular cells and the influence of cytokines, cell cycle regulators and their respective inhibitors (C. Hugo). Another focus comprises studies of cell-matrix interaction. This includes experiments to identify the role of thrombospondin, a TGFβ-activating protein on matrix deposition and fibrogenesis and animal studies to modulate these effects with specific inhibitors and methods of gene transfer (C. Daniel, C. Hugo). Other projects in this field investigate the specific role of integrin-receptors (e.g. α8 integrin) and microfibrillar proteins (such as fibrillin -1) (K. Hilgers). The potential antifibrotic effects of statins and their effects on cell growth, apoptosis and gene expression in renal cells are investigated with special emphasis on the regulation of the pro-fibrotic factor CTGF (M. Goppelt-Strübe). Further studies focus on the role of autonomous renal innervation for chronic renal inflammatory disease (R.Veelken). These studies test the hypothesis that increased efferent sympathetic activity aggravates inflammatory processes in the kidney and that afferent peptidergic nerve fibers have a proinflammatory role in the kidney by secreting CGRP and SP. Projects which deal primarily with the renal vasculature include studies of the role of oxidative stress and NO release in patients with diabetic nephropathy (R.E. Schmieder). In parallel to the experimental studies clinical trials are performed to reduce the progression of kidney disease in patients, e.g. by reducing the amount of proteinuria (R.E. Schmieder) and for the first time also with the aim to retard the progression of cystic kidney disease (B. Schulze).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. E. Böttinger, Albert Einstein College, New York, USA

Prof. J.P. Cooke, Prof. K. Kuo, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

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. T. Nakamura, University of Osaka, Osaka, Japan

Prof. C. Thiemermann, William Harvey Research Institute, London, UK

Dr. N. Wahab, Imperial College, London, UK

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Daniel C, Wiede J, Krutzsch HC, Ribeiro SM, Roberts DD, Murphy-Ullrich JE, Hugo C(2004) Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta in fibrotic renal disease in the rat in vivo. Kidney Int 65: 459-68

Daniel C, Pippin J, Shankland SJ, Hugo C (2004) The rapamycin derivative RAD inhibits mesangial cell migration through the CDK-inhibitor p27KIP1. Lab Invest 84: 588-96

Heusinger-Ribeiro J, Fischer B, Goppelt-Struebe M (2004) Differential effects of simvastatin on mesangial cells. Kidney Int 66: 187-95

Hartner A, Schaefer L, Porst M, Cordasic N, Gabriel A, Klanke B, Reinhardt DP, Hilgers KF (2005) Role of fibrillin-1 in hypertensive and diabetic glomerular disease. Am J Physiol Renal Physiol 290: F1329-36

Hohenstein B, Daniel C, Wagner A, Stasch JP, Hugo C (2005) Stimulation of soluble guanylyl cyclase inhibits mesangial cell proliferation and matrix accumulation in experimental glomerulonephritis. Am J Physiol Renal Physiol 288: F685-93

Hohenstein B, Kasperek L, Kobelt DJ, Daniel C, Gambaryan S, Renné T, Walter U, Amann KU, Hugo CP (2005) Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-Deficient Mice Demonstrate Increased Platelet Activation but Improved Renal Endothelial Preservation and Regeneration in Passive Nephrotoxic Nephritis. J Am Soc Nephrol 16: 986-96

Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C (2005) Additional Antiproteinuric Effect of Ultrahigh Dose Candesartan: A Double-Blind, Randomized, Prospective Study. J Am Soc Nephrol 16: 3038-45

Hartner A, Schaefer L, Porst M, Cordasic N, Gabriel A, Klanke B, Reinhardt DP, Hilgers KF (2006) Role of fibrillin-1 in hypertensive and diabetic glomerular disease. Am J Physiol Renal Physiol 290: :F1329-36

Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Brekken RA, Hugo CP (2006) Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. Kidney Int 70: 1654-61

Schäufele TG, Schlaich MP, Delles C, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Schmieder RE (2006) Impaired basal NO activity in patients with glomerular disease and the influence of oxidative stress.Kidney Int 70: 1177-81

2. Pathophysiologische Relevanz Hypoxie-induzierter Genexpression

Ein Pathomechanismus, der besonders intensiv bearbeitet wird, ist Genexpression durch Hypoxie und deren Relevanz insbesondere im Rahmen von akuten und chronischen Nierenschäden. Ausgehend von Untersuchungen zur sauerstoffabhängigen Regulation des Hormons Erythropoietin ist in den letzten Jahren eine Familie von Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF) identifiziert worden, die unter Sauerstoffmangel akkumulieren und Hypoxie-induzierte Gene aktivieren. Untersuchungen in der Med. Klinik 4 zu diesem Thema umfassen die funktionelle Bedeutung von HIF und der HIF-Isoformen HIF-1α und HIF-2α, die Expression von Prolylhydroxylasen, die für die sauerstoffabhängige Degradation von HIF verantwortlich sind, sowie die Charakterisierung der HIF-Expression in der Niere unter systemischer und regionaler Hypoxie und bei verschiedenen Modellen von Niererkrankungen. (C. Willam, C. Warnecke, W. Bernhardt, B. Klanke, M. Wiesener, K.-U. Eckardt). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Stimulation der HIF Expression einen vielversprechenden neuen Ansatz zur Nephroprotektion bei akuter Schädigung darstellt. Besonders wird auch die Rolle von Hypoxie und HIF auf die Expression des profibrotischen und proangiogenetischen Faktors CTGF untersucht (M. Goppelt-Strübe, C. Warnecke). In klarzelligen Nierenzellkarzinomen kommt es zu einer genetisch determinierten Überaktivierung von HIF, die für Entstehung und Progression dieser Karzinome von großer Bedeutung ist. Fragen in diesem Zusammenhang werden in einer Nachwuchsgruppe des IZKF am Nikolaus-Fiebiger-Zentrum untersucht (M. Wiesener).

2. Pathophysiologic relevance of hypoxia-inducible gene expression

One pathomechanisms which is intensely investigated concerns the gene expression induced by hypoxia and its relevance for acute and chronic kidney disease. Based on studies of the oxygen-dependent regulation of the hormone erythropoietin a family of hypoxia-inducible transcription factors (HIF) has been identified in recent years. HIF accumulates under hypoxic conditions and leads to transcriptional activation of hypoxia-inducible genes, the majority of which increase cellular oxygen supply or enhance hypoxia tolerance. Research at the Medical Clinic 4 in this area comprises the functional relevance of HIF and of the HIF-isoforms HIF-1α and HIF-2α, the expression of prolyl-hydroxylases, which are responsible for the oxygen-de-

pendent degradation of HIF and the characterization of HIF expression in the kidney under conditions of systemic or regional hypoxia and in different models of renal disease (C. Willam, C. Warnecke, W. Bernhardt, B. Klanke, M. Wiesener, K.-U. Eckardt). These studies revealed that stimulation of HIF expression is a promising novel strategy for nephroprotection against acute injury. In addition the role of HIF for the induction of the profibrotic and proangiogenic factor CTGF is investigated (M. Goppelt Strübe, C. Warnecke). Clear cell renal cancer is associated with a genetically determined overexpression of HIF, which is probably of relevance for both tumorigenesis and disease progression. This aspect is studied by a junior IZKF research group at the Nikolaus Fiebiger Centre (M. Wiesener).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. P. Ratcliffe, Prof. Chris Pugh, University of Oxford, UK

Prof. E. Maher, University of Birmingham, U.K.

Prof. P. Maxwell, Imperial College London, U.K.

Prof. R. Johnson, University of San Diego, USA

Prof. M. Nangaku, University of Tokio School of Medicine, Japan

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Jürgensen JS, Rosenberger C, Wiesener MS, Warnecke C, Hörstrup JH, Gräfe M, Philipp S, Griethe W, Maxwell PH, Frei U, Bachmann S, Willenbrock R, Eckardt KU (2004) Persistent induction of HIF-1alpha and -2alpha in cardiomyocytes and stromal cells of ischemic myocardium. FASEB J 18: 1415-7

Warnecke C, Zaborowska Z, Kurreck J, Erdmann VA, Frei U, Wiesener M, Eckardt KU. (2004) Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2alpha target gene in Hep3B and Kelly cells. FASEB J 18: 1462-4

Rosenberger C, Heyman SN, Rosen S, Shina A, Goldfarb M, Griethe W, Frei U, Reinke P, Bachmann S, Eckardt KU (2005) Up-regulation of HIF in experimental acute renal failure: evidence for a protective transcriptional response to hypoxia. Kidney Int 67: 531-42

Abdulrahman M, Maina EN, Morris MR, Zatyka M, Raval RR, Banks RE, Wiesener MS, Richards FM, Johnson CM, Latif F, Maher ER (2006) Identification of novel VHL targets that are associated with the development of renal cell carcinoma. Oncogene 26: 1661-72

Bernhardt WM, Câmpean V, Kany S, Jürgensen JS, Weidemann A, Warnecke C, Arend M, Klaus S, Günzler V, Amann K, Willam C, Wiesener MS, Eckardt KU (2006) Preconditional Activation of Hypoxia-Inducible Factors Ameliorates Ischemic Acute Renal Failure. J Am Soc Nephrol 17: 1970-8

Bernhardt WM, Schmitt R, Rosenberger C, Münchenhagen PM, Gröne HJ, Frei U, Warnecke C, Bachmann S, Wiesener MS, Willam C, Eckardt KU (2006) Expression of hypoxia-inducible transcription factors in developing human and rat kidneys. Kidney Int 69: 114-22

Rosenberger C, Rosen S, Shina A, Bernhardt W, Wiesener MS, Frei U, Eckardt KU, Heyman SN (2006) Hypoxia-inducible factors and tubular cell survival in isolated perfused kidneys. Kidney Int 70: 60-70

Willam C, Warnecke C, Schefold JC, Kügler J, Koehne P, Frei U, Wiesener M, Eckardt KU (2006) Inconsistent effects of acidosis on HIF-alpha protein and its target genes. Pflugers Arch 451: 534-43

Willam C, Maxwell PH, Nichols L, Lygate C, Tian YM, Bernhardt W, Wiesener M, Ratcliffe PJ, Eckardt KU, Pugh CW (2006) HIF prolyl hydroxylases in the rat; organ distribution and changes in expression following hypoxia and coronary artery ligation. J Mol Cell Cardiol 41: 68-77

3. Pathogenese und der arteriellen Hypertonie und ihrer Endorganschäden

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt des Lehrstuhles betrifft die Erforschung des Bluthochdruckes. Das besondere Augenmerk liegt dabei auf den Endorganschäden an Nieren, Herz, Augen und Gefäßen, die durch hohen Blutdruck induziert werden. Aber auch die Ätiologie und Pathogenese der Hypertonie werden untersucht, ebenso wie therapeutische Interventionen zur Senkung des Blutdruckes. Dies geschieht auf allen Ebenen der klinischen Forschung, von experimentell-krankheitsorientierten Ansätzen bis hin zu klinischen Studien mit Hypertonie-Patienten. Die experimentellen Projekte befassen sich u. a. mit der Rolle gewebsständiger Renin-Angiotensin-Systeme (K. Hilgers, R. Schmieder). Einen weiteren Schwerpunkt in diesem Bereich bilden Studien zum Salzhaushalt, die der Hypothese nachgehen, dass nicht osmotisch aktive Kochsalzspeicher im Organismus existieren, deren Speicherfähigkeit einen wesentlichen Einfluss auf das Blutdruckverhalten unter unterschiedlichen pathophysiologischen Bedingungen ausübt (J. Titze, K. Hilgers). Weitere experimentelle Projekte befassen sich mit der Rolle des sympathischen Nervensystems für die Pathogenese der Hypertonie und der Bedeutung entzündlicher Mechanismen und Zell-Matrix-Interaktionen für das Auftreten von Nierenschäden bei Bluthochdruck und Diabetes mellitus (K. Hilgers, R. Veelken). Dabei kommen elektrophysiologische Untersuchungen an Ganglienzellen, biochemische Messungen von Gewebshormonen, funktionell-genomische Ansätze in gentechnisch veränderten Mäusen, und chemische, immunhistologische sowie molekularbiologische Untersuchungen entnommener Gewebe zur Anwendung. Elektrophysiologische Messungen der sympathischen Nervaktivität werden nicht nur am Tiermodell, sondern mit der Methode der Mikroneurographie auch am Probanden oder Patienten durchgeführt (T. Ditting, M. Schlaich, 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 (M. Schneider, C. Ott, R. Schmieder). Andere klinische Studien an Patienten befassen sich mit der Regulation der Endothelfunktion, insbesondere durch Lipide und Hormone (C. Ott, R. Schmieder). Sowohl die Mechanismen der Hypertrophie des linken Herzventrikels bei Hypertonie, als auch deren Beeinflussbarkeit durch antihypertensive Therapie, werden an Patienten untersucht (A. Klingbeil, B. Schmidt, R. Schmieder). In Kooperation mit der Universtätsaugenklinik (J. Harazny, G. Michelson) wurde die kapillare Perfusion, die Endothelfunktion der retinalen Gefäße und die strukturellen Veränderungen bei Hypertonikern gemessen. 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 (M. Schlaich, K. Hilgers, 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. Eine von Prof. Schmieder koordinierte klinische Forschungsgruppe „Endorganschäden bei arterieller Hypertonie" (KFO 106) wurde nach positiver Begutachtung bis 2008 verlängert und verfügt für ihre Untersuchungen über eine klinische Forschungsstation, die an der Medizinischen Klinik 4 eingerichtet wurde.

3. Pathogenesis of arterial hypertension and hypertensive endorgan damage

A further important research area at the Department of Internal Medicine IV relates to studies of arterial hypertension. A specific focus in this area is the target organ damage induced by hypertension in kidneys, heart, eye and vasculature. In addition, the aetiology and pathogenesis of arterial hypertension are being investigated, as well as therapeutic interventions to lower blood pressure. This 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. Some experimental projects deal with the role of local renin-angiotensin systems in cardiovascular tissues (K. Hilgers, R. Schmieder). Other projects focus on sodium homeostasis and test the hypothesis that stores of non-osmotically active sodium exist in the body, and that their capacity has an important impact on blood pressure regulation under different pathophysiological conditions (J. Titze, K. Hilgers). Additional experimental projects deal with the role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the role of inflammatory mechanisms and cell-matrix interactions in the development of kidney injury associated with hypertension and diabetes mellitus (K. Hilgers, 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 (T. Ditting, M. Schlaich, R. Veelken) to investigate the role of sympathetic outflow. In patients, sympathetic outflow to the kidney and endothelial function of the renal vasculature are estimated indirectly by measuring the effect on renal perfusion and sodium excretion (M. Schneider, C. Ott, R. Schmieder). Further clinical studies in patients address the regulation of endothelial function by lipids and hormones (C. Ott, R. Schmieder), and the pathogenesis and treatment of left ventricular hypertrophy (A. Klingbeil, B. Schmidt, R. Schmieder). In cooperation with the Department of Opthalmology (J. Harazny, G. Michelson) capillary perfusion, endothelial function in retinal vessels and structural changes of the vasculature are being analysed. Additional experimental as well as clinical studies focus 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 (C. Ott, K. Hilgers, 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. A clinical research group "Target organ damage in arterial hypertension" (KFO 106), co-ordinated by Prof. Schmieder underwent successful re-evaluation and was prolonged until 2008. A clinical research unit research has been established for these projects at the Department of Internal Medicine IV.

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Fleischmann EH, John S, Delles C, Schneider MP, Schmidt BM, Schmieder RE (2004) The effect of statins on angiotensin II-induced hemodynamic changes in young, mildly hypercholesterolemic men. Am J Hypertens 17: 1120-6

Fleischmann EH, Friedrich A, Danzer E, Gallert K, Walter H, Schmieder RE (2004) Intensive training of patients with hypertension is effective in modifying lifestyle risk factors. J Hum Hypertens 18: 127-31

Fromm MF, Schmidt BM, Pahl A, Jacobi J, Schmieder RE (2005) CYP3A5 genotype is associated with elevated blood pressure. Pharmacogenet Genomics 15: 737-41

Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP (2005) Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 111: 1012-8

Schneider M, Delles C, Schmidt BM, Oehmer Sm Schwarz TK, Schmieder RE, John S (2005) Superoxide scavenging effects of N-acetylcysteine and vitamin C in subjects with essential hypertension. Am J Hypertens 18: 1111-7

Stumpf C, John S, Jukic J, Yilmaz A, Raaz D, Schmieder RE, Daniel WG, Garlichs C (2005) Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. J Hyperten. 23: 995-1000

Titze J, Bauer K, Schafflhuber M, Dietsch P, Lang R, Schwind KH, Luft FC, Eckardt KU, Hilgers KF (2005) Internal sodium balance in DOCA-salt rats: a body composition study. Am J Physiol Renal Physiol 289: F793-802

Veelken R, Hilgers KF, Porst M, Krause H, Hartner A, Schmieder RE (2005) Effects of Sympathetic Nerves and Angiotensin II on Renal Sodium and Water Handling in Rats with Common Bile Duct Ligature. Am J Physiol Renal Physiol 288: F1267-75

Linz P, Amann K, Freisinger W, Ditting T, Hilgers KF, Veelken R (2006) Sensory neurons with afferents from hind limbs: enhanced sensitivity in secondary hypertension. Hypertension 47: 527-31.

Titze J, Luft FC, Bauer K, Dietsch P, Lang R, Veelken R, Wagner H, Eckardt KU, Hilgers KF (2006) Extrarenal Na+ balance, volume, and blood pressure homeostasis in intact and ovariectomized deoxycorticosterone-acetate salt rats. Hypertension 47: 1101-7

4. Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen

In der Med. Klinik 4 werden in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Urologie, Chirurgie und anderen Abteilungen pro Jahr etwa 80 – 100 Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt, einschließlich Lebendnierentransplantationen. Übergeordnetes Ziel des Forschungsprogramms auf diesem Gebiet ist die Optimierung des Transplantationserfolges unter besonderer Berücksichtigung der häufig nicht optimalen Ausgangsfunktion von Spenderorganen. Die Klinik hat dazu an zahlreichen multizentrischen Studien zur Testung neuer immunsuppressiver Medikamente und Medikamentenkombinationen teilgenommen (FTY 720, Sirolimus, Everolimus, Mucophenolat-Mofetil, retardierte Form von Takrolimus) (B. Nonnast-Daniel, C. Hugo). Weitere Projekte betreffen die Erforschung des Interaktionsverhaltens neuerer CSE-Hemmer mit den Immunsuppressiva Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus (M. Goppelt-Strübe, B. Nonnast-Daniel, C. Hugo) und pharmakogenetische Untersuchungen zur Expression von arzneimittelmetabolisierenden Enymen (CYP 3A4, CYP 3A5) und Transportproteinen (P-Glycoprotein) sowie zum Einfluss von CYP 3A5 und MDR1 Polymorphismen auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus (B. Nonnast-Daniel, M. Fromm, A. Pahl). Ein weiterer Aspekt dieses Forschungsbereichs liegt in der besseren Charakterisierung der Spenderorganfunktion. In Kooperation mit der Deutschen Stiftung Organtransplantation werden zur Transplantation verwendeten Spenderorgane in Bayern systematisch untersucht, um Parameter zu identifizieren, die eine Vorhersage über den Verlauf der Nierentransplantation erlauben und so bei der Entscheidung zur Organverwendung helfen können (M. Opgenoorth, C. Hugo). Während der ersten Monate nach Nierentransplantation werden Markerproteine in Blut und Urin gesucht, die eine Abstoßungsreaktion frühzeitig anzeigen können (M. Opgenoorth, C. Hugo). Eine weitere prospektive Untersuchung beschäftigt sich mit dem Einfluss der Nierentransplantation auf den Verlauf von Gefäßverkalkungen (B. Nonnast-Daniel, S. Achenbach, C. Garlichs, K. Amann). Parallel zu dem klinischen Forschungsprogramm werden tierexperimentelle Untersuchungen am Rattenmodell durchgeführt, um neue Ansätze einer Verbesserung der Organfunktion zu testen (C. Hugo, W. Bernhardt).

4. Acute and chronic renal allograft failure

In cooperation with the Departments of Urology and Surgery the Department of Internal Med. 4 performs approximately 80-100 kidney- and combined kidney-pancreas-transplantations per year, including living kidney donor transplantations. The research program in this field aims at optimizing longterm graft function, with a particular emphasis on grafts from marginal donors. To this end, the clinic has participated in several multicenter trials evaluating novel immunosuppressive drugs or their combinations (FTY 720, Sirolimus, Everolimus, Mucophenolat-Mofetil, retarded form of tacrolimus) (B. Nonnast-Daniel, C. Hugo). Additional projects deal with the interaction between CSE-inhibitors and immunosuppressive agents like Cyclosporin A, Tacrolimus and Sirolismus (C. Hugo, M. Goppelt-Strübe, B. Nonnast-Daniel). Pharmacogenetic studies are performed to study the expression the metabolizing enzymes (CYP 3A4, CYP 3A5) and P-Glycoprotein and the impact of CYP 3A5 and MDR1 polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus (B. Nonnast-Daniel, M. Fromm, A. Pahl). An additional aim of this research area is to improve the characterisation of donor kidneys. In cooperation with the Deutsche Stiftung Organtransplantation donar kidneys of brain dead kidney donors in Bavaria are systematically investigated to identify parameters, which allow to predict the subsequent success of organ transplantation and will thus be helpful for future decision making about donor acceptance (M. Opgenoorth, C. Hugo). In addition, during the first months after transplantation marker proteins are searched for in serum and urine, which indicate rejection episodes at an early stage (M. Opgenoorth, C. Hugo). A further prospective trial deals with the influence of kidney transplantation on the course of vascular calcifications (B. Nonnast-Daniel, S. Achenbach, C. Garlichs, K. Amann).
In parallel to the clinical trials experimental studies are performed in a rat transplant model in order to identify novel strategies for the improvement of organ function (C. Hugo, W. Bernhardt).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Barlage S, Hauser IA, Elbracht R, Abletshauser C, Schmieder RE, Weidinger G, Lackner KJ, Rothe G, Schmitz G (2005) Monitoring of peripheral blood cytotoxic T-cells under fluvastatin treatment in renal transplant recipients. J Biol Regul Homeost Agents 19: 159-68

Daniel C, Renders L, Amann K, Schulze-Lohoff E, Hauser IA, Hugo C. (2005) Mechanisms of everolimus-induced glomerulosclerosis after glomerular injury in the rat Am J Transplant 5: 2849-61

Melk A, Schmidt BM, Vongwiwatana A, Rayner DC, Halloran PF (2005) Increased Expression of Senescence-Associated Cell Cycle Inhibitor p16 in Deteriorating Renal Transplants and Diseased Native Kidney. Am J Transplant 5: 1375-82

Vincenti F, Tuncer M, Castagneto M, Klinger M, Friman S, Scheuermann EH, Wiecek A, Russ GR, Martinek A, Nonnast-Daniel B (2005) Prospective, multicenter, randomized trial to compare incidence of new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism in patients receiving cyclosporine microemulsion versus tacrolimus after de novo kidney transplantation. Transplant Proc 37: 1001-4

Rosenberger C, Pratschke J, Rudolph B, Heyman SN, Schindler R, Babel N, Eckardt KU, Frei U, Rosen S, Reinke P (2006) Immunohistochemical Detection of Hypoxia-Inducible Factor-1 · in Human Renal Allograft Biopsies. J Am Soc Nephrol 18:343-51

5. Systemische Auswirkungen von Nierenerkrankungen und Nierenersatztherapie

Nach neueren epidemiologischen Erkenntnissen leiden knapp 10% der Bevölkerung an einer chronischen Nierenerkrankung, gemessen an einer Einschränkung der Nierenfunktion und/oder einer vermehrten Eiweißausscheidung im Urin. Damit ist einerseits das Risiko eines progredienten Funktionsverlustes bis hin zum Nierenversagen, andererseits ein erheblich gesteigertes kardiovaskuläres Risiko verbunden. Forschungsprojekte der Med. Klinik 4 beschäftigen sich in diesem Zusammenhang mit epidemiologischen Fragestellungen (E. Fleischmann), Aspekten der Versorgungsforschung (Institut für Päventive Medizin; R. Schmieder, R. Veelken, H. Walter), den Ursachen des erhöhten

kardiovaskulären Risikos und der Optimierung der Nierenersatztherapie. Zum Teil in enger Kooperation mit der Med. Klinik 2 werden Atherogenesemechanismen und speziell die spezifischen Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Progression und die Charakteristik von Gefäßveränderungen untersucht (M. Goppelt-Strübe, K. Hilgers). Dazu gehören bespielsweise experimentelle Untersuchungen zur pathogenetischen Rolle von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und zu einer verminderten Gefäßneubildung bei Niereninsuffizienz (J. Jacobi, K. Hilgers). Zu den systemischen Auswirkungen von Nierenerkrankungen gehören typischerweise eine Anämie und Störungen des Kalzium- Phosphathaushaltes, die beide auch kardiovaskuläre Risikofaktoren sind. Hierbei nimmt die Klinik in Kooperation mit regionalen Dialysezentren an zahlreichen Multizenterstudien zur Therapieoptimierung teil (M. Leidig, T. Lindner, E. Fleischmann, K. Hilgers, K.-U. Eckardt). Eine seltene Komplikation der Anämietherapie mit rekombinantem Erythropoietin, das zur Behandlung der renalen Anämie eingesetzt wird, besteht in der Ausbildung einer sogenannten „Pure red cell aplasia". Hierzu wurden epidemiologische Untersuchungen durchgeführt und erstmals eine oligozentrische Therapiestudie mit einem neuen, nicht mit den Antikörpern kreuzreagierenden EPO-Mimetikum (C. Koch, K.-U. Eckardt). Weitere klinische Untersuchungen beschäftigen sich mit dem akuten Nierenversagen, insbesondere im Kontext mit Sepsis und Multioganversagen. Das an der Med. Klinik 4 in Erlangen und Nürnberg angesiedelte Nordbayerische SepNet Regionalzentren beteiligte sich an einer bundesweiten prospektiven, multizentrische Querschnitt-Beobachtungsstudie, in der aktuelle Daten zur Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks und der derzeitigen Versorgungsstruktur und Kostenrelevanz auf Intensivstationen in Deutschland gewonnen wurden, ebenso wie an Therapiestudien (S. John, M. Forster, K.-U. Eckardt).

5. Systemic Consequences of kidney disease and renal replacement therapy

Novel epidemiological evidence indicates that almost 10% of the population suffer from chronic kidney disease, as reflected by a reduction in kidney function and / or an increased excretion of protein in the urine. Kidney disease is associated with both, a risk for progressive loss of renal function and finally renal failure, as well as a marked increase in cardiovascular risk. Research projects of the Medical Clinic 4 in this context deal with epidemiological questions (E. Fleischmann), aspects of public health care (Institute of Preventive Medicine; R. Schmieder, R. Veelken, H. Walter), the causes of an increased cardiovascular risk and the optimisation of renal replacement therapy. In part in close collaboration with the Medical Clinic 2 and the Institute of Pathology mechanisms of atherogenesis are investigated and the specific consequences of impaired renal function on progression and characteristics of vascular pathology (M. Goppelt-Strübe, K. Hilgers). This includes e.g. experimental studies of the pathogenetic role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and of impaired angiogenesis in kidney disease (J. Jacobi, K. Hilgers). The characteristic systemic consequences of chronic kidney disease include also anemia and disturbances in bone and mineral metabolism, which have both been identified as cardiovascular risk factors. In this area the clinic participates in several multicenter trials aiming at optimising the therapy of these complications (M. Leidig, T. Lindner, E. Fleischmann, K. Hilgers, K.-U. Eckardt). A rare complication of anemia therapy with recombinant human erythropoietin (EPO) is the development of neutralizing anti-EPO antibodies leading to pure red cell aplasia. Epidemiologic studies on this topic have been performed and a first treatment trial was initiated with a novel EPO-mimetic, that does not cross-react with the antibodies (C. Koch, K.-U. Eckardt). Additional clinical research deals with acute kidney injury, in particular in the context of sepsis and multiorgan failure. The North Bavarain SepNet regional centre, installed at the Medical Clinic 4 in Erlangen and Nuremberg has participated in a prospective, multicentre cross-sectional observational study, aiming to assess the prevalence of severe sepsis and septic shock and the current treatment structures and cost implications at German intensive care units and has also participated in treatment trials (S. John, M. Forster, K.-U. Eckardt).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Frank H, Heusser K, Höffken B, Huber P, Schmieder RE, Schobel HP (2004) Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. Kidney Int 66: 832-40

Muehlich S, Schneider N, Hinkmann F, Garlichs CD, Goppelt-Struebe M (2004) Induction of connective tissue growth factor (CTGF) in human endothelial cells by lysophosphatidic acid, sphingosine-1-phosphate, and platelets. Atherosclerosis 175: 261-8

Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Krüger A, Eckardt KU, Macdougall IC (2004) Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. Lancet 363: 1768-71

Cicha I, Yilmaz A, Klein M, Raithel D, Brigstock DR, Daniel WG, Goppelt-Struebe M, Garlichs CD (2005) Connective tissue growth factor is overexpressed in complicated atherosclerotic plaques and induces mononuclear cell chemotaxis in vitro.Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 1008-13

Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, Backs W, Jamar R, Vosskuhler A (2005) Long-Term Efficacy and Tolerability of Lanthanum Carbonate: Results from a 3-Year Study. Nephron Clin Pract: 102: c61-c71

Jacobi J, Sydow K, von Degenfeld G, Zhang Y, Dayoub H, Wang B, Patterson AJ, Kimoto M, Blau HM, Cooke JP (2005) Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase reduces tissue asymmetric dimethylarginine levels and enhances angiogenesis. Circulation 111: 1431-8

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 67: 2089-100

Jacobi J, Porst M, Cordasic N, Namer B, Schmieder RE, Eckardt KU, Hilgers KF (2006) Subtotal nephrectomy impairs ischemia-induced angiogenesis and hindlimb reperfusion in rats. Kidney Int 69: 2013-21

Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A (2006) Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 355: 2071-84

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 1.822.098 € 2005: 1.687.873 € 2006: 1.802.298 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 311.882 € 2005: 341.382 € 2006: 511.827 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

PD Dr. Bernhard Schmidt: Schnelle, nichtgenomische Effekte von Aldosteron und Triiodthyronin auf das kardiovaskuläre System. Antrittsvorlesung: 20.07.2004

PD Dr. Markus Schlaich: Bedeutung von Sympathikusaktivität und Angiotensin II für die Entwicklung der essentiellen Hypertonie und deren Folgeschäden. Antrittsvorlesung: 28.10.2005

PD Dr. Jens Titze: Osmotisch inaktiver Na^+-Stoffwechsel, Antrittsvorlesung am 12.01.2006

PD Dr. Carsten Willam: Der Hypoxia Inducible Factor (HIF) als möglicher therapeutischer Ansatz für die Induktion der Angiogenese, Antrittsvorlesung: 18.01.2007

Dissertationen / Doctorate theses

Eberlein, Michael Dr. med.: Regulation von CTGF durch Statine. (2005)

Iwanciw, Dominika Dr. med.: Induktion von Connective Tissue Growth Factor durch Angiotensin II. (2005)

Kelm, Jeanette Dr. med.: Endothelfunktion im retinalen Stromgebiet bei der arteriellen Hypertonie. (2005)

Mühlich, Susanne Dr. rer. nat.: Regulation der CTGF Expression durch Veränderungen des Aktinzytoskeletts. (2005)

Ott, Christian Dr. med.: Einfluss von Veränderungen des Zytoskeletts auf die CTGF Expression. (2005)

Özcan, Zehan Dr. med.: Einfluss von Integrin alpha 8 auf die Zytoskelettorganisation (2005)

Segitz, Verena Dr. med.: Induktion von CTGF durch Aldosteron in Mesangiumzellen der Ratte. (2005)

Kueri, Nadja Dr. med.: Nierenvolumen und Nierenfunktion bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (2006)

Stix, Jana Dr. med.: Nachweis der EMT in HKC-8 Zellen und primären proximalen Tubuluszellen. (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. Paula Clancy, Gebietsbezeichnung Internistin (2004)

Dr. Tom Lindner, Gebietsbezeichnung Internist (2004)

Dr. Esther Preuss, Gebietsbezeichnung Internistin (2004)

Dr. Holger Stein, Gebietsbezeichnung Internist (2004)

PD Jens Marc Titze, Gebietsbezeichnung Internist (2004)

Dr. Michael Wiesener, Gebietsbezeichnung Internist (2004)

Dr. Carsten Willam, Gebietsbezeichnung Internist (2004)

Dr. Arnd-Oliver Zapf, Gebietsbezeichnung Internist (2004)

Dr. Thomas Bochannek, Gebietsbezeichnung Internist (2005)

Dr. Brigitte Böhm, Gebietsbezeichnung Internistin (2005)

Dr. Bernd Hohenstein, Gebietsbezeichnung Internist (2005)

Dr. Johannes Jacobi, Gebietsbezeichnung Internist (2005)

Dr. Anke Kulschewski, Gebietsbezeichnung Internistin (2005)

Dr. Markus Schlaich, Gebietsbezeichnung Internist (2005)

Dr. Raoul Zeltner, Gebietsbezeichnung Internist (2005)

Dr. Tilmann Ditting, Schwerpunktsbezeichnung Nephrologie (2005)

Dr. Thomas Grüneberg, Schwerpunktsbezeichnung Nephrologie (2005)

Dr. Tom Lindner, Schwerpunktsbezeichnung Nephrologie (2005)

Dr. Günter Sandner, Schwerpunktsbezeichnung Nephrologie (2005)

PD Bernhard Schmidt, Schwerpunktsbezeichnung Nephrologie (2005)

Dr. Holger Krause, Gebietsbezeichnung Internist (2006)

Dr. Thomas Schrauzer, Gebietsbezeichnung Internist (2006)

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

Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt
Member of the forefront committee, International Society of Nephrology
Council Member, Member of the Scientific Advisory Board, European Dialysis and Transplant Association, / European Renal Association
Executive committee member, KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Co-chair – Workgroup for the development of clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease, National Kidney Foundation (USA)
American Society of Nephrology
Acute Kidney Injury Network
Mitglied des Vorstands, Gesellschaft für Nephrologie
Leiter des Norbayerischen Regionalzentrums des vom BMBF geförderten Kompetenz-Netzwerkes „SepNet";
Mitglied der Arbeitsgruppe zur Erstellung der Roadmap für die Gesundheitsforschung des BMBF
Leiter der Regionalkonferenz Nordbayern und Mitglied des Ärztlichen Beirats des Kuratorium für Heimdialyse und Transplantation e.V.;
Steering committee member, u.a. CREATE, TREAT
Editorial Board, Journal of the American Society of Nephrology
Editorial Board, Nephrology, Dialysis and Transplantation (Section Editor)
Editorial Board, Clinical Nephrology

Prof. Dr. med. Roland E. Schmieder
Mitglied des Vorstands, Deutsche Hypertoniegesellschaft
Fellow of the American College of Cardiology
Fellow of the American College of Physicians
Council member, European Society of Hypertension
Steering committee member, u.a. VALUE, AURORA, ONTARGET, SECRET, TRENDY, PIXEL, PHARAO
Editorial Board, American Journal of Hypertension
Editorial Board, Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Editorial Board, Cardiology in the Elderly
Editorial Board, Journal of Nephrology
Editorial Board, Kidney Blood Pressure Research
Editorial Board, Blood Pressure
Editorial Board, Clinical Nephrology

Prof. Dr. med. Karl Hilgers
Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes (Sektion Diagnostik)
Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Editorial Board, Journal of Hypertension
Editorial Board, Journal of the American Society of Nephrology

Prof. Dr. med. Roland Veelken
American Society of Physiology

PD Dr. med. Helmut Walter
Mitglied der Sektion „Diabetes und Niere" der Deutschen Diabetes Gesellschaft
Mitglied der Leitlinien-Kommission „Diabetes und Niere" der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe
Editorial Advisory Panel, Biochemical Journal

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Kai-Uwe Eckardt: International Medal der National Kidney Foundation (USA), 2005

Prof. Roland E. Schmieder: Franz-Gross-Preis der Deutschen Hypertoniegesellschaft, 2005

PD Dr. Markus P. Schlaich: Dr. Adalbert-Buding-Förderpreis für die Hochdruckforschung, 2005

PD Dr. Jens Titze: New Investigator Award, Council for High Blood Pressure Research, Washington, USA, 2005

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

„Schädigung und Reparatur an Niere und Gefäßsystem" - Wissenschaftliche Tagung des SFB 423 und des Deutschen Instituts für Bluthochdruckforschung, Pommersfelden 24. / 25. September 2004

„Sepsis und Multiorganversagen - wissenschaftliche Erkenntnisse und intensivmedizinische Praxis" - Symposium, Nürnberg, 05. März 2005

„Nieren-und Membranphysiologie" - Mini-Symposium des SFB 423 und des Instituts für Zelluläre und Molekulare Physiologie, Erlangen, 18. Juli 2005

„Endorganschäden bei arterieller Hypertonie" - Symposium während des Kongresses der Deutschen Hochdruckliga, Berlin, 24.11.2005

„CKD in Sri Lanka" - Mini-Symposium des SFB 423 in Kooperation mit der University of Peradeniya/Teaching Hospital Kandy (Sri Lanka), Erlangen 10. / 11. Februar 2006

„Zukunftsperspektiven der Nierentransplantation" - Symposium, Erlangen, 13. Mai 2006

„Inflammation und hypertensive Endorganschädigungen" - Symposium während des Kongresses der Deutschen Hochdruckliga, München, 24. November 2006

„Modelle der Nierenschädigung in der Maus" - Gemeinsames Symposium des SFB 423 und SFB 699, Erlangen, 30. November 2006

Lehrerseminar „Organtransplantation" - Seminarveranstaltung für Gymnasial- und Realschullehrer aus Bayern, Erlangen, 09.03.2005, 10.09.2005 und 23.03.2006

„Molecular targets in renal disease" - Internationales SFB 423 Symposium, Bamberg, 27. bis 29. Oktober 2006

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

„Aktuelle Aspekte der Klinischen Nephrologie", Erlangen, 08. Mai 2004

„Endorganschäden bei arterieller Hypertonie", Erlangen, 17. März 2005

„Der Gefäßzugang für die Hämodialyse – eine interdisziplinäre Herausforderung", Nürnberg, 01. April 2006

Kolloquien des SFB 423 der DFG, „Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen", Erlangen (23.-24. April 2004; 22.-23. Juli 2004, 7. Dezember 2005, 29. Mai 2006, 13. Dezember 2006.

„Nierentransplantation" Patientenseminare am 22.Oktober 2005 und 02. Dezember 2006

Transplantationskonferenzen, Nürnberg 29.09.2004, 21.04.2005, 27.10.2005, 16.03.2006, 26.10.2006.

Nuklearmedizinische Klinik

Department of Nuclear Medicine

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33411
Fax.: ++49 (0)9131 / 85-39262
http://www.nuklearmedizin.uk-erlangen.de
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.med.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kuwert, Torsten *(Vorstand der Klinik / Head of the Clinic)*	Prof. Dr. med.	torsten.kuwert@nuklear.med.uni-erlangen.de	- 33411

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Bildgebung
- Korrelative Bildgebung
- Kliniknahe Forschung für nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie

Research Focus

- Molecular Imaging
- Correlative Imaging
- General Nuclear Medicine

1. Molekulare Bildgebung

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. Für Verfahren der stoffwechselorientierten Bildgebung hat sich seit einigen Jahren der Begriff der molekularen Bildgebung eingebürgert. 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 die Montage eines Synthesemoduls für nukleophile Fluorierungen ergänzt. Dieses Modul ist 2004 fertig gestellt worden und wird unter GMP-Bedingungen in den Räumen der PET Net GmbH (Erlangen-Tennenlohe; Geschäftsführer Prof. Dr. rer.nat. W. Kalender) betrieben. Dort werden neue F-18-markierte, für die Positronenemissionstomographie (PET) geeignete Tracer wie F-18-Fluorethyltyrosin synthetisiert, wodurch das Fehlen eines universitätseigenen Zyklotrons zumindest zum Teil ausgeglichen wird. Eine weitere apparatetechnische Abrundung erfuhr das Labor durch die Akquisition des Tier-PET Inveon der Firma Siemens Medical Solutions im Dezember 2006. Ein Forschungsschwerpunkt im Labor für Molekulare Bildgebung ist die Untersuchung der Anreicherungsmechanismen tumoraffiner Radiopharmaka im Gewebe. So wurden in einer Reihe von Studien die Regulation und Signaltransduktion der Aufnahme von F-18-Deoxyglukose (FDG) und F-18-Fluorethyltyrosin in Schilddrüsenzellen, Endothelzellen und Makrophagen untersucht und damit Erkenntnisse gewonnen, die für die Durchführung und Interpretation von PET-Untersuchungen wichtig sind. Eine der wichtigsten Voraussetzungen für Molekulare Bildgebung ist die Existenz von Radiopharmaka, die mit denen die als Zielstrukturen der Bildgebung identifizierten Funktionsproteinen interagieren. Entsprechend ist die Entwicklung neuer Tracer der zweite Forschungsschwerpunkt des Labors für Molekulare Bildgebung der Nuklearmedizinischen Klinik: In einer Kooperation mit Herrn Prof. Dr. rer.nat. Gmeiner vom Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg wurden erste, für den D3- und D4-Subtyp des Dopaminrezeptors spezifische, Radioliganden entwickelt. Für die invivo Darstellung dieser, in die Pathogenese einer Reihe psychiatrischer Erkrankungen involvierten Rezeptorsubtypen, existieren bisher noch keine geeigneten Radiopharmaka, so dass mit diesem Vorhaben methodisches Neuland betreten wird. Das Projekt erfuhr im Berichtszeitraum Förderung durch den ELAN-Fonds (Az 04.12.09.1), die DFG (Az PR 677/2-1) und GE Healthcare. Weiterhin wurden radiochemische Verfahren entwickelt, Peptide mit F-18-Fluor zu markieren und auf die Entwicklung von Angiogenesemarkern angewandt. Diese Arbeiten wurden durch den ELAN-Fonds (Az 06.01.04.1), das DFG-Graduiertenkolleg 750 und durch ein Stipendium zur Frauenförderung aus dem Hochschul- und Wissenschaftsprogramm (HWP) an der Universität Erlangen-Nürnberg im Berichtszeitraum unterstützt.

1. 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 as an also clinically useful tool of Molecular Imaging 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 2005, a remote-controlled preparation device for nucleophilic fluorination reactions has been built as a complement to this laboratory. This radiosynthesis module is located within the clean area of grade B under GMP-conditions at PET Net GmbH (Erlangen-Tennenlohe; managing director: Prof. Dr. rer. nat. W. Kalender). It is used to synthezise new F-18-labelled radiopharmaceuticals such as F-18-fluoroethyltyrosine employed for patient studies with positron emission tomography (PET) and thus helps to overcome the lack of a university-owned cyclotron. In December 2006, a µPET was in addition acquired for this research laboratory. One main research area of the Laboratory of Molecular Imaging is the investigation of the metabolism and uptake of radiopharmaceuticals in cell cultures. Studies published between 2004 and 2006 have further elucidated the regulation of the accumulation of F-18-deoxyglucose and radiolabelled amino acids within endothelia, inflammatory cells, and thyrocytes. The evidence thus gathered is relevant to the interpretation of clinical PET. The development of new radiopharmaceuticals is the second research focus of the Laboratory of Molecular Imaging: In cooperation with Prof. Gmeiner from the Chair of Pharmaceutical Chemistry of the University of Erlangen-Nürnberg radioligands for the D3- and D4-subtype of the dopamine receptor have been synthesized

and validated in vitro. As yet, radiopharmaceuticals suited to study these receptor subtypes supposed to be implicated into the pathogenesis of several neuropsychiatric disorders are lacking so that this project may be considered to be truly innovative. Between 2004 and 2006, this project was supported by the ELAN-Fonds (Az 04.12.09.1), the DFG (Az PR 677/2-1), and GE Healthcare. The development of new radiotracers for the imaging of angiogenesis and peptides was further expeded. In a first step a method for F-18-glycosylation reactions of RGD peptides starting from tetraacetylated FDG was elaborated. Between 2004 and 2006, this research was supported by the DFG as part of graduate college 750 (GRK 750), the ELAN-Fonds (Az 06.01.04.1) and a scholarship for promoting women in science granted by the University of Erlangen-Nürnberg.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. rer.nat. R. Haubner, Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

P.L. Jager, MD, PhD, Department of Nuclear Medicine and PET Center, University Hospital Groningen, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Deichen JTh, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T, Kuwert T (2004) Influence of TSH on uptake of [^{18}F]fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31: 507-512

Hocke C, Prante O, Löber S, Gmeiner P, Kuwert T (2004) Synthesis and radioiodination of selective ligands for the dopamine D3 receptor subtype. Bioorg Med Chem Letters 14/15: 3963-3966

Maschauer S, Prante O, Hoffmann M, Deichen JTh, Kuwert T (2004) Characterization of ^{18}F-FDG uptake in human endothelial cells in vitro. J Nucl Med 45: 455-460

Prante O, Deichen JTh, Hocke C, Kuwert T (2004) Characterization of uptake of 3-[^{131}I]iodo-α-methyl-L-tyrosine in human monocyte-macrophages. Nucl Med Biol 31: 365 – 372

Hocke C, Prante O, Löber S, Hübner H, Gmeiner P, Kuwert T (2005) Synthesis and evaluation of ^{18}F-labeled dopamine D3 receptor ligands as potential PET imaging agents. Bioorg Med Chem Letters 15: 4819-4823

Maschauer S, Pitschetsrieder M, Kuwert T, Prante O (2005) Utility of 1,3,4,5,6-tetra-O-acetyl-2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-glucopyranoside for no-carrier-added ^{18}F-glycosylation of amino acids. J Lab Comp Radiopharm 48: 701-719

Bläser D, Maschauer S, Kuwert T, Prante O (2006) In-vitro studies on the signal transduction of thyroidal uptake of ^{18}F-deoxyglucose and radioiodine. J Nucl Med 47: 1382-1388

Maschauer S, Kuwert T, Prante O (2006) ^{18}F-Glycosylation using Koenigs-Knorr conditions: a comparative study. J Lab Comp Radiopharm 49: 101-108

Prante O, Hocke C, Löber S, Hübner H, Gmeiner P, Kuwert T (2006) Tissue distribution of radioiodinated FAUC 113: Assessment of a pyrazolo[1,5α]pyridine based D4 radioligand candidate. Nuklearmedizin 45: 41-48

Tietze R, Hocke C, Löber S, Hübner H, Kuwert T, Gmeiner P, Prante O (2006) Radiosynthesis and biological evaluation of ^{18}F-labeled derivatives of 5-cyano-indole as subtype-selective radioligands for the dopamine D4 receptor. J Lab Comp Radiopharm 49: 55-70

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. Neben der durch die inzwischen weitestgehend erreichte Datenkompatibilität allgemein vorhandenen Möglichkeit, Bilddatensätze verschiedener Modalitäten auf einem Auswertecomputer darzustellen, werden zunehmend auch Verfahren der Bildregistrierung entwickelt. Das Ziel dieser Methoden ist die punktgenaue Überlagerung von Bildern verschiedener Modalitäten, das hiermit befasste Forschungsgebiet wird als korrelative Bildgebung bezeichnet. Bilddatenregistrierung kann software- oder hardwarebasiert sein. Im ersten Fall wird Computersoftware zur Fusion unabhängig voneinander akquirierter Bilddatensätze verwendet, im zweiten Fall bedient man sich so genannter Hybridkameras, die Detektoreinheiten verschiedener Modalitäten in einem Gerät vorhalten und die Akquisition von Bilddatensätzen in einem Untersuchungsgang ermöglichen. Bisher ist die mit Hybridkameras erzielbare Fusion anatomisch genauer als diejenige, die mit softwarebasierten Methoden erreichbar ist, da Unterschiede der Patientenpositionierung zwischen den Bildatensätzen für die hardwarebasierte Fusion geringer sind. Im Berichtszeitraum wurden in der Nuklearmedizinischen Klinik sowohl Verfahren der softwarebasierten als auch der hardwarebasierten Registrierung evaluiert und weiterentwickelt. Eine wichtige Voraussetzung hierfür war die enge Kooperation zwischen der Nuklearmedizinischen Klinik, dem von Prof. Dr. med. W. Bautz geleiteten Radiologischen Institut und dem von Prof. Dr.-Ing. J. Hornegger geführten Lehrstuhl für Mustererkennung. Gemeinsam wurde in einer Reihe von Studien die Fusionsgenauigkeit verschiedener kommerziell erhältlicher, aber auch selbst entwickelter Software und ihre klinische Wertigkeit evaluiert. Der Forschungsschwerpunkt erfuhr eine deutliche Verstärkung durch die europaweite Erstinstallation eines neuartigen Kameratyps, einer SPECT/ Spiral-CT-Hybridkamera, die im Rahmen einer Forschungskooperation mit der Firma Siemens Medical Solutions im Frühjahr 2005 erfolgte. Seit November 2006 kann dieser Forschungsschwerpunkt auch auf eine PET/CT-Hybridkamera der neuesten Bauart (Biograph 64) zugreifen, der in dem von der Firma Siemens Medical Solutions am Universitätsklinikum eingerichteten Imaging Sciences Institute (ISI) installiert wurde. Dieser Forschungsschwerpunkt erfuhr im Berichtszeitraum Förderung durch die Firma Siemens Medical Solutions und den ELAN-Fonds.

2. 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. Ideally, image datasets from two different modalities are registered to one common coordinate system to allow for true correlative imaging. 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 the registration of independently acquired images have been much facilitated. Between 2004 and 2006, both aspects of correlative imaging have been investigated in the Clinic of Nuclear Medicine. An important prerequisite to this work was the close cooperation with the Chair of Pattern Recognition of the Technical Faculty, headed by Prof. Dr.-Ing. J. Hornegger, and the Institute of Radiology directed by Prof. Dr. med. W. Bautz. In this framework, several methods for registering image datasets have been developed and validated using clinical datasets. Research in that field has been significantly stimulated by the Europe-wide first installation of a SPECT/ spiral-CT camera as a loan from Siemens Medical Solutions. At the end of 2006, a PET/CT system equipped with a 64-row multislice CT is in addition being operated by the Clinic of Nuclar Medicine and the Institute of Radiology within the Imaging Sciences Institute (ISI) which is a joint venture by Siemens Medical Solutions and the University Clinic.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr A.H. Vija, Siemens Medical Solutions, Molecular Imaging, SPECT Research, Hoffman Estates, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Herzog H, Tellmann L, Hocke C, Pietrzyk U, Casey ME, Kuwert T (2004) NEMA NU2-2001 guided performance evaluation of four Siemens ECAT PET-scanners. IEEE Trans Nucl Sci 51: 2662-2669

Nömayr A, Römer W, Hothorn T, Pfahlberg A, Hornegger J, Bautz W, Kuwert T (2005) Anatomical accuracy of lesion localization by retrospective interactive rigid image registration between F-18-FDG-PET and X-ray CT. Nuklearmedizin 44: 149-155

Römer W, Fiedler E, Pavel M, Pfahlberg A, Hothorn T, Herzog H, Bautz W, Kuwert T (2005) Attenuation correction of SPECT images based on separately performed CT: Effect on the measurement of regional uptake values. Nuklearmedizin 44: 20-28

Nömayr A, Römer W, Strobel D, Bautz W, Kuwert T (2006) Anatomical accuracy of hybrid SPECT/ spiral-CT in the lower spine. Nucl Med Commun 27: 521-528

Römer W, Nömayr A, Greess H, Fiedler E, Platsch G, Schuler-Thurner B, Pfahlberg A, Hothorn T, Schuler G, Hornegger J, Bautz W, Kuwert T (2006) Retrospective interactive rigid fusion of F-18-FDG-PET and CT: Additional diagnostic information in melanoma patients. Nuklearmedizin 45: 88-95

Römer W, Reichel N, Vija HA, Nickel I, Hornegger A, Bautz W, Kuwert T (2006) Isotropic reconstruction of SPECT data using OSEM-3D: Correlation with CT. Acad Radiol 13: 496-502

Römer W, Nömayr A, Uder M, Bautz W, Kuwert T (2006) SPECT-guided CT for evaluating unclear foci of increased bone metabolism in cancer patients. J Nucl Med 47: 1382-1388

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. Klinisch-nuklearmedizinische Schwerpunkte im Berichtszeitraum waren die Fertilitätsdiagnostik und die Herzbildgebung.

3. 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 radionuclide imaging of tubar transport and with myocardial imaging.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kissler S, Wildt L, Schmiedehausen K, Kohl J, Mueller A, Rody A, Ahr A, Kuwert T, Kaufmann M, Siebzehnruebl E (2004) Predictive value of impaired uterine transport function assessed by negative hysterosalpingoscintigraphy (HSSG). Eur J Obstet Gyn Repro Med 113: 204-208

Voigt J-U, Nixdorff U, Bogdan R, Exner B, Schmiedehausen K, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA (2004) Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. Eur Heart J 25: 1517-1525

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 75.877 € 2005: 90.035 € 2006: 69.837 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 44.972 € 2005: 23.855 € 2006: 34.155 €

Dissertationen / Doctorate theses

Albert, Nicole Dr. med.: Bestimmung der Geschwindigkeit des uterotubaren Transportes mit dynamischer Hysterosalpingographie (2005)

Maschauer, Simone Dr. rer. nat.: Entwicklung einer Methode zur F-18-Glycosylierung von Peptiden als Basis für die Synthese von Radiopharmaka zur Bildgebung der Angiogenese mit Hilfe der PET (2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. Wolfgang Römer: Synergieeffekte zwischen molekularer Bildgebung und Computertomographie (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Sybille Steger (Januar 2004)

Dr. med. Jan Th. Deichen (März 2004)

Dr. med. Ekkehard Fiedler (April 2004)

Dr. med. Anton Nömayr (Oktober 2006)

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

Prof. Dr. Kuwert
Vorsitz bzw. stellvertretender Vorsitz des Arbeitsausschusses Radiopharmaka der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (seit 1998)
Mitglied der wissenschaftlichen Beiräte der PET-Zentren im FZ Rossendorf (2004) und der Universität Leipzig (2006)
Sektionseditor, Nuklearmedizin (seit 1999)
Editorial Board, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
Editorial Board, Journal of Computer-Assisted Radiology and Surgery
Editorial Board, Röntgenpraxis

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Jährlicher Fortbildungskurs für ärztliches Assistenzpersonal während des Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen Landesärztekammer jeweils erster Freitag und Samstag im Dezember 2004, 2005 und 2006

Qualitätszirkel Nuklearmedizin für Nuklearmediziner in Mittel- und Oberfranken, 2x jährlich

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

SPECT/CT Symbia T2 (Leihe durch Siemens Medical Solutions von 2005 – 2006)

SPECT/CT Symbia T6 (2006)

PET/CT Biograph 64 (2006; im ISI)

Tier-PET Inveon (2006)

Radiologisches Institut
Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

Institute of Radiology
Chair of Diagnostic Radiology

Maximiliansplatz 1, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36066, -306065
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: werner.bautz@uk.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Bautz, Werner *Vorstand des Institutes / Head of the Institute*	Prof. Dr. med.	werner.bautz@uk.uni-erlangen.de	-36064
Uder, Michael	Prof. Dr. med.	michael.uder@uk.uni-erlangen.de	-36067
Schulz-Wendtland, Rüdiger,	Prof. Dr. med.	ruediger.schulz-wendtland@idr.imed.uni-erlangen.de	-35939
Staatz, Gundula	Prof. Dr. med.	gundula.staatz@uk-erlangen.de	-36265

Forschungsschwerpunkte

- Kontrastmittelnebenwirkungen insbesondere KM-Nephropathie
- Nicht invasive Diagnostik von kardiovaskulären Erkrankungen
- Biologischer Nachweis von DNA-Schäden durch diagnostische Röntgenstrahlen
- Dosisreduktion und Verbesserung der Bildqualität in der Computertomographie
- Mammadiagnostik
- Kinderradiologie

Research Focus

- Side effects of contrast media, in particular contrast media-induced nephropathy
- Non-invasive imaging in cardiovascular disease
- Biological assessment of DNA damage due to diagnostic irradiation
- Dose reduction and improvement of imaging quality in computer tomography
- Breast imaging
- Paediatric radiology

Forschungsschwerpunkte des Radiologischen Instituts sind Untersuchungen zu Kontrastmittelnebenwirkungen, die biologische Messung von DNA-Schäden nach Röntgenuntersuchungen, 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, Mammadiagnostik und Applikationsforschung.

The main research foci of the Institute for Diagnostic Radiology include: side effects of contrast media, biological assessment of DNA-damage due to irradiation, the development of non-invasive methods for cardiovascular disease diagnostics, clinical applications for 3T MRI machines, functional imaging and interventional radiology, breast imaging, development of methods for dose reduction and improvement in image quality in computer tomography, and application research.

1. Kontrastmittelnephropathie

Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie ist häufige Ursache eines akutes Nierenversagens und ist mit Erhöhung der Morbidität und Mortalität, längerer Krankenhausverweildauer und einer schlechten Langzeitprognose assoziiert. Eine Arbeitsgruppe am Radiologischen Institut untersucht in vitro Mechanismen, die an der Pathogenese der kontrastmittelinduzierten Nephropathie beteiligt sind. Dabei wurden zur Evaluation vasoaktiver Effekte Experimente an isolierten Nierenarterien im Organbad durchgeführt. Zur Untersuchung tubulotoxischer Eigenschaften erfolgen in Zusammenarbeit mit der Nephrologischen Klinik der Universität des Saarlandes Versuche an renalen Tubuluszellkulturen. Einen Schwerpunkt bildet dabei der Vergleich von iso-osmolaren und niedrig-osmolaren Kontrastmitteln sowie der Vergleich von jod- und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. Darüber hinaus ist das Radiologische Institut an Multicenter-Studien beteiligt, die bei Risikopatienten, die Inzidenz der CIN bei verschiedenen Kontrastmitteltypen und nach renoprotektiver Vorbehandlung vergleichen. An Patienten und Probanden wird der Einfluss von Röntgenkontrastmittel auf die Hämodynamik und den Stoffwechsel der Niere untersucht. Dazu werden verschiedene Funktionsparameter mit der Kernspintomographie gemessen (Prof. Dr. M. Uder, Dr. M. Heinrich, Dr. M. Heckmann, Dr. R. Janka).

1. Contrast Media-induced Nephropathy

Contrast media-induced nephropathy (CIN) is a common cause of acute renal failure and is associated with increased rates of mortality and morbidity as well as longer hospital stays and poor long-term prognosis. A working group from the Department of Radiology is investigating *in vitro* mechanisms involved in the pathogenesis of contrast media-induced nephropathy. To evaluate the vasoactive effect, experiments were conducted on isolated kidney arteries in an organ bath. Tubulotoxic characteristics are being investigated in renal tubular cell cultures, in cooperation with the Nephrology Clinic of the University of Saarland. Important features of these experiments are the comparisons between iso-osmolar and low-osmolar contrast media and between iodinated and gadolinium-based contrast media. In addition to these activities, the Radiological Institute is also involved in multicenter studies in which the incidence of CIN in at-risk patients with different types of contrast media is being compared. The influence of contrast media on hemodynamics and renal metabolism is being investigated in patients and volunteers. The various functional parameters are assessed using MRI (Prof. Dr. M. Uder, Dr. M. Heinrich, Dr. M. Heckmann, Dr. R. Janka).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Heinrich M, Schneider G, Grgic A, Humke U, Kramann B, Uder M (2004) Effects of dimeric radiographic contrast medium iotrolan on Swine renal arteries: comparison with monomeric contrast media iohexol and iomeprol. Invest Radiol 39: 406-412

Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M (2005) Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. Radiology 235: 843-849

Heinrich M, Uder M (2006) Hydrierung zur Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie: Ein Update. Rofo 178: 378-384

Uder M, Heinrich M (2006) Vascular reactions of iodinated x-ray contrast media: mechanisms and possible therapeutic interventions. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry 5: 129-137

2. 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, welche in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung die klassische, invasive Angiographie ablösen können. Diese Methoden werden am Radiologischen Institut in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik II (Kardiologie, Direktor: Prof. Dr. W. Daniel), der Abteilung für Gefäßchirurgie (Leiter: Prof. Dr. W. Lang), der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie (Leiter: Prof. Dr. Neukam), dem Institut für Medizinische Physik (Leiter: Prof. Dr. W. Kalender, PhD) und der Siemens AG (Medical Solutions) weiterentwickelt. Im Fokus der Arbeiten stehen hierbei die Beurteilung der Karotiden und der Hirnbasisarterien mit der CT- und der MR-Angiographie (CTA, MRA) im Vergleich zur Digitalen Subtraktions-Angiographie (DSA), die MRA der Beckenbeinarterien und die CTA der Koronaraterien mit der hochauflösenden Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT). Die Arbeiten zeigten, dass diagnostische bzw. präoperative DSA der Arteria carotis interna und externa aus gefäß- bzw. kieferchirurgischer Sicht durch MRA und CTA ersetzt werden können. Dies gilt auch für die MRA der Becken- und Beinarterien. In der Quantifizierung der Verkalkungen von Karotisplaques ist die Ultraschalldiagnostik der Computertomographie in der Bestimmung von Kalzifikationsgraden unterlegen (Dr. M. Lell, Dr. R. Janka, Dr. U. Baum).
Mit Einführung der 64-Schicht Spiral-CT mit verbesserter Orts-

und Zeitauflösung konnten Fortschritte in der diagnostischen Genauigkeit bei Untersuchung von Koronar- und koronaren Bypassgefäßen erzielt werden. Limitiert bleibt jedoch weiterhin der Einsatz der CTA zur Verlaufskontrolle koronararterieller Stents. Mit Entwicklung der Dual-Source CT mit deutlich verbesserter zeitlicher Auflösung ergeben sich neue Möglichkeiten bzgl. des Indikationsspektrums für das Verfahren inkl. Patientenauswahl und -vorbereitung.
Die Frage nach adäquaten Kontrastmittelprotokollen als Reaktion auf massiv beschleunigte Datenakquisition stellt einen weiteren Aspekt der klinischen Forschung dar (Dr. K. Anders, Dr. A. Küttner, Dr. A. Schmid, Dr. U. Baum).

2. Non-invasive Diagnostics for Cardiovascular Disease

Computer tomography and magnetic resonance imaging are available for non-invasive imaging of cardiovascular disease and, depending on the clinical setting, may replace invasive angiography. The Department of Radiology, in cooperation with the Department of Cardiology (Director: Prof. Dr. W. Daniel), the Division for Vascular Surgery (Director: Prof. Dr. W. Lang), the Department of Dental and Facial Surgery (Director: Prof. Dr. Neukam), the Institute for Medical Physics (Director: Prof. Dr. W. Kalender PhD) and Siemens AG (Medical Solutions), is engaged in the development and further improvement of these tools. The research focus is on imaging of the carotid artery and the main cerebral arteries using CT- and MR-angiography (CTA, MRA) as compared to digital subtraction angiography (DSA), MRA of the peripheral arteries and CTA of the coronary arteries, including coronary bypass grafts and stents. Thus far, results have shown that modern techniques of MRA and CTA can replace diagnostic or pre-operative DSA of the internal and external carotid arteries for most of the questions posed by facial and vascular surgeons. The same applies for peripheral MRA. In the quantification of calcified carotid plaques (in collaboration with the Division for Vascular Surgery as above, the Vascular Surgery Clinic in Mülheim/Ruhr, The Institute for Pathology of the Professional Association's Bergmannsheil Clinics in Bochum and Siemens AG), ultrasound analysis is proven to be inferior to computer tomography (CT) (Dr. M. Lell, Dr. R. Janka, Dr. U. Baum).
Due to the introduction of 64-slice spiral CT with improved spatial and temporal resolution, further improvements in diagnostic accuracy in the evaluation of coronary artery and coronary bypass imaging could be achieved. However, the use of CTA for follow-up assessment of coronary artery stents remains limited. The development of dual-source CT scanners with markedly improved temporal resolution offers new opportunities concerning the spectrum of indications, including patient pre-selection and preparation for coronary CTA. With continuously shortening scan times, adequate contrast injection strategies are becoming more and more important and are thus being investigated separately (Dr. K. Anders, Dr. A. Kuettner, Dr. A. Schmid, Dr. U. Baum).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. St. Riederer, MR Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Janka R, Fellner C, Wenkel E, Lang W, Bautz W, Fellner FA (2005) Contrast-enhanced MR angiography of the peripheral arteries including pedal vessels at 1.0 T: feasibility study with dedicated peripheral angiography coil. Radiology 235: 319-26

Lell M, Tomandl BF, Anders K, Baum U, Nkenke E (2005) Computed tomography angiography versus digital subtraction angiography in the vascular mapping for planning of microsurgical reconstruction of the mandible. Eur Radiol 15: 1514-20

Achenbach S, Ropers D, Kuettner A, Flohr T, Ohnesorge B, Bruder H, Theessen H, Karakaya M, Daniel WG, Bautz W, Kalender WA, Anders K (2006) Contrast-enhanced coronary artery visualization by dual-source computed tomography – initial experience. Eur J Radiol 57: 331-5

Anders K, Baum U, Schmid M, Ropers D, Schmid A, Pohle K, Daniel WG, Bautz W, Achenbach S (2006) Coronary artery bypass graft (CABG) patency: assessment with high-resolution submillimeter 16-slice multidetector-row computed tomography (MDCT) versus coronary angiography. Eur J Radiol 57: 336-44

Janka R, Wenkel E, Fellner C, Lang W, Bautz W, Uder M (2006) Magnetic resonance angiography of the peripheral vessels in patients with peripheral arterial occlusive disease: when is an additional conventional angiography required? Cardiovasc Intervent Radiol 29: 220-9

Lell M, Anders K, Klotz E, Ditt H, Bautz W, Tomandl BF (2006) Clinical evaluation of bone-subtraction CT angiography (BSCTA) in head and neck imaging. Eur Radiol 16: 889-97

Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, Bautz W, Baum U, Achenbach S (2006) Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. Circulation 114: 2334-41

3. Biologischer Nachweis von DNA-Schäden durch diagnostische Röntgenstrahlen

Erbgutschäden in Folge von Röntgenuntersuchungen konnten bislang gerade bei niedriger Strahlenexposition nicht zuverlässig nachgewiesen werden. In Zusammenarbeit mit der Fachrichtung Biophysik der Universität des Saarlandes (Prof. Dr. M. Löbrich) wurde ein bislang in der Zellkultur eingesetztes Verfahren für den in-vivo-Nachweis individueller Strahlenschäden beim Menschen nutzbar gemacht. In Blutlymphozyten wurden dazu DNA-Doppelstrangbrüche immunfluoreszenz mikroskopisch mit Hilfe eines Antikörpers gegen das posphorylierte Histon H2AX quantifiziert. Es wurde gezeigt, dass die nach Röntgenbestrahlung im Zellkern auftretenden punktförmigen H2AX-Signale mit der Zahl der durch die Strahlung erzeugten Doppelstrangbrüchen übereinstimmen und dass das Verschwinden dieser Signale mit der Reparatur dieser Schäden einhergeht. Studien an Patienten nach Computertomographien zeigten über einen weiten Dosisbereich (Dosislängenprodukt 150-1500 mGy * cm) eine starke Korrelation der 30-60 Minuten nach Exposition gemessenen Veränderungen mit dem Dosislängenprodukt. Über 24 Stunden konnte eine Abnahme der strahleninduzierten Fluoreszenzsignale bis auf den Ausgangslevel nachgewiesen werden. Auch bei angiographischen Untersuchungen zeigt sich eine lineare Korrelation zwischen den in Lymphozyten gemessenen DNA-Doppelstrangbrüchen und dem Dosis-Flächen-Produkt als etablierter Dosisabschätzung. In aktuellen Studien wird der Einfluss von Röntgenkontrastmitteln auf die Zahl der DNA-Schäden und die biologische Wirkung neuer CT-Techniken, bei denen eine Modulation von Röhrenstrom oder –spannung eingesetzt wird, untersucht (Prof. Dr. M. Uder, Dr. M. Küfner, Dr. S. Schwab, Dr. M. Heckmann).

3. Biological Assessment of DNA Damage due to Diagnostic Irradiation

DNA damage after x-ray examinations, particularly after low doses, could not previously been detected in exposed patients. In cooperation with the Division of Biophysics of the University of Saarland (Prof. Dr. M. Löbrich), it was possible to convert a method previously used only in cell cultures for *in vivo* assessment of individual irradiation damage for use in humans. The new procedure quantifies DNA double-stranded-breaks (DBS) in blood lymphocytes with an immunofluorescence technique using an antibody against the phosyphorylized histone H2AX. Results have shown that the number of H2AX-foci appearing in the nucleus after irradiation is equal to the number of DBS induced by the irradiation and that the disappearance of these signals is associated with repair of the damage. Studies in patients after computer tomography, showed that over a wide range of doses (dose length product 150-1500 mGy * cm) there was a strong correlation between the changes measured 30 to 60 minutes after exposure and the dose length product. Findings showed that the number of irradiation-induced fluorescence signals returned to the baseline level within 24-hours. A linear correlation between the number of double-stranded DNA segments in the lymphocytes and the dose length product (as the established method for estimating the total dose) was also found for angiographic examinations. Current studies are investigating the influence of contrast media on the amount of DNA damage and the biologic effects of new CT techniques in which the beam quality and/or tube voltage can be modulated (Prof. Dr. M. Uder, Dr. M. Küfner, Dr. S. Schwab, Dr. M. Heckmann).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Löbrich M, Rief N, Kühne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rübe, Uder M (2005) DNA double-strand breaks in individuals undergoing computer tomography examinations. Proc Natl Acad Sci USA 102: 8984-9

4. Dosisreduktion und Verbesserung der Bildqualität in der Computertomographie

Die mit der CT verbundene Strahlenexposition wird allgemein als ein wesentlicher Nachteil der Methode angesehen. Daher gibt es intensive Bemühungen, Mechanismen zur Dosisreduktioon zu entwickeln. Evaluiert wurde die anatomieorientierte Regulation des Röhrenstroms und die Dosisautomatik in der Computertomographie. Ziel hierbei war die Dosisreduktion 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) deutlich abgesenkt. In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. A. Kalender) und Siemens AG (Medical Solutions) wurde ein entsprechendes Programm Einschicht- und Mehrschicht-Spiral-CT implementiert, erprobt und in die Routine eingeführt. Die konsequente Weiterentwicklung dieser Methode ist eine Dosisautomatik, die anhand von Schwächungsauswertung eines Übersichtsradiogramms den „idealen" Röhrenstroms (mA) für jeden Röhrenumlauf einer gesamten Scan-Region vorab berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass bei Erwachsenen durch Kombination beider Verfahren eine durchschnittliche Dosisreduktion bei Thorax /Abdomen-Untersuchung von 53 % erreicht werden, bei Kindern betrug die mittlere Dosisreduktion rund 40 % (Priv. Doz. Dr. H. Greeß).

Bei Reduktion der Strahlendosis wird die Erkennbarkeit von Niedrigkontraststrukturen wesentlich durch das Bildpunktrauschen und durch die adäquate Wahl der Bildrekonstruktionsparameter beeinflusst. Eine Möglichkeit zur Begrenzung des Bildpunktrauschens sowie der Entstehung von Streifenartefakten besteht im Einsatz von neuen mehrdimensionalen adaptiven Filtern (180°MAF). Wesentliches Ziel der Untersuchungen war die klinische Erprobung dieser mehrdimensionalen adaptiven Filter. Die Beurteilung der Bildqualität in kritischen Regionen, insbesondere der Kopf- Halsregion, erfolgte im Hinblick auf die zuverlässige Erkennbarkeit von anatomischen Strukturen und pathologischen Veränderungen. Die bisherigen Ergebnisse sprechen für einen routinemäßigen Einsatz des Filters insbesondere bei Untersuchungen des Halses (PD Dr. U. Baum).

4. Dose Reduction and Improvement of Imaging Quality in Computer Tomography

The irradiation exposure associated with CT examinations is considered to be a significant drawback of the method. Because of this, there have been intensive efforts to develop mechanisms to reduce the dose. Anatomy-oriented regulation of tube current and CT automatic dosing have been evaluated. The goal of these evaluations was dose reduction while maintaining image quality. To this end, the beam intensity was increased for projections with high attenuation (for example, upper thoracic aperture, lateral projection) and decreased for projections with low attenuation (sagittal projection). In collaboration with the Institute for Medical Physics (Prof. Dr. W. A. Kalender) and Siemens AG (Medical Solutions), an appropriate program was implemented, tested and added to the routines for single- and multiple-slice spiral CT. The next step in the further development of this method is an automatic exposure control, which can calculate the "ideal" tube current (mA) for each rotation over the total scan region based on the attenuation on digital radiogram. Studies have shown that a combination of both techniques led to an average dose reduction of 53% for thoracic and abdominal examinations in adults. For children, the average dose reduction was approximately 40% (Priv. Doz. H. Greeß).

Reduction of the irradiation dose has an influence on the ability to visualize low-contrast structures because of the associated pixel noise and difficulty in choosing adequate image reconstruction parameters. One possibility for limiting the amount of noise and the occurrence of artefacts is the use of new multi-

dimensional adaptive filters (180ªMAF). The primary goal of the investigations was to test the multi-dimensional adaptive filter in clinical situations. Image quality for critical areas, in particular the head and neck, was evaluated on the basis of consistent identification of anatomic structures and pathological changes. Thus far, the results support the use of such a filter, particularly when examining the neck (PD Dr. U. Baum).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Baum U, Anders K, Steinbichler G, Lell M, Greess H, Riedel T, Kachelriess M, Kalender WA, Bautz WA (2004) Improvement of image quality of multi-slice spiral CT scans of the head and neck region using a raw data-based multidimensional adaptive filtering (MAF) technique. Eur Radiol14: 1873-81

Greess H, Lutze J, Nömayr A, Wolf H, Hothorn T, Kalender WA, Bautz W (2004) Dose reduction in subsecond multi-slice spiral CT examination of children by online tube current modulation. Eur Radiol 14: 995-999

Greess H, Wolf H, Suess C, Kalender WA, Bautz W, Baum U (2004) Dosisautomatik bei der Mehrzeilenspiral-CT: Phantommessungen und klinische Ergebnisse. Fortschr Röntgenstr 176: 862-869

5. Mammadiagnostik

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt des Radiologischen Institutes 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 einschließlich der Tomosynthese auf der Basis umfangreicher experimenteller und klinischer Studien. Zusammen mit dem Fraunhofer Institut Erlangen und der Definiens AG (Prof. Dr. G. Binnig) wird ein CAD-System entwickelt, gefördert durch die Bayerische Forschungsgemeinschaft. Darüber hinaus implementierte Frau Dr. E. Wenkel und Herr Dr. S. Schwab ein neues Verfahren zur Darstellung der Milchgänge mit Hilfe der MRT. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt in der Brust-MRT Bildgebung liegt in der Überprüfung neuer MRT-Sequenzen zur Differenzierung benigner und maligner Brustläsionen (Dr. R. Janka, Dr. E. Wenkel).

5. Breast Imaging

Breast imaging is an important research domain of the Radiological Institute. Professor Schulz-Wendtland and his research team address questions in the field of new developments in digital mammography in cooperation with different medical systems manufacturers. On the basis of substantial experimental and clinical studies, their work includes development, implementation and comparison of different digital mammography systems including tomosynthesis. In cooperation with the Fraunhofer Institut, Erlangen and the Definiens AG (Prof. Dr. Binnig) a CAD system is being developed with the support of the Bavarian Research Association. Furthermore, Dr. E. Wenkel and Dr. S. Schwab implemented a new MRI-based method for diagnosing ductal disease. Another main focus in breast MRI lies in the development of new MRI sequences for better differentiation between malignant and benign breast disease (Dr. R. Janka, Dr. E. Wenkel).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Rotenberg L, Verhille R, Schulz-Wendtland R, Verswijfel G, Gelin J, Van Migem D, Janssens JP (2004) Multicenter clinical experience with large core soft tissue biopsy without vacuum assistance. Eur J Cancer Prev 13: 491-8

Schulz-Wendtland R, Hermann KP, Lell M, Boehner C, Wenkel E, Imhoff K, Schmid A, Krug B, Bautz W (2004) Phantom study for the detection of simulated lesions in five different digital and one conventional mammography system. Röfo 176: 1127-32

Heller F, Schwaiger A, Eymael R, Schulz-Wendtland R, Blumich B (2005) Measuring the contrast-enhancement in the skin and subcutaneous fatty tissue with the NMR-MOUSE: a feasibility study. Röfo 177: 1412-6

Schulz-Wendtland R, Bock K, Aichinger U, de Waal J, Bader W, Albert US, Duda VF (2005) Ultrasound examination of the breast with 7.5 MHz and 13 MHz-transducers: scope for improving diagnostic accuracy in complementary breast diagnostics? Ultraschall Med 26: 209-15

Schulz-Wendtland R, Lell M, Wenkel E, Boehner C, Dassel MS, Bautz W (2005) Digital mammography with high-resolution storage plates (CR) versus full-field digital mammography (CCD) (DR) for microcalcifications and focal lesions - a retrospective clinical histologic analysis (n = 102). Röfo 177: 67-71

Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Lell M, Böhner C, Bautz WA, Mertelmeier T (2006) Experimental phantom lesion detectability study using a digital breast tomosynthesis prototype system. Röfo 178: 1219-23

Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Imhoff K, Bani M, Bock K, Degenhardt F, Bautz W (2005) Interventional methods in diagnostics of the breast - a new vacuum biopsy system for the breast in routine clinical practice. Ultraschall Med 26: 411-4

6. Kinderradiologie

Moderne Schnittbildverfahren und ihre Bedeutung für die Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Diese umfassen Studien zur Untersuchungstoleranz, Sequenzoptimierung und Artefaktunterdrückung pädiatrischer MR-Untersuchungen an einem offen konfigurierten Hochfeldgerät (Magnetom Espree) (Prof. Dr. Staatz, Dr. B. Adamietz). Die durchgeführten Studien (Akzeptanzanalyse, Sequenzoptimierung, Diffusionsstudien, Evaluierung von BLADE-Sequenzen) werden in Kooperation mit dem Imaging Science Institut, Siemens, Erlangen (ISI) durchgeführt. Weitere Arbeiten beinhalten die Ermittlung altersnormierter Hypophysengrößen anhand von 3D-Volumendatensätzen in der MRT sowie eine Pilotstudie zur Hochfeld-MRT der Lunge unter Einsatz hochaufgelöster schneller MR-Sequenzen (VIBE) bei Kindern (Prof. Dr. Staatz, Dr. S. Alibek). In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik, IMP (Prof. Kalender) erfolgen Studien zur Dosisreduktion in der pädiatrischen Computertomographie, mit Fokus auf der Optimierung pädiatrischer CT-Untersuchungen durch Simulation von Niedrigdosis-CT- Bildern mit Hilfe eines Dose Tutor Programms. In einer gemeinsamen Studie mit der Nuklearmedizinischen Klinik (Prof. Kuwert) und dem Imaging Science Institut wird die Wertigkeit des 64-Zeilen PET-CT in der Diagnostik und beim Staging kindlicher Malignome untersucht. Eine Studie in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Informatik 5 (Prof. Hornegger) mit dem Ziel der Entwicklung eines Entscheidungsunterstützungssystems zur Klassifikation und Verlaufsvorhersage von Gehirntumoren bei Kindern ist in das Health-e-Child, Teilprojekt A6-WP12, eingebunden.

6. Paediatric Radiology

The application and importance of modern radiological techniques in paediatrics are the subject of many investigations. These include studies on how well such examinations are tolerated, sequence optimization and suppression of artefacts in paediatric MR scans using a open configuration high-field machine (Magnetom espree) (Prof. Dr. Staatz, Dr. B. Adamietz). The studies (analysis of acceptance, sequence optimization, diffusion studies, BLADE sequence evaluation) are being conducted in cooperation with the Imaging Science Insitute, Siemens, Erlangen (ISI). Further studies include the use of MRI 3D volume data sets to determine age-related norms for pituitary size and a pilot study on the use of high-definition fast MR-sequences (VIBE) in high-field MRI of the lung in children (Prof. Dr. Staaty, Dr. S. Alibek). In cooperation with the Institute for Medical Physics (Prof. Kalender), studies are also being done on dose reduction in paediatric CT scans by simulating low-dose CT images using a Dose Tutor program. In a study conducted jointly with the Nuclear Medicine Clinic (Prof. Kuwert) and the Imaging Science Institute, the value of 64-detector PET CT for diagnosing and staging paediatric malignancies is being examined. The goal of the study being conducted in collaboration with the Information Technology Department, Section 5 (Prof. Hornegger) is the development of a system to aid in decision making regarding the classification and prognosis of brain tumours in children. This study is included in Health-e-Child, project group A6-WP12.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Honnef D, Wildberger JE, Stargardt A, Hohl C, Barker M, Günther RW, Staatz G (2004) Mehrschichtspiral-CT (MSCT) in der Kinderradiologie: Dosisoptimierung bei der Untersuchung von Thorax und Abdomen. Fortschr Röntgenstr 176: 1021-1030

Hohl C, Haage P, Krombach GA, Schmidt T, Ahaus M, Günther RW, Staatz G (2005) Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern: MRT mit True-FISP als neuer Goldstandard? Fortschr Röntgenstr 177: 856-863

Staatz G, Spüntrup E, Klosterhalfen B, Misselwitz B, Pflüger D, Günther RW, Bücker A (2005) Hochauflösende T1-gewichtete MR-Lymphographie inguinaler Lymphknoten nach interstitieller Applikation von Gadomer-17 im Tierexperiment. Fortschr Röntgenstr 177: 968-974

Honnef D, Wildberger JE, Das M, Mahnken AH, Schnöring H, Vazquez-Jimenez J, Günther RW, Staatz G (2006) Dosisadaptierte 16-MSCT bei Säuglingen und Kleinkindern mit Verdacht auf vaskulär bedingte Trachealstenose - erste klinische Ergebnisse. Fortschr Röntgenstr 178: 425-431

Honnef D, Wildberger JE, Das M, Hohl C, Mahnken AH, Barker M, Günther RW, Staatz G (2006) Value of virtual tracheobronchoscopy and bronchography from 16-slice multidetector-row spiral computed tomography for assessment of suspected tracheobronchial stenosis in children. Eur Radiol 16: 1684-1691

Staatz G, Honnef D, Kochs A, Hohl C, Schmidt T, Röhrig H, Günther RW (2006) Evaluation of femoral head vascularization in slipped capital femoral epiphysis before and after cannulated-screw fixation with use of contrast-enhanced MRI: initial results. Eur Radiol Epub Apr 20

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 4.198 € 2005: 10.194 € 2006: 2.902 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 43.011 € 2005: 87.995 € 2006: 63.416 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Gundula Staatz, W2-Professur für Kinderradiologie (15.10.2005)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Holger Greeß: Reduktion der Strahlendosis in der Computertomographie (16. November 2004)

Dr. Ulrich Baum: Klinische Evaluierung der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (13.04.2005)

Dr. Michael Lell: Moderne Schnittbilddiagnostik der Kopf-Hals-Region (06.07.2005)

Dr. Markus Grunewald, Einsatz digitaler Medien in radiologisch-medizinischer Aus- und Weiterbildung (18.10.2005)

Dissertationen / Doctorate theses

Dr. Aplas, Alexander: Computertomographiegestützte periprothetische Osteodensitometrie zur Untersuchung der knöchernen Reaktion auf einen zementfrei implantierten Hüftendoprothesenschaft mit und ohne Hydroxylapatitbeschichtung (2006)

Dr. Hinkmann, Fabian: Die Regulation des profibrotischen Zytokins connective tissue growth factor (CTGF) durch vasoaktive Substanzen in Endothelzellen - Einfluss von Stickstoffmonoxid und zyklischen Nukleotiden (2006)

Dr. Voit, Heinz-Leonhard: Entwicklung eines MR-fähigen Stimulationsverfahrens für Studien des nozizeptiven trigemino-autonomen Systems

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. Mark-Steffen Dassel (2004)

Dr. Evelyn Wenkel (2004)

Dr. Markus Grunewald (2005)

Dr. Axel Schmid (2005)

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

Prof. Dr. W. Bautz
Vorstand der Bayrischen Röntgengesellschaft
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 Arbeitskreises Mammasonographie in der DEGUM (seit 2003)

Prof. Dr. G. Staatz
1. Vorsitzende der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (seit 2004)
Herausgeber, Fortschr Röntgenstr, Sektion Kinderradiologie
Editorial Board, Radiologie up2date
Editorial Board, Röntgenpraxis

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

26.-28.03.04: 9. Fortbildungskurs Mammadiagnostik, Stadthalle Erlangen

01.-03.07.04: MR Compact, Bamberg

02.-03.10.04: 7. Mammasonographiekurs, Erlangen

15.-16.04.05: 10. Fortbildungskurs Mammadiagnostik, Stadthalle Erlangen + offizielle Vorstellung „Mammobil", Erlangen

09.-11.06.05: MR Compact, Bamberg

17./18.09.05: 8. Mammasonographiekurs, Erlangen

24.-26.03.06: 11. Fortbildungskurs Mammadiagnostik, Stadthalle Erlangen

12.-15.07.06: MR Compact, Bamberg

31.08.-02.09.06: 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden

16.-17.09.06: 9. Mammasonographiekurs, Erlangen

06.-08.10.06: Bayerischer Röntgenkongress, Bamberg

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Axiom-Artis dMP, Angiographieanlage (Forschungsleihe, Fa. Siemens)

Magnetom Avanto, Kernspintomograph (Forschungsleihe, Fa. Siemens)

Sensation 64, Multislice-CT

Mammomat Novation, Mammographieanlage

Gründung des ISI (imaging science institute) in Kooperation mit Siemens medical solutions

Radiologisches Institut
Neuroradiologische Abteilung

Institute of Radiology
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:
Prof. Dr. med. Arnd Dörfler / Dr. med. Tobias Engelhorn
Tel.: ++49 (0)9131 85-34326
Fax: ++49 (0)9131 85-36179
E-Mail: a.doerfler@nrad.imed.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Dörfler, Arnd *Leiter der Abteilung / Head of Department*	Prof. Dr. med.	a.doerfler@nrad.imed.uni-erlangen.de	-34326
Engelhorn, Tobias	PD Dr. med.	tobias.engelhorn@uk-erlangen.de	-34326

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Validierung und Weiterentwicklung der Flachdetektor-Volumen-CT und Angiographie bei zerebrovaskulären Erkrankungen
- Multimodale MR- und CT-Bildgebung bei zerebrovaskulären Erkrankungen
- Multimodale Bildgebung in der präoperativen Epilepsiediagnostik (Hochfeld-MRT, fMRT, MR-Spektroskopie, DTI, Volumetrie)
- Untersuchungen zur Hämodynamik/Simulation pulsierender Strömungen bei zerebralen Aneurysmen mittels Lattice-Bolzmann-Verfahren (Kooperationsprojekt mit dem Lehrstühlen für Strömungsmechanik und Systemsimulation)
- Experimentelle Studien zur multimodalen Diagnostik und Therapie der fokaler zerebraler Ischämie, des generalisierten Status epilepticus und der Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren am experimentellen Aneurysmamodell

Research Focus

- Clinical and experimental validation and development of flat-panel volume CT and angiography in cerebrovascular disease
- Multimodal CT and MR imaging of cerebrovascular disease
- Preoperative comprehensive imaging of epilepsy (MR-spectroscopy, fMRI, DTI, high-field MRI, MR volumetry)
- Simulation of hemodynamics and fluid dynamics in cerebral aneurysms using Lattice-Bolzmann methods
- Experimental research on diagnosis and therapy of focal cerebral ischemia, generalized seizures and validation and development of new interventional therapies in the aneurysm model

1. Klinische und experimentelle Validierung und Weiterentwicklung der Flachdetektor-Volumen-CT und Angiographie bei zerebrovaskulären Erkrankungen

In Kooperation mit dem Institut für Medizinphysik (Prof. Dr. Kalender), Siemens Medical Solutions und dem Lehrstuhl für Informatik 5/Bilddatenverarbeitung (Prof. Dr. Hornegger) erfolgt klinisch und experimentell die Optimierung und Weiterentwicklung der Flachdetektor-Angiographie und Flachdetektor-Volumen-CT. Ein Fokus ist dabei u.a. die optimierte Darstellung zerebraler Mikroimplantate und Etablierung neuer Perfusionsmethoden und 3D-Visualisierungen.

1. Clinical and experimental validation and development of flat-panel volume CT and angiography in cerebrovascular disease

In cooperation with the Department of Medical Physics (Prof. Dr. Kalender), Siemens Medical Solutions and the Department of Computer Science/Institute of Pattern Recognition (Prof. Dr. Hornegger) we evaluate and further develop flat-panel volume CT and angiographic techniques and postprocessing algorithms in cerebrovascular disease. Hereby, a focus is set on the optimized visualization of cerebral microimplants, new perfusion techniques and 3D visualizations.

2. Multimodale MR- und CT-Bildgebung bei zerebrovaskulären Erkrankungen

In Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik (Prof. Dr. Schwab) wird u.a. durch Anwendung der multimodalen MRT (Perfusion, Diffusion, MR-Angiographie) in verschiedenen akuten Schlaganfallsstudien, die individuelle Indikation zur Thrombolyse oder/und neuroprotektiven Therapie beim akuten Schlaganfalls optimiert. Neben der Sequenzentwicklung für das Schlaganfalls-MRT und klinischen Therapiestudien ist die kritische Testung einer konkurrierenden Bildgebungstechnik für den akuten Schlaganfall, dem multiparametrischen CT (CT, CT-Angiographie, Perfusions-CT) wichtig. Ein weiterer Fokus liegt in der Verbesserung der nichtinvasiven Untersuchungsmodalitäten in der Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen. Hier finden insbesondere die kontrastangehobene MR-Angiographie mit unterschiedlichen Kontrastmitteln Anwendung. Überdies wird die hochauflösende MR-Angiographie am 3T MR-Gerät durch 3D-Rekonstruktion und unter Einbindung der Daten in ein Navigationssystem und intraoperativer Visualisierung zur detailgetreuen Darstellung von Aneurysmen und Angiomen evaluiert.

2. Multimodal CT and MR imaging in of cerebrovascular disease

In cooperation with the Department of Neurology we participate in several acute stroke studies. Using multimodal imaging algorithms including perfusion-, diffusion- and angiographic imaging by CT and mainly MRI we evaluate the individual indication for acute stroke therapies such as thrombolysis and/or other neuroprotective therapies. An additional focus is set on the improvement of non-invasive imaging in the work-up of cerebrovascular disease using different MRA-techniques and various contrast agents.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dörfler A, Becker W, Wanke I, Goericke S, Forsting M (2004) Endovascular treatment of cerebrovascular disease. Curr Opin Neurol 17: 481-487

Dörfler A, Engelhorn T, Forsting M (2005) Carotid Artery Stenting without Cerebral Protection. Controversies and Consensus in Imaging and Intervention 3: 10-13

3. Multimodale Bildgebung in der präoperativen Epilepsiediagnostik (Hochfeld-MRT, fMRT, MR-Spektroskopie, DTI, Volumetrie)

In enger Kooperation mit dem Epilepsiezentrum der Universität (Prof. Dr. Stefan) und der Klinik für Nuklearmedizin (Prof. Dr. Kuwert) erfolgt eine Evaluierung der multimodalen MR-Bildgebung (morphologische Hochfeld-MRT, fMRT, MR-Spektroskopie, DTI, MR-Volumetrie) und physiologischer Parameter (EEG, MEG, SPECT, PET) in der prächirurgischen Lokalisationsdiagnostik des epileptogenen Hirnareals. Ein Teilprojekt befasst sich u.a. mit der Testung und Weiterentwicklung einer GABA-Editiersequenz zur Analyse von Responderprofilen verschiedener antiepileptischer Medikamente.

3. Preoperative comprehensive imaging of epilepsy (MR-spectroscopy, fMRI, DTI, high-field MRI, MR volumetry)

In cooperation with the Epilepsy Center/Department of Neurology (Prof. Dr. Stefan) and the Department of Nuclear Medicine (Prof. Dr. Kuwert) we evaluate different multimodal imaging strategies in the preoperative work-up of patients with focal seizures refractory to best medical treatment. A major focus is here put on high-resolution morphologic and functional MR imaging, i.e. MR spectroscopy, DTI, functional MRI, perfusion- and diffusion-weighted MRI and MR volumetry. Additionally, a dedicated GABA-specific MR spectroscopy sequence is used to evaluate different antiepileptic therapies.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dörfler A, Hammen T, Hufnagel A, Stefan H (2006) MRT- und CT Diagnostik bei Epilepsie-Patienten mit akut erworbenen Läsionen. Aktuelle Neurologie 33:200-209

Hammen T, Kerling F, Schwarz M, Stadlbauer A, Ganslandt O, Keck B, Tomandl B, Dörfler A, Stefan H (2006) Identifying the affected hemisphere by ^{1}H-MR spectroscopy in patients with temporal lobe epilepsy and no pathological findings in high resolution MRI. Eur J Neurol 13: 482-490

Stefan H, Nimsky C, Scheler G, Rampp S, Hopfengaertner R, Hammen T, Dörfler A, Blumcke I, Romstoeck J (2006) Periventricular nodular heterotopia: A challenge for epilepsy surgery. Seizure 16: 81-86

4. Untersuchungen zur Hämodynamik/Simulation pulsierender Strömungen bei zerebralen Aneurysmen mittels Lattice-Bolzmann-Verfahren (Kooperationsprojekt mit dem Lehrstühlen für Strömungsmechanik und Simulation der FAU)

Die Nutzung von 3D-Daten der Hirngefäße als Grundlage für räumlich und zeitlich aufgelöste Strömungssimulationen ermöglicht es, die hämodynamisch bedingte mechanische Belastung zerebraler Aneurysmen zu quantifizieren. Als viel versprechend erweisen sich hier Lattice-Boltzmann-Simulationsverfahren, die sehr schnell und mit hoher Auflösung die hämodynamische Belastung zerebraler Aneurysmen quantitativ erfassen können. In einer Kooperation mit dem Lehrstuhls für Strömungsmechanik (Prof. Dr. Delgado) und dem Lehrstuhls für Informatik/Systemsimulation (Prof. Dr. Rüde) soll die Wirkung verschiedener endovaskulärer Therapiemethoden – insbesondere der Einsatz von Coils und Neurostents – an einer Vielzahl von klinischen Fällen im Detail untersucht werden. Auch andere Pathologien (Stenosen, arteriovenöse Malformationen) könnten zukünftig von diesen Entwicklungen profitieren.

4. Simulation of hemodynamics and fluid dynamics in cerebral aneurysms using Lattice-Bolzmann methods

In cooperation with the Department of Chemical Engineering/Fluid Mechanics (Prof. Dr. Delgado) and the Department of Computer Science/System Simulation (Prof. Dr. Rüde) we evaluate the hemodynamic and fluid dynamics in cerebral aneurysms and malformations using Lattice-Bolzmann Methods. A special focus is put on the effects of different endovascular therapies using different endovascular microimplants such as stents and coils.

5. Experimentelle Studien zur multimodalen Diagnostik und Therapie der fokaler zerebraler Ischämie, des generalisierten Status epilepticus und der Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren am experimentellen Aneurysmamodell

Ein Schwerpunkt liegt hier im Bereich der „Experimentellen Schlaganfallforschung": Am langjährig in unserer Arbeitsgruppe etablierten fokalen zerebralen Ischämiemodell werden in enger Kooperation mit dem Pharmakologischen Institut (PD Dr. Hess) und dem Institut für Medizinphysik (Prof. Dr. Kalender) multimodale MR-Untersuchungen bei 3Tesla und 4,7Tesla zu den anderen verfügbaren Bildgebungsmodalitäten (µCT und PET) korreliert. Experimentell wird außerdem die Korrelation von struktureller Plastizität und funktioneller MR-Bildgebung nach fokalen Gehirnläsionen untersucht. Diese Untersuchungen werden im Rahmen einer präklinischen Forschergruppe von der DFG gefördert. Ein weiterer experimenteller Fokus liegt auf der multimodalen MR-Bildgebung am Status-epilepticus Modell und der temporalen Epilepsie. Ziel der Bildgebung ist hierbei die Definition nichtinvasiver radiologischer Prädiktoren für eine neuronale Schädigung und die Evaluierung verschiedener Antiepileptika und Neuroprotektiva. Das Elastase-Aneurysmamodell bietet ideale Voraussetzungen für Bildgebungsstudien und v.a. interventionelle Therapiestudien. In verschiedenen Projekten erfolgt dabei eine Evaluierung und Weiterentwicklung neuer Behandlungsmethoden und –materialien (Stents/Coils/Embolisate) für Aneurysmen und parallel eine Evaluierung der Wertigkeit verschiedener MR- und CT-Techniken im Monitoring nach endovaskulärer Therapie.

5. Experimental research on diagnosis and therapy of focal cerebral ischemia, generalized seizures and validation and development of new interventional therapies in the aneurysm model

A major research focus of our department is the field of experimental neuroradiology with a special focus on the evaluation of different imaging techniques and various therapeutic strategies in different animal models of acute cerebral ischemia. Hereby, MRI at different field strengths up to 4.7 Tesla is done in close cooperation with the Department of Medical Physics (Prof. Dr. Kalender) and the Pharmacological Institute (PD Dr. Hess) as part of an interdisciplinary preclinical research project funded by the DFG. Additionally, we evaluate different multimodal imaging concepts in an animal model of generalized status epilepticus in order to figure out non-invasive radiological parameters predictive of neuronal damage and response to antiepileptic medications. In a less invasive aneurysm model our group is evaluating different imaging techniques and new materials and techniques for the endovascular treatment of aneurysms and other malformations.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dörfler A, Becker W, Wanke I, Goericke S, Oezkan N, Forsting M (2004) Multimodal imaging in the elastase-induced aneurysm model in rabbits: a comparative study using serial DSA, MRA and CTA. Rofo 176: 590-596

Dörfler A, Becker W, Wanke I, Goericke S, Forsting M (2004) Endovascular treatment of cerebrovascular disease. Curr Opin Neurol 17: 481-487

Dzialowski I, Weber J, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R (2004) Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. J Neuroimaging 14: 42-48

Engelhorn T, Goerike S, Dörfler A, Okorn C, Forsting M, Heusch G, Schulz R (2004) J The angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan increases cerebral blood flow, reduces infarct size, and improves neurologic outcome after transient cerebral ischemia in rats. Cereb Blood Flow Metab 24: 467-474

Engelhorn T, Heiland S, Schabitz WR, Schwab S, Busch E, Forsting M, Dörfler A (2004) Decompressive craniectomy in acute cerebral ischemia in rats. Is there any benefit in smaller thromboembolic infarcts ? Neurosci Lett 370: 85-90

Dörfler A, Becker WP, Wanke I, Goericke SL, Mueller KM, Blechschmid N, Flesser A, Monstadt H, Forsting M (2005) A novel flexible, retrievable endovascular stent system for small-vessel anatomy: preliminary in vivo data. Am J Neurorad 26: 862-868.

Engelhorn T, Dörfler A, Forsting M, Heusch G, Schulz R (2005) Does a relative perfusion measure predict cerebral infarct size ? Am Journal of Neuroradiology 26: 2218-2223

Engelhorn T, Dörfler A, Weise J, Baehr M, Forsting M, Hufnagel A (2005) Cerebral perfusion alterations during the acute phase of generalized status epilepticus: prediction of survival using perfusion-weighted magnetic resonance imaging and histopathology. Am J Neurorad 26: 1563-1570

Grunwald IQ, Romeike BF, Roth C, Struffert T, Eymann R, Reith W (2005) Anticoagulation regimes and their influence on the occlusion rate of aneurysms: an experimental study in rabbits. Neurosurgery 57: 1048-1055

Weise J, Engelhorn T, Dörfler A, Aker S, Bahr M, Hufnagel A (2005) Expression time course and spatial distribution of activated caspase-3 after experimental status epilepticus: contribution of delayed neuronal cell death to seizure-induced neuronal injury. Neurobiol Dis 18: 582-590

Dörfler A, Wanke I, Goericke SL, Wiedemayer H, Engelhorn T, Gizewski ER, Stolke D, Forsting M (2006) Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with electrolytically detachable coils. Am J Neurorad 27: 513-520

Engelhorn T, Dörfler A, Heusch G, Schulz R (2006) Reduction of cerebral infarct size by the AT1-receptor blocker candesartan, the HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin and their combination. An experimental study in rats. Neurosci Lett 406: 92-96

Preise und Auszeichnungen / **Honors and awards**

Prof. Dr. med. Arnd Dörfler
Felix-Wachsmann-Preis 2006 der Akademie für Fort- und Weiterbildung in der Deutschen Röntgengesellschaft

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

4. Update Intensivkurs Neuroradiologie, Essen, 19.11.2004

5. Update Intensivkurs Neuroradiologie, Essen, 18.11.2005

Workshop „Neuroradiologie", Bayrischer Röntgenkongress, Bamberg, 6.10.2006

Workshop „Neuroradiologie für die Praxis", Gelsenkirchen, 4.11.2006

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / **Local training courses**

„Interventionelle Therapie zerebrovaskulärer Erkrankungen", Erlangen, 31.03.2005

Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung: „Carotisstenose", Erlangen 27.07.2005

Forschungsrelevante Großgeräte / **Research equipment**

Biplanare Flachdetektor-Angiographieanlage mit integrierter CT-Option

Hochfeld-Magnetresonanztomographie

Mehrzeilen-Computertomographie

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / **Appraised extramural funding**

2005: 42.000 € 2006: 58.466 €

Andere Drittmittel / **Other extramural funding**

2005: 59.000 € 2006: 59.000 €

Berufungen / **Appointments**

Prof Dr. med. Arnd Dörfler
C3-Professur für Neuroradiologie an der Universität Erlangen-Nürnberg (Berufung zum 1. Januar 2005)

Dissertationen / **Doctorate theses**

Göricke, Sophia: Intrathekale Neuroprotektion mittels Kortikoiden. Experimentelle Untersuchungen am fokalen zerebralen Ischämiemodell (2005)

Becker, Wolfgang: Das Elastase-induzierte Aneurysmamodell zur Validierung neuer Materialien und Methoden zur endovaskulären Embolisation intrakranieller Aneurysmen (2006)

Okorn, Christine: Effekte des AT1-Rezeptor-Blockers Candesartan auf den zerebralen Blutfluß, Infarktgröße und neurologischen Status bei fokaler zerebraler Ischämie. Experimentelle Untersuchungen am Tiermodell (2006)

Thek-Ling, Eddy: Diffusionsgewichtete MRT in der Akutphase des experimentellen generalisierten Status epilepticus. Prädiktion von neuronalem Zelluntergang (2006)

Facharztausbildungen / **Board qualification**

PD Dr. med. Tobias Engelhorn, Anerkennung Facharzt für Diagnostische Radiologie am 28.7.2005

Dr. med. Gregor Richter, Anerkennung Facharzt für Diagnostische Radiologie am 16.8.2006

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

Prof. Dr. med. Arnd Dörfler
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) (Vorstandsmitglied)
Kuratoriumsmitglied der Kinderkrebsvorsorge e.V.
Mitglied der Steuergruppe S3-Leitlinien-Kommission zur Erstellung der AWMF-S3-Leitlinien zur „Carotisstenose"
Mitglied der Strahlenschutzkommission des Bundesamtes für Strahlenschutz, Arbeitsgruppe „Interventionelle Radiologie"

Chirurgische Klinik
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.chirurgie.uk-erlangen.de
E-Mail: chir-direktion@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. Henriette Golcher, Nathaniel Melling
(Klinische Forschung)
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33391
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33372
E-Mail: henriette.golcher@uk-erlangen.de
Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. biol. hum. Michael Stürzl
(Molekularmedizinische Forschung)
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36331
Fax: ++49 (0)9131 / 85-32077
E-Mail: michael.stuerzl@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Hohenberger, Werner *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. Dr. h.c.	werner.hohenberger@uk-erlangen.de	-33201
Göhl, Jonas	Prof. Dr. med.	jonas.goehl@uk-erlangen.de	-33270
Stürzl, Michael	Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. biol. hum.	michael.stuerzl@uk-erlangen.de	-33109
Bittorf, Birgit	Priv.-Doz. Dr. med.	*bis 30.10.2005*	
Croner, Roland	Priv.-Doz. Dr. med.	roland.croner@uk-erlangen.de	-32968
Denzel, Christian	Priv.-Doz. Dr. med.	christian.denzel@uk-erlangen.de	-32968
Haupt, Werner	Prof. Dr. med.	werner.haupt@uk-erlangen.de	-33559
Horbach, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	*bis 31.12.2006*	
Kessler, Hermann	Priv.-Doz. Dr. med.	hermann.kessler@uk-erlangen.de	-34753
Kissler, Herman	Priv.-Doz. Dr. med.	*bis 31.8.2004*	
Klein, Peter	Prof. Dr. med.	peter.klein@uk-erlangen.de	-33359
Lang, Werner	Prof. Dr. med.	werner.lang@uk-erlangen.de	-32968
Matzel, Klaus	Prof. Dr. med.	klaus.matzel@uk-erlangen.de	-39140
Merkel, Susanne	Priv.-Doz. Dr. med.	susanne.merkel@uk-erlangen.de	-33107
Müller, Volker	Priv.-Doz. Dr. med.	volker.mueller@uk-erlangen.de	-33209
Pelz, Jörg	Priv.-Doz. Dr. med.	joerg.pelz@uk-erlangen.de	-33212
Schick, Christoph	Priv.-Doz. Dr. med.	*bis 31.5.2005*	
Schneider, Ignaz	Prof. Dr. med.	ignaz.schneider@uk-erlangen.de	-33254
Meyer, Thomas	Prof. Dr. med.	thomas.meyer@uk-erlangen.de	-32918
Yedibela, Suleyman	Priv.-Doz. Dr. med.	suleyman.yedibela@uk-erlangen.de	-33209

Forschungsschwerpunkte

- Klinische Forschung
- Molekularmedizinische Grundlagenforschung

Research Focus

- Clinical Research
- Molecular Medical Research

Forschungsschwerpunkt der Chirurgischen Klinik ist die Onkologie. Die Forschungsaktivitäten gliedern sich in zwei Teilbereiche: **klinische Forschung** (klinische Studien, klinische Diagnose- und Therapieforschung) und **molekularmedizinische Grundlagenforschung** (Entzündungs- und Angiogeneseforschung). Im Berichtszeitraum wurden neue Strukturmaßnahmen zur nachhaltigen Forschungsförderung durchgeführt. Zum einen wurde ein Studiensekretariat etabliert, wodurch Initiation und Begleitung klinischer Studien wesentlich effizienter gestaltet werden konnten. Zahlreiche Studien zur Verbesserung von Krebstherapie, zur Optimierung bestehender und zur Etablierung neuer Operationstechniken trugen dazu bei, eine umfassende Patientenversorgung auf höchstem Niveau zu gewährleisten. Eine zweite Strukturkomponente zur stärkeren Vernetzung klinischer Forschung mit modernster molekularmedizinischer Grundlagenforschung war die Einrichtung der Abteilung Molekulare und Experimentelle Chirurgie im Jahr 2003. Das große Bestreben leistungsfähige Grundlagenforschung an der Chirurgischen Klinik zu etablieren, kommt auch in der Einrichtung des Klinischen Genanalyse Labors zum Ausdruck. Dieses hochmodern ausgestattete Labor ermöglichte es erstmals Hochdurchsatzanalysen zu Krebs-assoziierter Genexpression und Genfunktion auf dem Campus der Universität Erlangen durchzuführen.

The major research focus of the Department of Surgery is on oncology. Research activities are structured into two parts: **Clinical Research** (clinical trials, clinical diagnosis and therapy research) and **Molecular Medical Research** (inflammation and angiogenesis research). In the reporting period important efforts were undertaken to improve the research activities in the department. First a clinical trials office was established. This support component significantly improved the initiation and follow-up of clinical trials. Numerous trials were performed, targeting at the improvement of cancer therapy and presently available surgical techniques. This guarantees patient care on the highest available level. A second structure component fostered the interaction between clinical research and modern molecular medical research. For this reason the section of Molecular and Experimental Surgery was established in the year 2003. In addition the laboratory for clinical gene analysis was inaugurated, documenting the constant activity to implement powerful and internationally competitive basic research at the Department of Surgery. The clinical gene analysis laboratory for the first time enabled researchers to perform high throughput analyses of cancer-associated gene expression and gene function at the Campus of the University Erlangen.

1. Klinische Forschung

Klinische Studien

Bereits seit vielen Jahren plant und führt die Chirurgische Klinik Erlangen erfolgreich interdisziplinäre multizentrische Studien insbesondere aus dem Bereich der chirurgischen Onkologie durch. Zur Bündelung dieser Aktivitäten und Bewältigung der Formalitäten wurde im Jahre 2003 ein Studiensekretariat eingerichtet. Aufbauend auf diese Strukturkomponente wurden im Berichtszeitraum zahlreiche Studien erfolgreich abgeschlossen und zahlreiche neue initiiert.

Gastrointestinale Tumoren: International die größte Aufmerksamkeit verzeichnete der Abschluss der Studie „Präoperative versus postoperative Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms" (CAO/ARO/AIO 94) im Jahr 2004. In dieser Studie, die in enger Zusammenarbeit mit der Strahlenklinik durchgeführt wurde, konnte erstmals bewiesen werden, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie die Häufigkeit von Lokalrezidiven auf die Hälfte senkt. In einer darauf aufbauenden Phase II-Studie „Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin plus Oxaliplatin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III" konnte dann gezeigt werden, dass eine Intensivierung der Chemotherapie verträglich ist. Im Jahr 2006 wurde die Studie „Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom in UICC-Stadien II und III" (CAO/ARO/AIO-04) begonnen (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, Prof. Dr. J. Göhl). Weitere laufende Studien zum kolorektalen Karzinom befassen sich mit der Frage, wie die multidisziplinäre Therapie von Lebermetastasen zu optimieren ist. Eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie vergleicht Irinotecan (CPT-11) in Kombination mit einer 5-FU/Folinsäure-(FA)Infusionsbehandlung und der alleinigen Gabe dieser 5-FU/FA-Infusionsbehandlung als adjuvante Behandlung nach Resektion von Lebermetastasen (CPT-GMA-301) (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, PD Dr. S. Yedibela). Zudem wird der Effekt von prä- und postoperativer Chemotherapie mit Oxaliplatin, 5-FU und FA versus alleinige Chirurgie bei resektablen Lebermetastasen kolorektaler Primärtumoren im Rahmen einer Phase III-Studie bestimmt (EORTC 40983) (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, PD Dr. S. Yedibela). Zum lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen Pankreaskopfkarzinom wird in einer prospektiv-randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie untersucht, ob eine neoadjuvante Radiochemotherapie zu einer Verbesserung des medianen Überlebens führt (ISRCTN78805636) (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, Prof Dr. T. Meyer, Dr. H. Golcher).

Melanom: In enger Kooperation mit der Dermatologischen Klinik, und wiederum der Strahlenklinik wurde im Berichtszeitraum das Konzept der Pförtnerlymphknotenbiopsie bei Primärmelanomen im klinischen Stadium I (kein Hinweis auf regionäre oder Fernmetastasen) weiter verfolgt, die Patienten prospektiv erfasst und ausgewertet. In diesem Rahmen erfolgte die Teilnahme an einer Verlaufsstudie des Melanom-

programms der WHO und seit 2005 an der interdisziplinären Studie der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie und der Vereinigung für Operative Dermatologie. Bei letzterer Studie wird bei Patienten mit Mikrometastasen im Pförtnerlymphknoten (< 2 mm) die nachfolgende systematische Lymphknotendissektion gegenüber der alleinigen Beobachtung verglichen (Prof. Dr. J. Göhl, Prof. Dr. T. Meyer, Dr. C. Knorr, Dr. N. Melling).

Diagnose- und Therapieforschung

Im Rahmen der **Diagnose-orientierten klinischen Forschung** wurde in der Abteilung Gefäßchirurgie nach zuverlässigen in vivo-Nachweisen extracranieller Veränderungen der Halsschlagadern im Bereich der Carotisbifurkation gesucht, um Patienten mit einem hohen cerebralen Insultrisiko zuverlässig zu erkennen. In laufenden Studien, die in Kooperation mit der Gefäßchirurgischen Klinik in Mülheim/Ruhr und dem Institut für Pathologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken – Bergmannsheil – in Bochum durchgeführt werden, wird die Grauwertanalyse digitalisierter Sonografiebilder der Carotisgabel anhand von in vitro-Studien an Endarteriektomiepräparaten weiterentwickelt. Beim Vergleich von Ultraschalldarstellungen die zweidimensional bzw. dreidimensional erhoben wurden, zeigten beide Verfahren sehr gute untersucherunabhängige Reproduzierbarkeit und lieferten vergleichbare Ergebnisse. Somit bietet das oft geforderte dreidimensionale Verfahren keine Verbesserung gegenüber dem zweidimensionalen Vorgehen. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische Radiologie und dem Zentralen Radiologie Institut des Allgemeinen Krankenhauses Linz, Österreich, werden computertomografische und kernspintomografische Untersuchungen der Endarteriektomiepräparate zur in vitro-Diagnostik der Plaquemorphologie durchgeführt (Prof. Dr. W. Lang, PD Dr. C. Denzel).

Im Rahmen der **Therapieforschung** standen im Berichtszeitraum neue Ansätze für die Behandlung von Hyperhidrose, Erythrophobie und Inkontinenz, sowie zur Anwendung hyperthermer Extremitätenperfusion im Vordergrund.

Bei lokoregionärer primärer Hyperhidrose oder Erythrophobie und dem Versagen konservativer Therapiemaßnahmen wurde die endoskopische transthorakale Sympathikusblockade erfolgreich angewandt. Im Berichtszeitraum wurde mit MIBG-SPECT und Baroreflexstimulation untersucht, welchen Einfluss die chirurgische Sympathikusblockade auf die Morphologie der sympathischen Innervation des Herzens hat und ob fassbare Veränderungen der Herzfrequenz/ des Blutdrucks durch den Eingriff entstehen. Des Weiteren wurde mittels quantitativer Sudometrie und Thermokameraaufnahmen der Effekt unterschiedlicher Höhenlokalisationen der Sympathikusblockade auf die Reduktion der Hyperhidrose einerseits und die Ausprägung des postoperativen kompensatorischen Schwitzens andererseits untersucht (PD Dr. C. Schick, Dr. S. Krüger).

International sehr viel beachtete Ergebnisse wurden im Bereich der Inkontinenzbehandlung erarbeitet. Ein erheblicher Teil anorektaler Dysfunktionen beruht auf entweder nicht direkt rekonstruierbaren morphologischen Defekten oder auf Störungen von deren Innervation. Es war erstmalig möglich, durch Einsatz implantierbarer Neuroprothesen und chronische Niederfrequenzstimulation der sakralen Spinalnerven funktionelle Reserven des Kontinenzorgans zu nutzen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sowohl die Kontinenzfunktion als auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich durch einen implantierten Neurostimulator verbessert wird (Prof. Dr. K. Matzel). Weiterhin hängt die Anorektalfunktion nicht nur von der Integrität der Anatomie des Rektums, des Analkanals und der umgebenden pelvinen Strukturen ab, sondern unterliegt auch der zerebralen Kontrolle. Ziel des Projekts waren Untersuchungen zur zerebralen Kontrolle des Kontinenzorgans mittels funktionellem MRT. Es konnte gezeigt werden, dass die komplexe Integration unterschiedlicher peripherer Funktionen des anorektalen Kontinenzorgans sich auch cerebral widerspiegelt (Prof. Dr. K. Matzel, PD Dr. B. Bittorf).

Eine weitere Studie untersuchte die Wirkung hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion bei multiplen Haut- und Subkutanmetastasen (sog. In-transit Metastasen). Hierzu wurde eine modifizierte Perfusionstechnik bei über 100 Patienten evaluiert. Eine internationale Kooperation wurde mit der Teilnahme an einer randomisierten Phase III-Studie (EORTC-Studie 18021) bei Patienten mit Lebermetastasen von Uveamelanomen etabliert, bei der der Stellenwert einer intraarteriellen Zytostatikaperfusion der Leber mit Fotemustin untersucht wird. Die ersten Patienten wurden eingeschlossen (Prof. Dr. T. Meyer, PD Dr. J. O. Pelz).

Außerdem wurden mehrere **Studien zu neuen Operationstechniken bei allgemeinen chirurgischen Fragestellungen** durchgeführt. Seit dem Jahre 1991, als die erste laparoskopische Kolonresektion durchgeführt wurde, hat sich das Feld der Indikationen beträchtlich erweitert. Im Berichtszeitraum wurden vergleichende klinische Untersuchungen zum offenen und laparoskopischen Vorgehen bei Erkrankungen des Intestinaltrakts durchgeführt. Die kleineren Inzisionen sind mit weniger Schmerzen, rascherer Mobilisation und Rekonvaleszenz und kürzerer stationärer Behandlungszeit verbunden. Im Vergleich zu anderen laparoskopischen Operationen ist die minimal-invasive Kolonchirurgie durch ihren Einsatz in allen vier Quadranten des Abdomens und die oft notwendige Rekonstruktion der Darmkontinuität besonders anspruchsvoll und benötigt spezifische und optimierte Ausbildungsverfahren. In der Chirurgischen Klinik wird deshalb an neuen Konzepten für die multimediale Internet-basierte Darstellung optimierter Vorgehensweisen gearbeitet. Die Verfügbarkeit entsprechender Lehransätze soll eine optimale Ausbildung für Chirurgen ermöglichen und der Sicherheit des Patienten dienen (PD Dr. H. P. Kessler). In zwei weiteren laufenden Studien, die zusammen mit dem Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie durchgeführt wurden, werden drei Nahttechniken/Fäden im Hinblick auf die spätere Entstehung von Narbenbrüchen verglichen (INSECT) und die beste Therapiestrategie bei akuter Cholezystitis ermittelt (ACDC) (PD Dr. H. P. Kessler, Dr. H. Golcher).

Ein weiteres wichtiges Projekt untersucht die mögliche Anwendung rechnerunterstützter Chirurgie und Robotik zur Optimierung der Patientenversorgung. Durch eine 3-D-Lichtfeld-

visualisierung (Reelle Oberfläche) und Registrierung mit CT-Daten (Tiefeninformation) wird für den Operateur das Operationsgebiet mit deutlich verbesserten Einblicksmöglichkeiten dargestellt. Neben dem „live"-Endoskopie-Bild kann die Szenerie gegebenenfalls aus berechneten Blickwinkeln betrachtet werden, die nicht von der Kamera angesteuert werden können. Zudem können wichtige Zusatzinformationen, z.B. über Gefäßverläufe, interaktiv eingeblendet werden. Das System wird gegenwärtig bei realen Operationen eingesetzt und evaluiert (Dr. S. Krüger).

1. Clinical Research

Clinical Trials

For many years the Department of Surgery of the Medical Center of the University of Erlangen has successfully been conducting interdisciplinary multicentric trials especially in surgical oncology. For collimating these activities and coping with formalities a clinical trials office was established in 2003. This new structural component clearly supported that a manifold of different trials could be successfully completed and many new studies could be initiated.

Gastrointestinal tumors: Highest international visibility was obtained when the study "Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer" (CAO/ARO/AIO 94) was finalized in the year 2004. In this study, in close cooperation with the Department of Radiotherapy, it was demonstrated for the first time that preoperative chemoradiotherapy reduces the frequency of local relapse to a half. In a subsequent phase II – trial "Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin for local advanced rectal cancer UICC-stage II and III" it was demonstrated that a more intensive chemotherapy is tolerable. In 2006 the trial "Neoadjuvant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) and oxaliplatin versus 5-FU alone in locally progressed rectal cancer of UICC stages II and III" (CAO/ARO/AIO – 04) was started (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, Prof. Dr. J. Göhl). Further studies on colorectal carcinoma analyze the optimal multidisciplinary therapy of liver metastases. A multicentric open randomized phase III trial compares irinotecan and 5-FU/folic acid (FA) to 5-FU/FA alone after resection of liver metastases for colorectal cancer (CPT-GMA-301) (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, PD Dr. S. Yedibela). The effect of pre- and post-operative chemotherapy with oxaliplatin, 5-FU and FA versus surgery alone in resectable liver metastases from colorectal origin is analyzed in a phase III study (EORTC 40983). (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, PD Dr. S. Yedibela). In addition, a prospectively randomized multicentric phase III trial investigates, if preoperative chemoradiation of a resectable tumour of the pancreatic head leads towards better median overall survival (ISRCTN78805636) (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, Prof. Dr. T. Meyer, Dr. H. Golcher).

Melanoma: In close cooperation with the Departments of Radiooncology and Dermatology the concept of sentinel node biopsy in stage I primary melanoma (no regional or distant metastases) was further investigated. The patients were prospectively evaluated and analyzed. In this context, we have participated in an observational study of the WHO melanoma program and since 2005 in an ongoing interdisciplinary study initiated by the Working Group of Dermatological Oncology, the Surgical Working Group on Oncology and the Association for Operative Dermatology. The latter study investigates if patients with micrometastases of the sentinel node (<2 mm) benefit from radical regional lymph node dissection in comparison with observation alone (Prof. Dr. J. Göhl, Prof. Dr. T. Meyer, Dr. C. Knorr, Dr. N. Melling).

Diagnosis and Therapy Research

In the course of diagnosis-oriented clinical research the research aim of the Section of Vascular Surgery is to provide reliable *in vivo* diagnostics of extracranial changes in the carotid arteries in the region of the carotid bifurcation for recognizing patients at high risk of cerebral insult. In ongoing studies, which are conducted in close co-operation with the Vascular Surgery Clinic in Mülheim/Ruhr and the Institute for Pathology at the Bergmannsheil Trades Associations Hospital in Bochum, grey scale analysis of digitalized ultrasonography images of the carotid bifurcation will be further developed, using *in vitro* studies of endarterectomy specimens. In a currently evaluated study comparable results were obtained with two dimensional cuts versus three dimensional data sets for *in vitro* imaging of internal carotid artery plaques, in the median gray-scale value. No significant advantage of the often promoted three dimensional approach was detected. In close collaboration with the Institute for Diagnostic Radiology and the Central Institute of Radiology of the General Hospital Linz, Austria, CT and MRI studies on the endarterectomy specimens for in vitro diagnosis of the plaque morphology are carried out (Prof. Dr. W. Lang, PD Dr. C. Denzel).

Therapy Research was directed to the development of new approaches for therapy of hyperhidrosis, enythrophobia and incontinence as well as to the application of hyperthermic perfusion of extremities.

The endoscopic thoracic sympathetic block was successfully used for treatment of primary regional hyperhidrosis/ erythrophobia in patients without other non-operative therapeutical options. By MIBG-SPECT and baroreflex stimulation possible changes of morphology of sympathetic cardiac enervation and reduction of heart frequency/ blood pressure were investigated. Furthermore the effects of different levels of sympathetic block on vasoconstrictor function and on development of postoperative compensatory sweating were measured by quantitative sudometry and thermography (PD Dr. C. Schick, Dr. S. Krüger).

Internationally broadly recognized results were obtained in projects on the treatment of incontinence. A prominent part of anorectal dysfunctions is either based on not directly repairable morphological defects or on disturbances of the respective enervation. For the first time it was possible to exploit functional over-capabilities of the continence organ by the use of implanted neuroprotheses via chronic low frequency stimulation

of sacral spinal nerves. It could be shown that both continence function and life quality of the respective patients were significantly improved by the implanted neuro-stimulatory device (Prof. Dr. K. Matzel). Anorectal function is not only dependent on the integrity of the anatomy of the rectum, the anal channel and the surrounding pelvical structures but is also a subject of cerebral control functions. The aim of this project was to determine the cerebral control of the continence organ by functional MRI. It was found that the complex integration of different peripheral functions of the anorectal continence organ is reflected at the cerebral level (Prof. Dr. K. Matzel, PD Dr. B. Bittorf).

Another topic of surgical research has been hyperthermic isolated limb perfusion for multiple cutaneous or subcutaneous metastases (so-called in-transit metastases). The clinical results of a modified perfusion technique were evaluated in more than 100 patients. An international cooperation has been established by participation in a randomized phase III trial (EORTC 18021) on patients with liver metastases from uveal melanoma. The object of the study is to test the effect of intra-arterial chemoperfusion with fotemustine. The first patients have been included (Prof. Dr. T. Meyer, PD Dr. J. O. Pelz).

In addition, several **studies on novel operation techniques in general surgery** were conducted. Since 1991 when the first laparoscopic colonic resection was carried out the indications for a laparoscopic approach have broadened considerably. Clinical data in open and laparoscopic surgery were collected and compared for the most important indications in order to permit conclusions for potential advantages of either technique. Smaller incisions, less pain, faster mobilization and recovery as well as reduced hospitalization were the advantages of laproscopic approaches. Minimal invasive colon surgery is more demanding than many other laparoscopic operations as it requires special techniques for all quadrants of the abdominal cavity and, in most cases, also some form of reconstruction of gastointestinal tract continuity. This requires specific and optimized training procedures. The Department of Surgery is working on novel concepts for a multimedia internet-based demonstration of optimized operation procedures. The availability of respective training approaches will improve the training of surgeons and the safety of patients (PD Dr. H. P. Kessler). In two further studies together with the Study Center of the German Society of Surgery (SDGC) three different techniques/sutures for closure of the abdomen with regard to developing incisional hernias were compared (INSECT) and the best therapeutic strategy for treatment of acute cholecystitis were evaluated (ACDC) (PD Dr. H.P. Kessler, Dr. H. Golcher).

A final project evaluated potential application of "computer assisted surgery". Through 3-D-light-field visualization (real surface) and registration with CT-data (depth information) augmented reality of the operation field is provided for the surgeon. Besides the live endoscopic image it is possible to view the scene from positions which were not accessible for the camera. Furthermore, important additional information, such as vessel structure and position, can be interactively included any time. The whole system and the algorithms of image enhancement are used during real operations and are evaluated by surgeons (Dr. S. Krüger).

Internationale Kooperationen / International collaborations

PD Dr. F. Fellner, Zentrales Radiologie Institut, Allgemeines Krankenhaus Linz, Österreich

Prof. Dr. Gnant, Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich

Prof. Dr. Lange/Dr. Marti, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Prof. Dr. Öfner, Universitätsklinik Innsbruck, Österreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bittorf B, Stadelmaier U, Gohl J, Hohenberger W, Matzel KE (2004) Functional outcome after intersphincteric resection of the rectum with coloanal anastomosis in low rectal cancer. Eur J Surg Oncol 30: 260-5

Brueckl WM, Heinze E, Milsmann C, Wein A, Koebnick C, Jung A, Croner RS, Brabletz T, Gunther K, Kirchner T, Hahn EG, Hohenberger W, Becker H, Reingruber B (2004) Prognostic significance of microsatellite instability in curatively resected adenocarcinoma of the small intestine. Cancer Lett 203: 181-90

Denzel C, Lell M, Maak M, Hockl M, Balzer K, Muller KM, Fellner C, Fellner FA, Lang W (2004) Carotid artery calcium: accuracy of a calcium score by computed tomography-an in vitro study with comparison to sonography and histology. Eur J Vasc Endovasc Surg 28: 214-20

Fitze G, Schreiber M, Hohenberger W, Hummer HP, Roesner D, Schackert HK (2004) Interaction of RET proto-oncogene codon 609 germline mutations with RET haplotypes characterized by c.135G>A alleles modifying MEN 2A or HSCR phenotypes. Am J Med Genet A 129: 323-5

Jarrett ME, Matzel KE, Christiansen J, Baeten CG, Rosen H, Bittorf B, Stosser M, Madoff R, Kamm MA (2004) Sacral nerve stimulation for faecal incontinence in patients with previous partial spinal injury including disc prolapse. Br J Surg 92: 734-9

Knorr C, Reingruber B, Meyer T, Hohenberger W, Stremmel C (2004) Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. Int J Colorectal Dis 19: 181-7

Link K, Happich K, Schirner I, Jungert B, Bruckl V, Mannlein G, Bruckl WM, Merkel S, Gohl J, Hohenberger W, Hahn EG, Wein A (2004) Palliative second-line treatment with weekly high-dose 5-fluorouracil as 24-hour infusion and folinic acid (AIO) plus oxaliplatin after pre-treatment with the AIO-regimen in colorectal cancer (CRC). Anticancer Res 24: 385-91

Matzel KE, Kamm MA, Stosser M, Baeten CG, Christiansen J, Madoff R, Mellgren A, Nicholls RJ, Rius J, Rosen H (2004) Sacral spinal nerve stimulation for faecal incontinence: multicentre study. Lancet 363: 1270-6

Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenberger W (2004) Innovations in fecal incontinence: sacral nerve stimulation, Dis Colon Rectum 47: 1720-8

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351: 1731-40

Fellner C, Lang W, Janka R, Wutke R, Bautz W, Fellner FA (2005) Magnetic resonance angiography of the carotid arteries using three different techniques: accuracy compared with intraarterial x-ray angiography and endarterectomy specimens. J Magn Reson Imaging 21: 424-31

Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider ICH (2005) Tumor site predicts outcome after radiochemotherapy in squamous-cell carcinoma of the anal region: long-term results of 101 patients. Dis Colon Rectum 48: 1742-51

Gunther K, Leier J, Henning G, Dimmler A, Weissbach R, Hohenberger W, Forster R (2005) Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7. Int J Cancer 116: 726-33

Hohenberger W, Bittorf B, Papadopoulos T, Merkel S (2005) Survival after surgical treatment of cancer of the rectum. Langenbecks Arch Surg 390: 363-72

Holzer B, Matzel K, Schiedeck T, Christiansen J, Christensen P, Rius J, Richter P, Lehur PA, Masin A, Kuzu MA, Hussein A, Oresland T, Roche B, Rosen HR; Study Group for Quality of Life in Rectal Cancer (2005) Do geographic and educational factors influence the quality of life in rectal cancer patients with a permanent colostomy? Dis Colon Rectum 48: 2209-16

Jarrett ME, Matzel KE, Stosser M, Baeten CG, Kamm MA (2005) Sacral nerve stimulation for fecal incontinence following surgery for rectal prolapse repair: a multicenter study. Dis Colon Rectum 48: 1243-8

Rodel C, Martus P, Papadoupolos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C (2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 23: 8688-96

Yedibela S, Elad L, Wein A, Dimmler A, Merkel S, Hohenberger W, Meyer T (2005) Neoadjuvant chemotherapy does not increase postoperative complication rate after resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 31: 141-6

Bittorf B, Ringler R, Forster C, Hohenberger W, Matzel KE (2006) Cerebral representation of the anorectum using functional magnetic resonance imaging. Br J Surg 93: 1251-7

Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Gohl J (2006) The influence of abdomino-peranal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. Colorectal Dis 8: 23-33

Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, Meyer T, Korinth G, Angerer J, Drexler H (2006) Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. Eur J Surg Oncol 32: 1222-5

Yedibela S, Klein P, Feuchter K, Hoffmann M, Meyer T, Papadopoulos T, Göhl J, Hohenberger W (2006) Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. Ann Surg Oncol 13: 1538-44

2. Molekularmedizinische Grundlagenforschung

Die Abteilung Molekulare und Experimentelle Chirurgie nahm Ende 2003 die Arbeit auf. Sie stellt eine Forschungsplattform bereit, um onkologische Fragestellungen der Chirurgischen Klinik molekular- und zellbiologisch zu analysieren und um langfristig verbesserte Diagnoseverfahren und Therapiestrategien für die Krebsbehandlung zu entwickeln. Gegenwärtig sind vier promovierte Molekularbiologen, sechs naturwissenschaftliche Doktoranden, eine medizinische Doktorandin, fünf technische Mitarbeiter und drei Gastärzte in der Abteilung tätig. Die Finanzierung erfolgt überwiegend aus Drittmitteln (DFG, Deutsche Krebshilfe, BMBF, IZKF). Spezifischer Forschungsgegenstand der Abteilung sind die molekularen Mechanismen entzündungsassoziierter Angiogenese bei kolorektalem Karzinom und Kaposi-Sarkom. Im Berichtszeitraum wurden wichtige Einblicke in die vielfältigen Wirkungen entzündlicher Stromareaktionen auf die Tumorangiogenese erarbeitet. Von größter Bedeutung war, dass die GTPase Guanylat-Bindungsprotein-1 (GBP-1) als neuer Marker einer entzündlichen Aktivierung von Blutgefäßen identifiziert werden konnte. Unter Verwendung dieses Markers konnte gezeigt werden, dass die wichtigsten Entzündungsmediatoren, nämlich die inflammatorischen Zytokine Interleukin-1beta, Tumornekrosefaktor-alpha und Interferon-gamma die Angiogenese hemmen. Vertiefende Untersuchungen zeigten, dass GBP-1 diese angiogenesehemmende Wirkung in Endothelzellen vermittelt, indem es entscheidende angiogenetische Prozesse, nämlich die Proliferation und die Invasion von Endothelzellen, blockiert. Immunhistochemische Untersuchungen zur GBP-1-Expression in kolorektalen Karzinomen von 388 Patienten zeigten, dass GBP-1 mit einem hoch-signifikant verbesserten krebsbezogenen 5-Jahres-Überleben assoziiert ist und in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Marker für ein auf 50% reduziertes krebsbezogenes Todesrisiko ist. Diese Ergebnisse belegen die klinische Bedeutung GBP-1-assoziierter/vermittelter Angiostase. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass GBP-1 von Endothelzellen freigesetzt wird. GBP-1 ist somit die erste sekretierte GTPase. Mittels eines patentierten Verfahrens gelang es GBP-1 im Serum nachzuweisen. Diese Arbeiten eröffnen erstmals die Möglichkeit über den serologischen Nachweis von GBP-1 intrinsische Angiostase bei Patienten mit kolorektalem Karzinom nachzuweisen. Der Nachweis von intrinsischer Immunangiostase könnte ein wichtiges Vorhersagekriterium für das Ansprechen bei antiangiogener Therapie bereitstellen (Prof. Dr. Dr. M. Stürzl, Dr. E. Naschberger). Im Berichtszeitraum gelang es zudem, ausschließlich aus HBFG-Mitteln finanziert, das Labor für klinische Genanalyse an der Chirurgischen Klinik zu etablieren. Die Schlüsseltechnologie dieses Labors sind Zellchipanalysen für Hochdurchsatzuntersuchungen von Kooperationswirkungen von Genen. Mit dieser Technologie gelang es neue tumorigene Kombinationswirkungen von verschiedenen Genen des humanen Herpesvirus-8 zu identifizieren, welche ursächlich mit der Entstehung des Kaposi-Sarkoms verbunden sein könnten (Prof. Dr. Dr. M. Stürzl, Dr. M. Thurau).

In einem weiteren Projekt wurden Gene identifiziert, die mit einer Lymphknotenmetastasierung beim kolorektalen Karzinom prognostisch assoziiert sind. Für Patienten mit Lymphknotenmetastasen wird gegenwärtig eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Eine valide präoperative, bildgebende Detektion von Lymphknotenmetastasen, welche zu einer Individualisierung der Therapie führen könnte, ist derzeit nicht ausreichend möglich. Im Rahmen des Projekts wurde von Patienten mit Tumorstadien UICC I, II und UICC III Tumorgewebe postoperativ asserviert. Nach makroskopischer Dissektion zur Anreicherung von Karzinomgewebe wurde RNA isoliert und diese auf Microarrays (HG-U133A, Affymetrix) hybridisiert. Durch Analyse der Expression von 22.155 Genen gelang es fünfzig signifikant differentiell exprimierte Gene zu identifizieren, mit denen eine Lymphknotenmetastasierung mit einer Wahrscheinlichkeit von 67% vorhersagbar ist. Der Nachweis der Expression dieser patentierten Gengruppe mit modernen Verfahren könnte ein wichtiges Kriterium für eine individuelle Therapieplanung bilden (PD Dr. R. Croner). Ein weiteres Grundlagen-orientiertes Forschungsprojekt befasste sich mit den Effekten von Hyperthermie und Zytostatika (HIPEC) auf die Heilung intestinaler Anastomosen. Diese Untersuchungen wurden an einem Rattenmodell untersucht. 36 Wag/Rija Ratten wurden in drei Gruppen von je 12 Tieren randomisiert: Gruppe 1 – Kontrolle (nur Kolonanastomose), Gruppe 2 – HIPEC-VOR (Mitomycin C in einer Konzentration von 20mg/qm, Kolonanastomose vor HIPEC), Gruppe 3 – HIPEC-NACH (Mitomycin C in einer Konzentration von 20mg/qm, Kolonanastomose nach HIPEC). 4 und 10 Tage nach der Intervention wurden Berstungsdruck und Berstungsstellen festgehalten, sowie Kollagenablagerungen, Entzündung und Fremdkörperreaktionen bestimmt. Es gab nur wenige Unterschiede zwischen den beiden HIPEC-Gruppen, diese zeigten jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe einen deutlich geringeren Berstungsdruck und den Verlust von Kollagen. Die Berstungsstellen traten überwiegend im Bereich der Anastomosen auf. Der Grad an Kollagenakkumulation korrelierte positiv mit dem Berstungsdruck. Diese Ergebnisse zeigen, dass HIPEC die Heilung von Kolonanastomosen bei Ratten vermindert (PD Dr. J. O. Pelz).

2. Molecular Medical Research

The Section of Molecular and Experimental Surgery was established at the end of 2003 in order to provide a research platform for molecular and cell biologic analyses of oncology-related clinical questions. The aim is to improve diagnosis and therapy of cancer. At present the group consists of four postdocs, six PhD students, one M.D. student, five technicians and three guest surgeons. Financial support is obtained predominantly by grants (DFG, German Cancer Aid, BMBF, IZKF). Specific research focus are the molecular mechanisms of inflammation-associated angiogenesis in colorectal carcinoma and Kaposi`s sarcoma. In the reporting period important insights into the manifold effects of inflammatory stroma reactions in tumor angiogenesis were obtained. Clinically most relevant was the inauguration of the GTPase guanylate binding protein-1 (GBP-1) as a novel marker for inflammatory activation of blood vessel endothelial cells. With this marker it could be shown that the most important mediators of inflammation namely the inflammatory cytokines interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma inhibit angiogenesis, both, in vitro and in vivo. Further experiments showed that GBP-1 is the key mediator of this anti-angiogenic activity by inhibiting two major angiogenic processes in endothelial cells, namely endothelial cell proliferation and invasion. Immunohistochemical examination of GBP-1 expression in colorectal carcinomas of 388 patients showed that GBP-1 expression is strongly associated with a significantly improved cancer-related 5-year-survival. Multivariate analysis showed that GBP-1 is an independent marker of a reduced risk of cancer-related death by 50%. Surprisingly it was found that GBP-1 is secreted from endothelial cells. These results, which established GBP-1 as the first cell-secreted GTPase, opened new perspectives for serologic screening of intrinsic angiostasis in patients with colorectal carcinoma. Using a patent pending method the detection of angiostasis via increased GBP-1-concentrations in the blood may have predictive value in order to determine the susceptibility of patients for antiangiogenic therapy (Prof. Dr. Dr. Michael Stürzl, Dr. Elisabeth Naschberger). Furthermore, the laboratory for clinical gene analysis has been established in the Department of Surgery. The equipment of this high-tech laboratory was almost exclusively financed through HBFG grants. The key technology of this laboratory is cell chip analysis, which allows high-throughput investigation of cooperative gene effects. Using this technology we could identify new tumorigenic combination effects of different genes encoded by human herpesvirus-8, the causative agent of Kaposi`s sarcoma (Prof. Dr. Dr. Michael Stürzl, Dr. Mathias Thurau).

Another project targeted at the identification of genes, which are prognostically associated with lymph node metastasis of colorectal cancer. Presently, all patients with lymph node metastasis are subjected to adjuvant chemotherapy. A valuable preoperative detection method of lymph node metastasis by imaging procedures is not available as yet. In the course of this project tumor samples of TNM-stage I, II and III were shock frozen in liquid nitrogen immediately after surgery. The samples underwent cryotomy after manual dissection for tumor tissue enrichment. RNA was isolated from the harvested material and hybridized to GeneChips (HG-U133A, Affymetrix). Evaluation of the expression of 22.215 genes identified fifty genes which were significantly differently expressed between stage I, II versus III colorectal carcinoma. Using these 50 genes as markers, a prediction of 67% for lymphatic metastasis was possible. These findings indicated that molecular staging of colorectal carcinoma is possible, which may help to guide individual CRC treatment prior to surgical resection (PD Dr. R. S. Croner). An additional basic-research oriented research project investigated the effects of hyperthermia and chemotherapy (HIPEC) on the healing of intestinal anastomoses. These studies were carried out on a rat model. 36 Wag/Rija rats were randomized into three groups of 12 animals each: group I: control (only colonic anastomosis), group II: HIPEC-PRE (Mitomycin C in a concentration of 20 mg/qm, colonic anastomosis before HIPEC), group III: HIPEC-POST (Mitomycin C in a concentration of 20 mg/qm, colonic anastomosis after HIPEC). 4 and 10 days after intervention, bursting pressure and bursting sites were recorded. Collagen deposits, inflammation and foreign body reactions were evaluated. There were almost no differences between both HIPEC groups. In contrast, both HIPEC groups showed lower bursting pressure and decreased collagen deposition as compared to the control group. Bursting was overwhelmingly located at the site of the anastomoses. The degree of collagen accumulation was positively correlated with the bursting pressure. Overall, these results clearly demonstrate that HIPEC impairs wound healing in colonic anastomoses in rats (PD Dr. J. O. Pelz).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. M. Götte, Department of Microbiology and Immunology, McGill University, Montreal, Quebec, Kanada

Prof. Dr. A. Griffioen, Angiogenesis Laboratory, Department of Pathology, Research Institute for Growth and Development (GROW), University of Maastricht, Niederlande

PD Dr. C. Hohenadl, Austrianova Biomanufacturing AG, Wien, Österreich

Prof. Dr. C. Morris, Department of Microbiology and Immunology, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana, U.S.A.

Prof. Dr. M. Thome, Biochemistry Department, Epalinges, Schweiz

Prof. Dr. E. Tschachler, Abteilung Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Croner RS, Guenther K, Foertsch T, Siebenhaar R, Brueckl WM, Stremmel C, Hlubek F, Hohenberger W, Reingruber B (2004) Tissue preparation for gene expression profiling of colorectal carcinoma: three alternatives to laser microdissection with preamplification. J Lab Clin Med 143: 344-51

Matzen K, Dirkx AE, oude Egbrink MG, Speth C, Götte M, Ascherl G, Grimm T, Griffioen AW, Stürzl M (2004) HIV-1 Tat increases the adhesion of monocytes and T-cells to the endothelium in vitro and in vivo: implications for AIDS-associated vasculopathy. Virus Research 104: 145-55

Naschberger E, Werner T, Vicente AB, Guenzi E, Topolt K, Leubert R, Lubeseder-Martellato C, Nelson PJ, Stürzl M (2004) Nuclear factor-kappaB motif and interferon-alpha-stimulated response element co-operate in the activation of guanylate-binding protein-1 expression by inflammatory cytokines in endothelial cells. Biochem J 379: 409-20

Riese J, Niedobitek G, Lisner R, Jung A, Hohenberger W, Haupt W (2004) Expression of Interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 by peritoneal sub-mesothelial cells during abdominal operations. J Pathol 202: 34-40

Ritsch A, Ebenbichler C, Naschberger E, Schgoer W, Stanzl U, Dietrich H, Heinrich PC, Saito K, Patsch JR (2004) Phage-displayed recombinant single-chain antibody fragments with high affinity for cholesteryl ester transfer protein (CETP): cDNA cloning, characterization and CETP quantification. Clin Chem Lab Med 42: 247-55

Croner RS, Foertsch T, Brueckl WM, Guenther K, Siebenhaar R, Stremmel C, Matzel KE, Papadopoulos T, Kirchner T, Behrens J, Klein-Hitpass L, Stürzl M, Hohenberger W, Reingruber B (2005) Common denominator genes that distinguish colorectal carcinoma from normal mucosa. Int J Colorectal Dis 20: 353-62

Croner RS, Peters A, Brueckl WM, Matzel KE, Klein-Hitpass L, Brabletz T, Papadopoulos T, Hohenberger W, Reingruber B, Lausen B (2005) Microarray versus conventional prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma. Cancer 104: 395-404

Grimm T, Schneider S, Naschberger E, Huber J, Guenzi E, Kieser A, Reitmeir P, Schulz TF, Morris CA, Stürzl M (2005) EBV latent membrane protein-1 protects B cells from apoptosis by inhibition of BAX. Blood 105: 3263-9

Jörg A, Grubert T, Grimm T, Guenzi E, Naschberger E, Samson E, Oostendorp R, Keller U, Stürzl M (2005) Maternal HIV type 1 infection suppresses MMP-1 expression in endothelial cells of uninfected newborns: nonviral vertical transmission of HIV type 1-related effects. AIDS Res Hum Retroviruses 21: 940-4

Naschberger E, Bauer M, Stürzl M (2005) Human guanylate binding protein-1 (hGBP-1) characterizes and establishes a non-angiogenic endothelial cell activation phenotype in inflammatory diseases. Adv Enzyme Regul 45: 215-27

Stremmel C, Siebenhaar R, Croner R, Reingruber B, Slavin AJ, Hohenberger W (2005) Characterization of gene expression profiles of T-cells during anti-tumor response. Int J Colorectal Dis 20: 485-93

Hagner S, Stahl U, Grimm T, Stürzl M, Lang RE (2006) Expression of calcitonin receptor-like receptor in human vascular tumours. J Clin Pathol 59: 1104-7

Kneser U, Polykandriotis E, Ohnolz J, Heidner K, Grabinger L, Euler S, Amann KU, Hess A, Brune K, Greil P, Stürzl M, Horch RE (2006) Engineering of vascularized transplantable bone tissues: induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop. Tissue Eng 12: 1721-31

Naschberger E, Lubeseder-Martellato C, Meyer N, Gessner R, Kremmer E, Gessner A, Stürzl M (2006) The GTPase hGBP-1 is non-classically secreted and present in increased concentrations in the CSF of bacterial meningitis patients. Am J Pathol 169: 1088-99

Pammer J, Reinisch C, Birner P, Pogoda K, Stürzl M, Tschachler E (2006) Interferon-A prevents apoptosis of endothelial cells after short term exposure but induces replicative senescence after continuous stimulation. Lab Invest 86: 997-1007

Thurau M, Everett H, Tapernoux M, Tschopp J, Thome M (2006) The TRAF3-binding site of human molluscipox virus FLIP molecule MC159 is critical for its capacity to inhibit Fas-induced apoptosis. Cell Death Diff 13: 1577-85

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 846.400 € 2005: 609.900 € 2006: 576.600 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 63.180 € 2005: 87.000 € 2006: 170.730 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. B. Bittorf: Funktionelle Kernspintomographie cerebraler Aktivierung während Rektumdistension und willkürlicher Beckenbodenkontraktion (2004)

Dr. med. T. Horbach: Minimal-invasive operative Therapie der morbiden Adipositas - Machbarkeit / Ergebnisse / Komplikationsvermeidungsstrategien (2004)

Dr. med. R. Croner: Molekulare Charakterisierung kolorektaler Karzinome als Grundlage einer individuellen chirurgischen Therapie (2005)

Dr. med. S. Yedibela: Stellenwert der Chirurgie im multimodalen Therapiekonzept bei benignen und malignen Erkrankungen der Leber (2006)

Dr. med. C. Denzel: Bildgebende Verfahren zur Darstellung der Morphologie von arteriosklerotischen Plaques der Arteria carotis interna (2006)

Dr. med. J. Pelz: Die hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) in der Behandlung der Peritonealkarzinose. Einfluss der Perfusion auf die Tumorresponse und die Heilung von kolorektalen Anastomosen (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. R. Croner, Chirurgie (2004)

Dr. med. F. Schönleben, Chirurgie (2004)

Dr. med. U. Stadelmeier, Schwerpunkt Gefäßchirurgie (2004)

Dr. med. R. Demir, Chirurgie (2005)

PD Dr. med. T. Horbach, Schwerpunkt Viszeralchirurgie (2005)

Dr. med. J. Pelz, Chirurgie (2005)

Dr. med. K. Weber, Schwerpunkt Viszeralchirurgie (2005)

Dr. med. S. Yedibela, Chirurgie, 2005

Dr. med. C. Denzel, Schwerpunktbezeichnung Gefäßchirurgie (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Jörg, Anita Dr. rer. nat.: Untersuchung maternaler Effekte der HIV-1-Infektion auf die Genexpression in Endothelzellen nicht-infizierter Kinder (2004)

Naschberger, Elisabeth Dr. rer. nat.: A NF-B motif and ISRE cooperate in the activation of guanylate binding protein-1 expression by inflammatory cytokines in endothelial cells (2004)

Nowak, Julia Dr. med.: Der Wert der Pförtnerlymphknotenbiopsie beim Staging maligner Melanome im Stadium I (2004)

Stumpf, Philipp Dr. med.: Veränderungen und Komplikationsrate in der Chirurgie des thorakalen Ösophaguskarzinoms (2004)

Hopf, Inka Dr. med.: Die Wertigkeit der Sentinel Node Biopsie analysiert am Erlanger Patientenkollektiv (2005)

Dörfer, Jörg Dr. med.: Prospektive randomisierte Studie zum Stellenwert der radiologischen Anastomosenkontrolle nach Eingriffen am oberen GI-Trakt (2006)

Fuchs, Alexandra Dr. med.: Einfluss der Periduralanästhesie auf den postoperativen Verlauf nach Ösophagusresektion (2006)

Kammerer, Monika Dr. med.: Zum aktuellen Stellenwert der chirurgischen Thorakoskopie in der thoraxchirurgischen Praxis (2006)

Mollwitz, Marco Dr. med.: Der Einfluss der Hyperthermie auf das Tumorwachstum und die Angioneogenese bei der isolierten Extremitätenperfusion des malignen Melanoms. Eine tierexperimentelle Studie (2006)

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

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner Hohenberger
Mitglied des Vorstandes der Bayerischen Krebsgesellschaft seit 1994
Mitglied des Ausschusses seit 1995 und 1. Vorsitzender 1997/1998 der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V.
Mitglied des Ausschusses seit 1993 und Präsident 2001/2002 der Vereinigung der Gastroenterologen in Bayern e.V.
Mitglied im Beirat und Mitglied des Fachausschusses „Klinische Forschung - klinknahe Grundlagenforschung" der Deutschen Krebshilfe e.V.
Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina seit 2002
1. Vorsitzender der Sektion Chirurgische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2003 - 2005
Sprecher der Leitgruppe der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gastrointestinale Tumore der AIO, ARO und CAO bei der Deutschen Krebsgesellschaft 2003 - 2005
Mitglied des Aufsichtsgremiums des Studienzentrums der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg seit 01.01.2004
Mitglied des Beirates des Comprehensive Cancer Center des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikums in Heidelberg seit 2004

Prof. Dr. Jonas Göhl
Ordentliches Mitglied der W.H.O. Melanoma Group seit 1984
Mitgliedschaft im Berufsverband der Deutschen Chirurgen mit aktiver Beteiligung in der Facharztausbildung und in der Schwerpunktbezeichnung Viszeralchirurgie seit 1995
Leitendes Mitglied der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Malignes Melanom der Fachgesellschaften seit 2005

Prof. Dr. Thomas Meyer
Arbeitsgemeinschaft Leber-Galle-Pankreas (AG-LGP) der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie (Gründungsmitglied)
Organgruppe Peritoneum der CAO-V/Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gastrointestinale Tumore – Sektion Pankreas der Deutschen Krebsgesellschaft (Sprecher)
Mitglied der Leitlinienkonferenz Erythropoetin
Mitglied der Leitlinienkonferenz exokrines Pankreaskarzinom

Prof. Dr. Klaus Matzel
European Board of Surgical Qualification, Division Coloproctology
European Association of Coloproctology

Prof. Dr. Dr. Michael Stürzl
Stellvertretender Sprecher des Graduiertenkollegs 1071 „Viren des Immunsystems" (2004)
Wissenschaftlichen Beirat der Stiftung Experimentelle Biomedizin, Zürich (2006)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. Peter Klein: Preis für gute Lehre der Universität Erlangen, 2004

Prof. Dr. Dr. Werner Hohenberger: Ernennung zum Ehrendoktor der Universität Debrecen / Ungarn, 2005

Prof. Dr. Dr. Werner Hohenberger: Ehrenmitglied der Vereinigung Bayerischer Chirurgen, 2005

Prof. Dr. Dr. Werner Hohenberger: Verleihung des Heidelberger Anita- und Cuno-Wieland-Preis 2005 durch das Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim

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

27. Deutscher Krebskongress 22.3-26.3.2006 in Berlin

Internationales Symposion "Advanced Course in Colorectal Surgery" 29./30.5.2006

Prognosefaktoren bei Patienten mit kolorektalem Karzinom 12.-13.3.2004

Farbdopplerworkshop 24.04.2004, 6./7.5.2005, 28.10.2005

Treffen der Sektion Pankreas der Deutschen GI-Studiengruppe der Deutschen Krebsgesellschaft und Studientreffen „Neoadj. Radiochemotherapie beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen Pankreaskopfkarzinom ohne Fernmetastasen" 2.6.2005

Workshop „Lap-Band" 19.5.2006

Internationaler Workshop „International Surgeon Training – InterStimTM Therapy for Bowel Contol", Kooperation mit Universität Maastricht, Niederlande, 2-3 mal jährlich 2004-2006

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Microarray-Roboter-System mit Hybridisierungsstation (2005), HBFG-Verfahren, Prof. Dr. Dr. Stürzl, 151.000 €

Chirurgische Klinik
Kinderchirurgische Abteilung

Department of Surgery
Division of Paediatric Surgery

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-32923
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34432
http://www.chirurgie.med.uni-erlangen.de;
http://www.trichterbrust.com
E-Mail: sabine.nicholls@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. Roman T. Carbon
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36085
E-Mail: roman.carbon@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Hümmer, Hans Peter *Leiter der Anbteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. med.	peter.huemmer@uk-erlangen.de	-35974
Carbon, Roman	Prof. Dr. med.	roman.carbon@uk-erlangen.de	-33296
Reingruber, Bertram	Priv.-Doz. Dr. med.	bertram.reingruber@uk-erlangen.de	-36086
Weber, Peter	Dr. med.	peter.weber@uk-erlangen.de	-33219

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
- Gastrointestinale Fehlbildungen
- Obstipation, Stuhlinkontinenz
- Chirurgische Onkologie des Kindesalters, Metastasenchirurgie, Genexpressionsmuster
- Dokumentation, Patientenaufklärung, Qualitätssicherung, Arztrecht
- Radionuklidunterstützte Metastasenchirurgie beim Neuroblastom
- Externes Wundmanagement
- Kindliches Fettgewebe
  Reifung und Faktorenexpression

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
- Gastrointestinal malformations
- Constipation, continence
- Surgical pediatric oncology, metastatic surgery, genetic patterns
- Filing and documentation, quality management, informed consent and medicolegal aspects
- Radioisotope guided metastatic surgery in neuroblastoma
- External wound management
- Adipose tissue in childhood
  Maturation and expression of factors

1. Studien und Kooperationen

Minimal invasive Kinderchirurgie (MIKC) (Prof. Dr. med. Carbon mit Prof. Dr. med. J. Waldschmidt, Berlin. European Surgical Institute Hamburg. Prof. Dr. med. H. Till, Kinderchirurgische Klinik Universität Leipzig. G. Berci, Cedars-Sinai Medical Center, Endoscopic Research, Los Angeles, CA, USA)

Instrumentenentwicklung für MIKC (Prof. Dr. med. R. Carbon mit Prof. Dr. M. Popp, Forschungszentrum Karlsruhe, Technik und Umwelt. GIMMI Surgical Instruments, Tuttlingen; S. Leukardt, Tuttlingen (Leukardt Medizintechnischer Service), P. Warsinke (AlphaMed, Ipsheim)

Biokompatible Werkstoffe (Prof. Dr. med. R. Carbon mit Tutogen Medical GmbH Neunkirchen); Resorba, Nürnberg

Gewebemanagement mit biodegradablen Trägern (Prof. Dr. med. R. Carbon mit 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 GmbH, Heidelberg, Dr. rer. nat. Ch. Finkele, Aventis Behring, Liederbach; Dr. R. Sudarp, Dr. Suwelack Skin & Health Care, Billerbeck)

Tissue Engineering mit biodegradablen, adhäsiven Scaffolds zum Defektverschluss am Kiefer (Prof. Dr. med. R. Carbon mit Dr. med. S. Kriegelstein, Unfallchirurgie der FAU, Erlangen)

Gewebetransplantation (Prof. Dr. med. H.P. Hümmer mit Prof. Dr. med. H.-J. Pesch, Institut für Pathologie FAU, Erlangen)

Morbus Hirschsprung und verwandte Erkrankungen des ZNS (Studie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Leitung: Prof. Dr. med. A. Holschneider, Köln)

RET-Protoonkogen-Polymorphismen und EDNRB Polymorphismen bei Morbus Hirschsprung (Dr. Schreiber mit Prof. Dr. med. H.K. Schackert und Prof. Dr. med. D. Roesner, Dresden)

Innovative, antimikrobielle Wundauflagen mit flüssigem Medium (Dr. med. M. Schreiber, Prof. Dr. med. R. Carbon mit Dr. med. P. Steinrücke, BioGate Bio-Innovative Materials GmbH, Nürnberg und Th. Riesinger, NAWA USA Inc., Nürnberg)

Nationale und internationale kinderonkologische Studien in Zusammenarbeit mit der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der FAU, Erlangen

Kinderchirurgische Leitlinien, Konsensuskonferenz (Prof. Dr. med. H.P. Hümmer mit Prof. Dr. med. I. Joppich, München u.v.a., Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie)

Genexpressionsmuster bei kindlichen Tumoren, PD Dr. med. B. Reingruber mit Gewebebank der Chirurgischen Universitätsklinik

1. Studies and Cooperations

Minimally invasive pediatric surgery (MIPS) (Prof. Dr. med. Carbon with Prof. Dr. med. J. Waldschmidt, Berlin. European Surgical Institute Hamburg. Prof. Dr. med. H. Till, Pediatric Hospital Univ. Leipzig. G. Berci, Cedars-Sinai Medical Center, Endoscopic Research, Los Angeles, CA, USA)

Developments of adjustable devices for MIPS (Prof. Dr. med. R. Carbon with Prof. Dr. M. Popp, Research Center Karlsruhe, Technique and environment, GIMMI Surgical Instruments, Tuttlingen; S.Leukardt, Tuttlingen (Leukardt Medical & Technical Service), P. Warsinke (AlphaMed, Ipsheim)

Biocompatible materials (Prof. Dr. med. R. Carbon with Tutogen Medical GmbH Neunkirchen); Resorba, Nürnberg

Tissue management with biodegradable layers (Prof. Dr. med. R. Carbon with 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 GmbH, Heidelberg, Dr. rer. nat. Ch. Finkele, ZLB Behring, Liederbach; Dr. R. Sundarp, Dr. Suwelack Skin & Health Care, Billerbeck

Tissue Engineering with biodegradable, adhesive scaffolds for selective leak closure in maxillofacial surgery (Prof. Dr. med. R. Carbon with Dr. med. S. Kriegelstein, Trauma Surgery FAU Erlangen)

Tissue transfer and soft tissue transplantation (Prof. Dr. med. H.P. Hümmer with Prof. Dr. med. 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. med. A. Holschneider, Köln)

RET-protooncogen-polymorphisms and EDNRB polymorphisms in Hirschsprung's disease (Dr. med. M. Schreiber with Prof. Dr. med. H.K. Schackert and Prof. Dr. med. D. Roesner, Dresden)

Innovative, antimicrobial wound dressings for liquid wound care (Dr. med. M. Schreiber, Prof. Dr. med. R. Carbon with Dr. med. P. Steinrücke, BioGate Bio-Innovative Materials GmbH, Nürnberg and Th. Riesinger, NAWA USA Inc., Nürnberg)

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. med. H.P. Hümmer with Prof. Dr. med. I. Joppich, München etc.)

Genetic patterns in pediatric tumors, Tissue Bank, in cooperation with the University Department of Surgery PD Dr. med. B. Reingruber

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: Prof. Dr. med. R.Carbon

2. 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 chronic 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 leakage 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: Prof. Dr. med. R.Carbon

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Carbon RT, Kriegelstein S, Baar S, Schmidt A, Weber P, Huemmer HP (2004) Tissue management with fleece-bound sealing: materials, material science and clinical implementation. Shock 21: 67-69

Girisch M, Rauch R, Carbon R, Habash T, Hofbeck M (2004) Refractory bleeding following major surgery in a giant sacrococcygeal teratoma in a premature infant: successful use of recombinant factor VIIa. Eur J Pediatrics 163:, 118-119

Schoof E, Stuppy A, Harig F, Carbon R, Horbach T, Stöhr W, Rascher W, Dötsch J (2004) Comparison of leptin gene experession in different adipose tissues in children and adults. Eur J Endocrinol 150: 579-584

Knerr I, Schirl C, Horbach T, Stuppy A, Carbon R, Rascher W, Dötsch J (2005) Maturation of the expression of adrenomedullin, endothelin-1 and nitric oxide synthases in adipose tissues from childhood to adulthood. Int J Obes Relat Metab Disord 29:275-280

Kopp J , Horch RE, Stachel KD, Holter W, Kandler MA, Hertzberg H, Rascher W, Campean V, Carbon R, Schneider H (2005) Hematopoietic stem cell transplantation and subsequent 80% skin exchange by grafts from the same donor in a patient with Herlitz disease. Transplantation 79: 255-256

Horch RE, Stoelben E, Carbon R, Sultan AA, Bach AD, Kneser U (2006) Pectus excavatum breast and chest deformity: Indications for aesthetic plastic surgery versus thoracic surgery in a multicenter experience. Aesthetic Plastic Surgery 30: 403-411

3. 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 typischer Weise 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. Projektleiter: Dr. med. M. Schreiber

3. 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 a uniform sternal wound. The protocol was approved by the University's ethical committee. Even when challenged with serious wound healing tasks which are typical for the sternal area the innovative wound dressing showed clear-cut superior results. Time to closure could be visibly improved and the tendency towards scar formation was 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. Principal investigator: Dr. med. M. Schreiber

4. 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 ist 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: PD Dr. med. B. Reingruber

4. 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 inves-

tigations 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 in our tumor bank, commercially available microarrays ('gene chips') are used. Further planning will be directed at the development of custom made gene chips which will be prospectively evaluated. Principal investigator: PD Dr. med. B. Reingruber

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Croner RS, Guenther K, Foertsch T, Siebenhaar R, Brueckl WM, Stremmel C, Hlubek F, Hohenberger W, Reingruber B (2004) Tissue preparation for gene expression profiling of colorectal carcinoma: three alternatives to laser microdissection with preamplification. J Lab Clin Med 143: 344-51

Croner RS, Peters A, Brueckl WM, Matzel KE, Klein-Hitpass L, Brabletz T, Papadopoulos T, Hohenberger W, Reingruber B, Lausen B (2005) Microarray versus conventional prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma. Cancer 104:395-404

Croner RS, Foertsch T, Brueckl WM, Guenther K, Siebenhaar R, Stremmel C, Matzel KE, Papadopoulos T, Kirchner T, Behrens J, Klein-Hitpass L, Stuerzl M, Hohenberger W, Reingruber B (2005) Common denominator genes that distinguish colorectal carcinoma from normal mucosa. Int J Colorectal Dis 20: 353-62

Stremmel C, Siebenhaar R, Croner R, Reingruber B, Slavin AJ, Hohenberger W (2005) Characterization of gene expression profiles of T-cells during anti-tumor response. Int J Colorectal Dis 20: 485-93

4. Thoraxdeformitäten – Langzeitresultate und Entwicklung einer minimalisierten Korrekturmethode

Die Erlanger Trichterbrust-Korrektur ist eine Weiterentwicklung der Techniken von Hegemann und Sulamaa. Sie wird über einen vorderen Zugang durchgeführt, ein wesentlicher Schritt ist die retrosternale Mobilisation. Nach Hebung des Trichters wird die Brustwand mit einem kleinen transsternalen Metallimplantat (Stahl- oder Titanbügel) stabilisiert. Zur differenzierten Beurteilung der einzelnen Operationsschritte bei der Mobilisation des Sternums werden seit 2001 routinemäßig Kraftmessungen während der Operation durchgeführt. Die Ergebnisse der Potentiometrie bei 100 Trichterbrust-Patienten aus den Jahren 2001-2004 wurden dargestellt: Während bei Jugendlichen die Ausgangskräfte um 175 N liegen, misst bei den Erwachsenen Patienten die Kraft, die notwendig ist, um das Sternum ohne operative Mobilisation in das gewünschte Niveau zu heben, durchschnittlich über 200 N. Durch Chondrotomie der Rippenansätze und ggf. durch quere Osteotomie der vorderen Sternumkortikalis kann diese Kraft nur etwa halbiert werden. Erst die retrosternale Dissektion, d.h. die Abtrennung der Ansätze des Zwerchfells und des M. transversus thoracis, machen eine spannungsfreie Stabilisierung der gewünschten Thoraxform möglich. Wie unsere Messergebnisse zeigen, ist die retrosternale Dissektion der entscheidende Schritt bei der Erlanger Trichterbrustkorrektur. Wir vermuten, dass die sorgfältige Abtrennung der retrosternalen Strukturen ursächlich ist für die niedrige Rezidivrate bei unseren Patienten. Projektleiter: Dr. med. P. Weber.

4. Anomalies of the anterior chest wall – long term results and minimalization of a reconstruction technique

The Erlangen technique of funnel chest correction is carried out through an anterior incision, and an essential step is retrosternal mobilization. After elevation of the funnel, the chest wall is stabilized with a lightweight transsternal metal implant. To prospectively assess the effect of peri- and retrosternal dissection, forces necessary to elevate the chest wall were measured at defined intervals during the operation. Over a three year period, systematic tension measurements were carried out on 100 consecutive patients with symmetrical funnel chest to assess the effect of individual steps in mobilization of the sternum. Whereas in adolescents the extraction force is about 175 N, in adults it is not possible to elevate the sternum to the desired level without surgical mobilization, as the force required is on average over 200 N. Only about 50% of this tension can be eliminated by costal chondrotomy. To reduce the tension further, and achieve a stable result without the need for heavy-duty internal fixation, we carry out a retrosternal dissection including removal of the slips of the diaphragm and the insertions of the transversus thoracis muscle. The mean tension at the end of the procedure is 25 N. Our measurements show that retrosternal dissection is the decisive step in the Erlangen technique which may explain the low relapse rate and allow for a less extensive anterolateral mobilization. Principal investigator: Dr. med. P. Weber

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Weber P (2005) Operation der Trichterbrust – Heute macht man's schonend. Der Allgemeinarzt 20: 39-42

Weber PG, Hümmer HP, Reingruber B (2006) Forces to be overcome in correction of pectus excavatum. J Thorac Cardiovasc Surg 132: 1369-73

Weber PG, Hümmer HP (2006) Die „neue" Erlanger Trichterbrustkorrektur - Minimalisierung eines bewährten Verfahrens. Zentralbl Chir 131: 493-498

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 16.000 € 2005: 8.000 € 2006: 33.000 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. R. Carbon

Ruf auf das Extraordinariat Kinderchirurgie der Universität Regensburg. Bestellung zum Chefarzt der Kinderchirurgischen Klinik am St. Hedwigs Krankenhaus Regensburg.

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Reingruber, Bertram, Dr. med: Vom Kollektiv zum Individuum. Paradigmenwandel in der Prognostik des Darmkrebses (2005)

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

Prof. Dr. med. R. Carbon
Schriftführer, Verein für Handrehabilitation e.V., Erlangen
International Pediatric Endosurgery Group (IPEG), Los Angeles, CA, USA
European Association of Endoscopic Surgery (EAES), Veldhoven, Niederlande
European Surgical Institute, Hamburg (Faculty, MIS-Trainer)
Wiss. Beirat, Rettungsdienst - Zeitschrift für präklinische Notfallmedizin

Priv. Doz. Dr. med. B. Reingruber
Kommission Curriculum Minimalinvasive Kinderchirurgie der Arbeitsgemeinschaft MIC der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
Mitglied der S3-Leitlinienkommission 2004 der Deutschen Krebsgesellschaft zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des kolorektalen Karzinoms
Gründungsmitglied der Deutschen Herniengesellschaft

Dr. med. Peter G. Weber
European Paediatric Surgeons' Association (EUPSA)

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

Phantomkurse für minimal invasive Kinderchirurgie an perfundierten Organtrainern (POP)

Kongresspräsidentschaft und -sekretariat, 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Nürnberg 13.-16.9.2007

Kongresspräsidentschaft und -sekretariat, Kinderchirurgie, 124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Chirurgische Klinik
Unfallchirurgische Abteilung

Department of Surgery
Division of Trauma Surgery

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33272
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33300
http://www.unfallchirurgie.med.uni-erlangen.de
E-Mail: ingrid.luther@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Friedrich F. Hennig
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33272
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33300
E-Mail: ingrid.luther@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
F.F. Hennig *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. med.	ingrid.luther@uk-erlangen.de	
Stangl, Richard	Priv.-Doz. Dr. med.	richard.stangl@uk-erlangen.de	
Richter, Heinrich	Priv.-Doz. Dr. med.	heinrich.richter@uk-erlangen.de	

Forschungsschwerpunkte

- Evaluation der longitudinalen Reproduzierbarkeit von Knorpelvolumen und Oberfläche in vivo mit Hilfe von MRT Daten im 3D Modell
- Computersimulation der Dosisreduzierungsmöglichkeiten im Multidetektor-CT bei Nasennebenhöhlenaufnahmen
- Evaluation einer neuartigen semiautomatischen Software zur Knorpelsegmentation in MRT Bilddatensätzen
- Evaluation der diagnostischen Aussagefähigkeit von TFT Monitoren unterschiedlicher Preissegmente
- Klinische Evaluierung des Auftretens von heterotopen Ossifikationen nach Hüft TEP unter der Gabe von COX-2 Hemmern und Indometacin
- Fondaparinux (Arixtra) im Gebrauch bei großen orthopädischen Eingriffen
- Induktion der Knorpelregeneration und der Chondrogenese aus mesenchymalen Stammzellen durch Gentransfer
- Zell- und gentherapeutischer Ansatz zur Reparatur großflächiger Gelenkknorpelschäden
- Einfluß des Transkriptionsfaktors HIF-1α auf den Knorpelstoffwechsel und dessen Rolle bei der Arthrose
- Perkutane Achillessehnennaht
- Moxifloxacinkonzentration in Serum, Knochen- und Muskelgewebe nach oraler Applikation beim endoprothetischen Hüftgelenkersatz
- Biofeedback Schuhsohle
- Einfluss der AC-Gelenkteilresektion bei arthroskopischer subacromialer Dekompression
- Operation der Schultereckgelenkssprengung mittels Hakenplatte
- CT basierte und mittels „Visible Human" validierte präoperative Darstellung der glenohumeralen Gelenkgeometrie und Markräume
- Quantitative und qualitative Knorpeldarstellung im MRT
- Arthrose und Impingementenstehung bei Schafen nach Umstellungsosteotomie des Femurs – Darstellung des Hüftknorpels mittels MRT
- Neues Verankerungskonzept der glenoidalen Komponente in der Schulterendoprothetik

Research Focus

- Evaluation of the Longitudinal Reproducibility of Cartilage Volume and Surface Area Determined From A Model Based on 3-D MR Imaging
- Computer Simulation of Various Dose Reduction Schemes in Multidetector CT Scanning of the Sinuses
- Novel fast semi-automated software to segment cartilage for knee MR acquisitions
- Evaluation of low-cost computer monitors for the detection of cervical spine injuries in the emergency room: an observer confidence-based study
- Evaluation of the occurence of heterotopic ossification after total hip arthroplasty under the treatment of COX-2 inhibitors and Indomethacin
- Fodaparinux sodium (Arixtra) use in daily practice in patients undergoing major orthopedic surgery of the lower limbs
- Induction of Cartilage Regeneration and Chondrogenesis Using Mesenchymal Stem Cells and Gene Transfer
- Cell-based and gene therapeutical approach for the repair of large articular cartilage defects
- The influence of the transcriptionfactor HIF-1α on cartilage metabolism and its role in the pathogenesis of osteoarthritis
- Percutaneous Achilles Tendon Repair
- Serum, Bone-, and Muscle Tissue Moxifloxacin Levels Assayed After Oral Administration in Patients Undergoing Hip Endoarthroplasty
- Biofeedback Sole
- Impact of Partial Resection of the AC Joint in Arthroscopic Decompression
- Management of Shoulder Joint Separation Using Hook Plates
- Preoperative CT-Based Analysis of Glenohumeral Joint Geometry and Marrow Spaces – Validated With the "Visible Human"
- Quantitative and Qualitative MRI-Based Cartilage Imaging
- Arthrosis and Etiology of Impingement After Corrective Osteotomy of the Femur in A Sheep Model – MR-Imaging of Hip Cartilage
- New glenoid component fixation in shoulder endoprosthesis

1. 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 nicht-invasiv 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

1. 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.

2. 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, Harvard Medical School und Dr. J. U. Schöpf, Department of Radiology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC

2. 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.

3. Evaluation einer neuartigen semiautomatischen Software zur Knorpelsegmentation in MRT Bilddatensätzen

In diesem Projekt wurde eine neuartige Methode zur Knorpelsegmentation mittels einer semiautomatischen Software evaluiert und validiert. Projektleiter: Dr. M. Brem in Kooperation mit Prof. Dr. J. Duryea und Prof. Dr. P. K. Lang, Brigham and Women`s Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

3. Novel fast semi-automated software to segment cartilage for knee MR acquisitions

Evaluation of a novel semi-automated software for 3D imaging of Cartilage in the knee joint. The software provides thickness, volume and surface area measurement tools for the determination of cartilage changes in knee osteoarthritis.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. P.K. Lang, Dr. J.U. Schöpf, Prof. Dr. J. Duryea, Prof. W. Fitz, Prof. R. Kikinis, Brigham and Women`s Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brem MH, Schlechtweg PM, MacKenzie J, Winalski CS, Lang P (2006) Molecular imaging: future uses in arthritides. Radiologe. 46: 394-402

4. Evaluation der diagnostischen Aussagefähigkeit von TFT Monitoren unterschiedlicher Preissegmente

In diesem Projekt wurde die Tauglichkeit von kostengünstigen Computermonitoren für die Diagnostik von Halswirbelsäulenverletzungen überprüft. Projektleiter: Dr. M. Brem in Kooperation mit dem Institut für Radiologie (Frau Dr. Boehner)

4. Evaluation of low-cost computer monitors for the detection of cervical spine injuries in the emergency room: an observer confidence-based study

Comparison of the diagnostic value of low-cost computer monitors and a Picture Archiving and Communication System (PACS) workstation for the evaluation of cervical spine fractures in the emergency room.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brem MH, Böhner C, Brenning A, Gelse K, Radkow T, Blanke M, Schlechtweg PM, Neumann G, Hennig FF, Bautz W, Richter H (2006) Evaluation of low-cost computer monitors for the detection of cervical spine injuries in the emergency room: an observer confidence-based study. Emerg Med J 23: 850-3

5. Klinische Evaluierung des Auftretens von heterotopen Ossifikationen nach Hüft TEP unter der Gabe von COX-2 Hemmern und Indometacin

Eine retrospektive Untersuchung zur Evaluation der Wirksamkeit von COX-2 Hemmern (Rofecoxib und Celecoxib) hinsichtlich der Prophylaxe von heterotopen Ossifikationen (HO) im Vergleich zu dem für diese Indikation zugelassenen Indometacin. Projektleiter: Dr. M. Brem in Kooperation mit Dr. O.Schmid

5. Evaluation of the occurence of heterotopic ossification after total hip arthroplasty under the treatment of COX-2 inhibitors and Indomethacin

A retrospective evaluation of the effectiveness of COX-2 inhibitors concerning the prophylaxis of heterotopic ossifications after total hip arthroplasty in comparison to Indomethacin.

6. Fondaparinux (Arixtra) im Gebrauch bei großen orthopädischen Eingriffen

Evaluation der antithrombotischen Wirkung von Fondaparinux nach großen orthopädischen Eingriffen. Projektleiter: Dr. M. Brem in Kooperation mit Fa. Sanofi,

6. Fondaparinux sodium (Arixtra) use in daily practice in patients undergoing major orthopedic surgery of the lower limbs

Evaluation of the effectiveness of Fondaparinux concerning prophylaxis of deep venous thromboses after major orthopaedic surgery of the lower limps.

7. 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, Prof. Dr. H. Schneider.

7. 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 of the regeneration of articular cartilage by growth-factor transfer. Using animal models of degenerative joint diseases, 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 by precursor cells by morphogenetic factors such as BMP-2. Principal investigator: Dr. K. Gelse, joint project with Institute for Experimental Medicine, University of Erlangen, Prof. Dr. K. von der Mark, Prof. Dr. H. Schneider.

8. Zell- und gentherapeutischer Ansatz zur Reparatur großflächiger Gelenkknorpelschäden

Bei großflächigen Gelenkknorpelläsionen in einem Minischwein-Modell soll ein neuartiges Verfahren zur Gelenkknorpelreparatur evaluiert werden. Durch Gentransfer von Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) werden autologe mesenchymale Vorläuferzellen hinsichtlich ihrer chondrogenen Differenzierung stimuliert. Die so modifizierten Zellen werden in hoher Zelldichte auf die geschädigte Gelenkknorpeloberfläche aufgebracht. Bisherige Analysen zeigen eine gute Integration des Reparaturknorpels mit dem umgebenden Restknorpel und eine ädäquate chondrozytäre Differenzierung der transplantierten Zellen. Durch Einsatz gentherapeutisch applizierten Wachstumsfaktoren soll die Proliferation und Migration der Reparaturzellen unterstützt werden, sodass durch Konfluenz des Regeneratgewebes die Bildung einer neuen Knorpeloberfläche durch hyalinen Reparaturknorpel angestrebt wird. Die Evaluation des resultierenden Reparaturgewebes erfolgt kernspintomographisch, histomorphologisch und biomechanisch.

8. Cell-based and gene therapeutical approach for the repair of large articular cartilage defects

This study evaluates the potential of a novel cell-based approach for the repair of large cartilage lesions. Gene transfer of Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) stimulates the chondrogenesis of autologous mesenchymal progenitor cells. The modified cells are transferred at high cell density to cartilage lesions. Preliminary results show tight integration of the repair cartilage with the remaining preexisting tissue and an adequate chondrogenic differentiation of the transplanted cells. The application of BMP-2 by gene transfer serves to stimulate proliferation and migration of the transferred cells in order to form a hyaline-like cartilage surface by confluence of the repair tissue. The resulting tissue is analyzed by histomorphological methods, by MRI-imaging and by mechanical testing.

9. Einfluss des Transkriptionsfaktors HIF-1α auf den Knorpelstoffwechsel und dessen Rolle bei der Arthrose

Im Gelenkknorpel liegt aufgrund seiner Avaskularität ein hypoxisches Milieu vor. Bei der Adaptation der Knorpelzellen an diese Umgebung nimmt der Transkriptionsfaktor Hif-1α eine zentrale Stellung ein. Unter dessen zahlreichen Zielgenen befinden sich Enzyme des anaeroben Stoffwechsels, Faktoren der Zellzyklusregulation, der Angiogenese, des Eisenstoffwechsels und neben bestimmten Wachstumsfaktoren auch eine Reihe an knorpelrelevanter Enzyme. Prostaglandine spielen im Knorpel eine große Rolle. Sie vermittelt sowohl inflammatorische-degradierende aber auch knorpelanabole Prozesse. Bisher konnten wir zeigen, dass die Enzyme Cox-2 und PGES, die an der Synthese von Prostaglandin E2 maßgeblich beteiligt sind, im arthrotischen Knorpel zum Teil über HIF-1α reguliert werden. Weiterhin zeigte sich, dass HIF-1α auch eine Reihe an anabolen Faktoren sowie die Synthese wichtiger knorpelspezifischer Strukturproteinen induziert. Unter den stimulierten Faktoren befindet sich auch VEGF, dessen Funktion im Knorpelgewebe aber bisher noch unzureichend geklärt ist. In zell- und molekularbiologischen Ansätzen sollen die Zusammenhänge von Hypoxie, mechanischen und inflammatorischen Einflüssen sowie der chondrozytären Differenzierung weiter untersucht werden. Das Ziel besteht darin, das Netzwerk der Mediatoren, die an der Arthroseentstehung beteiligt sind, genauer zu definieren. Die Studie erfolgt in Kooperation mit der Orthopädisch-Rheumatologischen Abt. der FAU.

9. The influence of the transcriptionfactor HIF-1α on cartilage metabolism and its role in the pathogenesis of osteoarthritis

Articular cartilage is an avascular tissue and is therefore characterized by hypoxic conditions. The transcription factor Hif-1α plays an important role in the cellular adaption to this environment. The target genes of HIF-1α include enzymes of anaerobic metabolism, cell cycle regulatory factors, as well as factors involved in angiogenesis, iron metabolism and cartilage relevant growth factors. Prostaglandins play an important role in the metabolism of cartilage. They mediate inflammatory as well as anabolic processes. We could demonstrate that in osteoarthritc cartilage, HIF-1α induces the enzymes COX-2 and PGES, both of which are involved in the synthesis of prostaglandin E2. Furthermore, we could detect that HIF-1α also supports the synthesis of anabolic factors and structural proteins of cartilage. VEGF is one growth factor among the multitude of target genes, however, the role of which has not been investigated in cartilage tissue in detail so far. The relationship between hypoxic metabolism, mechanical and inflammatory influences as well as the chondrogenic differentiation will be further studied with the aim to define the network of mediators influencing pathogenic pathways in osteoarthritis.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. H. Schneider (Experimentelle Neonatologie, Medizinische Universität Innsbruck)

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Gelse K, Schneider H (2006) Ex vivo gene therapy approaches to cartilage repair. Adv Drug Deliv Rev 58: 259-284

Park J, Gelse K, Frank S, von der Mark K, Aigner T, Schneider H (2006) Transgene-activated mesenchymal cells for articular cartilage repair: a comparison of primary bone marrow-, perichondrium/periosteum- and fat-derived cells. J Gene Med 8: 112-125

10. 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.

10. 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.

11. 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.

11. 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.

12. 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.

12. 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

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Stangl R, Krug R, Hennig FF, Gusinde J (2004) Kontrollierte Teilbelastung unter Verwendung einer Biofeedbackschuhsohle. Unfallchirurg 107: 1162-1168

13. 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.

13. 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.

14. 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.

14. 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.

15. 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 Schulterendoprothetik. 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.

15. 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.

16. Quantitative und qualitative Knorpeldarstellung im MRT

Quantitative und qualitative Knie- und Hüftknorpeldarstellung bei Arthrosepatienten und gesunden Kontrollpersonen mittels neuer Sequenzen im 1,5 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.

16. 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.

17. 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.

17. 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

Priv.-Doz. Dr. B. von Rechenberg, Tierspital, Universität Zürich, Schweiz

18. Neues Verankerungskonzept der glenoidalen Komponente in der Schulterendoprothetik

In dem Forshungsprojekt werden biomechanischer und anatomischer Untersuchungen anhand von dreidimensionaler Darstellung des Schulterblattes durchgeführt zur Evaluierung einer verbesserten Fixation einer Endoprothese am glenoid. Projektleiter: Dr. G. Welsch

18. New glenoid component fixation in shoulder endoprosthesis

Based on the three-dimensional description of scapula morphology, glenoid component fixation using a so far not descripted bone marrow space within the margo lateralis of the scapula. Biomechanical and anatomical analyses.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. A. Norbash, Chairmain and Professor of Radiology Boston University

Prof. Stussie, Laboratorium für Biomechanik, ETH, Zürich

Prof. Blauth, Unfallchirurgie, Innsbruck, Österreich

Prof. Siebenrock, Orthopädie, Inselspital, Bern, Schweiz

Excellenzzentrum für Hochfeld-Magnetresonanztomographie, Abteilung für Radiodiagnostik, Allgemeines Krankenhaus, Medizinische Hochschule, Wien, Österreich.

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2005: 7.813 € 2006: 106.313 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2005: 18.200 €

Dissertationen / Doctorate theses

Adam, Jochen Dr. med: Histologische und histomorpholometrische Untersuchungen zu Chemical Vapor Deposited (CDV) diamantbeschichten Titanprothesen (2004)

Kourbanidou, Elissabeth Dr. med: Vergleich konservativer und operativer Therapiemaßnahmen bei dislozierten Humeruskopffrakturen (2004)

Olk, Alexander Dr. med.: Die Konzentration von Moxifloxacin im Muskelgewebe und Serum bei Unfallchirurgischen/ orthopädischen Eingriffen nach präoperativer oraler Applikation (2004)

Schellerer, Vera Dr. med: Der Fixion TM-Expansionsnagel und der Unreamed Humerus Nail im Vergleich bei der Versorgung von Humerusschaftfrakturen. Eine prospektive klinische Studie (2004)

Kastner, Rainer Dr. med: Die komplexe Pilon-Tibiale Fraktur. Operationsergebnisse nach Erstversorgung mit dem Fixateur externe in der Unfallchirurgie der Universität Erlangen (2005)

Dobre, Andra Dr. med: Psychosoziale Situation, kongnitiver und emotionaler Aktiviertheitsgrad von Langzeitpatienten in der Unfallchirurgie: Eine empirische Untersuchung (2006)

Lachner, Marco Dr. med: Vergleich der Behandlungsergebnisse offener und geschlossener reponierter Kalkaneusfrakturen (2006)

Luitjens, Jann-Uwe Dr. med: Retrospektive Zwei-Center Studie zur Ermittlung der mittelfristigen klinischen und radiologischen Ergebnisse der Intraplant-Hüftprothese (IPA) nach medialer Schenkelhalsfraktur ältere Patienten. (2006)

Münzberg, Matthias Dr. med: Das Impingementsyndrom. Der Einfluß des Ausmaßes der additiven AC-Gelenkresektion bei der arthroskopischen subakromialen Dekompression (2006)

Schönroch, Helge Dr. med: Auswirkungen der Nachbehandlung nach Instanbilitätsoperation der Schulter auf das langfristige funktionelle Ergebnis (2006)

Stauner, Kerstin, Dr. med: Vergleich zweier Kalibriermodelle für die klinische Ganganalyse (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Olaf Müller, Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie (15.7.2006)

Dr. med. Alexander Olk, Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie (9.9.2006)

Dr. med. Johannes Gusinde, Schwerpunktbezeichnung Unfallchirurgie und Spezielle Unfallchirurgie (7.2.2006)

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

Dr. Stangl
Delegierter des Ärztlichen Kreisverband Erlangen
Delegierter der Bayerischen Landesärztekammer, Mitglied im Ausschuß ambulante/stationäre Versorgung

Dr. Richter, Dr. Gusinde
Delegierte des Ärztlichen Kreisverband Erlangen

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

K.Gelse: Staedler Promotionspreis 2004

M.Brem: Young Investigator Award 2004 der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes – Deutsche Hypertonie Gesellschaft e. V., Deutsches Kompetenzzentrum Bluthochdruck

M. Brem: European Investigators' Travel Grant, the European Society of Hypertension, Milan 2005

K. Gelse: Posterpreis, AO Research, European Cells & Materials ECM VII, Cartilage & Joint Repair (Davos 2006)

Chirurgische Klinik
Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung

Department of Surgery
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@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
PD Dr. med. Robert Zimmermann
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36446
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36973
E-Mail: robert.zimmermann@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Eckstein, Reinhold *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. med.	reinhold.eckstein@uk-erlangen.de	-33322
Ringwald, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	juergen.ringwald@uk-erlangen.de	-36972
Strasser, Erwin	Priv.-Doz. Dr. med.	erwin.strasser@uk-erlangen.de	-36972
Weisbach, Volker	Priv.-Doz. Dr. med.	volker.weisbach@uk-erlangen.de	-36972
Zimmermann, Robert	Priv.-Doz. Dr. med.	robert.zimmermann@uk-erlangen.de	-36972
Zingsem, Jürgen	Priv.-Doz. Dr. med.	juergen.zingsem@uk-erlangen.de	-36402

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
- Wachstumsfaktoren aus Thrombozyten mit Wirkungen auf Wundheilung und Angiogenese
- Präoperative Eigenblutspende und Hämatopoese
- Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen
- Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung
- Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen

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
- Platelet-derived growth factors for wound healing and angiogenesis
- Autologous blood donation and haematopoiesis
- Collection of monocytes for the generation of dendritic cells
- Clinical research related to hemotherapy
- Clinical research related to haemostaseology

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 Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung 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: Priv.-Doz. Dr. Jürgen Zingsem

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 Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung 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: Priv.-Doz. Dr. Jürgen Zingsem, Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald

1. 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: Priv.-Doz. Dr. Jürgen Zingsem

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Weisbach V, Eckstein R (2006) Zur Stellungnahme der Sektion Transplantation und Zelltherapie der DGTI (15. August 2005) zur Gewinnung und Langzeitlagerung von autologen und allogenen Stammzellpräparaten aus Nabelschnurblut: Indikationen und Grenzen. Transfus Med Hemother 32: 274-282. (Letter). Transfus Med Hemother 33: 106-7

2. 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: Priv.-Doz. Dr. Jürgen Zingsem, Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald

Internationale Kooperationen / International collaborations

Geert van Waeg, Marc Antoon, GambroBCT, Brüssel, Belgium; Dr. H. Bunkens, GambroBCT, Lakewood, Colorado

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Zingsem J, Moog R (2004) Preparative haemapheresis and donor safety. Editorial. Transfus Med Hemother 31: 5-6

Koch HM, Angerer J, Drexler H, Eckstein R, Weisbach V (2005) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) exposure of voluntary plasma and platelet donors. Int J Hyg Envir Health 208: 489-98

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Eckstein R, Weisbach V, Angerer J (2005) Intravenous exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. Arch Toxicol 79: 689-93

Strasser E, Schuster M, Egler K, Bauer J, Weisbach V, Ringwald J, Zimmermann R, Zingsem J, Eckstein R (2005) Frequently used plateletpheresis techniques result in variable target yields and platelet recruitment of donors. Transfusion 45: 788-97

3. Herstellung von Thrombozytapheresehochkonzentraten (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: Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald

3. 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 Investigator: Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald

Internationale Kooperationen / International collaborations

BEST group der ISBT (International society of blood transfusion)

Marc Antoon, GambroBCT, Brüssel, Belgium

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ringwald J, Walz S, Zimmermann R, Zingsem J, Strasser E, Weisbach V, Eckstein R (2005) Hyperconcentrated platelets stored in additive solution - aspects on productivity and in vitro quality. Vox Sang 89: 11-8

Ringwald J, Althoff F, Zimmermann R, Strasser E, Weisbach V, Zingsem J, Eckstein R (2006) Washing platelets with new additive solutions – aspects on the in vitro quality after 48 hours of storage. Transfusion 46: 236-43

Ringwald J, Duerler T, Frankow O, Zimmermann R, Zingsem J, Strasser E, Antoon M, Eckstein R (2006) Collection of hyperconcentrated platelets with Trima Accel. Vox Sang 90: 92-6

Ringwald J, Haager B, Krex D, Zimmermann R, Strasser E, Antoon M, de Schrijver E, Eckstein R (2006) Impact of different hold time prior to addition of platelet additive solution on the in-vitro quality of apheresis platelets. Transfusion 46: 942-8

Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R (2006) The new generation of platelet additive solution for storage at 22°C: development and current experience. Transfus Med Rev 20: 158-64

4. Wachstumsfaktoren aus Thrombozyten zur Wundheilung und Angiogenese

Thrombozyten enthalten Wachstumsfaktoren, die die Wundheilung, die Angiogenese und möglicherweise die Knochenheilung fördern. Hierdurch kommt es vermutlich zeitgleich mit ablaufender Gerinnung bereits zum Start von Wundheilungsprozessen. Eine mögliche klinische Anwendung ist die Entwicklung und Charakterisierung von lokal anwendbaren Thrombozytenkonzentraten als Quelle von Wachstumsfaktoren für die Wundheilung und Knochenregeneration. Des weiteren ist auch das Phänomen der Freisetzung dieser Wachstumsfaktoren in das Plasma bei der Anwendung von Verfahren mit extrakorporalen Kreisläufen zu beachten. Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. Robert Zimmermann.

4. Platelet-derived growth factors for wound healing and angiogenesis

Platelets contain growth factors which stimulate wound healing, angiogenesis, and possibly bone repair. Thereby these cells do not only initiate coagulation at sites of injury but induce the processes of healing, too. Possible clinical application of these findings is the local application of concentrated platelets as a source of growth factors for wound healing and bone repair. Additionally, the phenomenon of growth factor release from activated platelets to plasma during procedures with extracorporeal circulation is a focus of research. Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Robert Zimmermann

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, Wiltfang J (2004) De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. Biomaterials 25: 5387-93

Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, Schlegel KA (2004) Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. Clin Oral Implants Res 15: 187-93

Zimmermann R, Loew D, Weisbach V, Strasser E, Ringwald J, Zingsem J, Eckstein R (2005) Plateletpheresis does not cause long-standing platelet-derived growth factor release into the donor blood. Transfusion 45: 414-9

Zimmermann R, Koenig J, Zingsem J, Weisbach V, Strasser E, Ringwald J, Eckstein R (2005) Effect of specimen anticoagulation on the measurement of circulating platelet-derived growth factors. Clin Chem 51: 2365-8

Klongnoi B, Rupprecht S, Kessler P, Zimmermann R, Thorwarth M, Pongsiri S, Neukam FW, Wiltfang J, Schlegel KA (2006) Lack of beneficial effects of platelet-rich plasma on sinus augmentation using a fluorohydroxyapatite or autogenous bone: an explorative study. J Clin Periodontol 33: 500-9

Springer IN, Nocini PF, Schlegel KA, De Santis D, Park J, Warnke PH, Terheyden H, Zimmermann R, Chiarini L, Gardner K, Ferrari F, Wiltfang J (2006) Two techniques for the preparation of cell-scaffold constructs suitable for sinus augmentation: steps into clinical application. Tissue Eng 12: 2649-56

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 Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung ist deshalb die Suche nach Erklärungsansätzen für diese Variabilität und Untersuchung von Möglichkeiten, die Erythropoese positiv zu beeinflussen. Projektleiter: Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach

5. Autologous blood donation and haematopoiesis

The preoperative donation of autologous blood is a procedure with a substantial, albeit not yet quantifiable risk for the patient. The risks of homologous transfusion, which shall be avoided by autologous blood, have been permanently decreasing during the past several years. Thus, if preoperative autologous blood donation is performed at all, it has to be performed in an optimal way to improve the overall transfusion risk for an individual patient considering the very low risks nowadays associated with homologous blood transfusion. The compensatory erythropoiesis after repeated autologous blood donation shows marked interindividual variability. Patients with a weak erythropoietic response have an elevated risk to need homologous blood. It is a main focus of this work group to explore the mechanisms underlying this variability and to investigate measures to enhance the power of compensatory erythropoiesis after autologous blood donation. Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Weisbach V, Eckstein R (2004) Product quality in preoperative autologous blood donation - determinants of erythropoiesis. Transfus Med Hemother 31: 228-231

Weisbach V, Eckstein R (2004) Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery - the view of transfusion medicine. Transfus Med Hemother 31: 282-285

Weisbach V, Eckstein R (2004) Ergebnisqualität (i. S. der Produktwirkung) bei der präoperativen Eigenblutspende - Determinanten für die Erythrozytenregeneration. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 39: 566-568

Weisbach V, Eckstein R (2004) Relevante Aspekte bei der Bestrahlung und Retransfusion von maschinell aufbereitetem Wund / Drainageblut - aus klinisch-transfusionsmedizinischer Sicht. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 39: 682-684

Kessler P, Hegewald J, Adler W, Zimmermann R, Nkenke E, Neukam FW, Fenner M (2006) Is there a need for autogenous blood donation in orthognathic surgery ? Plast Reconstr Surg 117: 571-6

Koppert W , Frötsch K, Huzurudin N, Böswald W, Griessinger N, Weisbach V, Schmieder RE, Schüttler J (2006) The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery. Anesth Analg 103: 1170-6

Weisbach V, Schnabel L, Zimmermann R, Zingsem J, Eckstein R (2006) A pilot study of continous ambulatory monitoring of blood pressure in repeated preoperative autologous blood donation. Transfusion 46: 934-41

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: Priv.-Doz. Dr. Erwin Strasser

6. 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: Priv.-Doz. Dr. Erwin Strasser

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Strasser EF, Dittrich S, Weisbach V, Zimmermann R, Ringwald J, Achenbach S, Zingsem J, Eckstein R (2004) Comparison of two MNC program settings on two apheresis devices intended to collect high yields of CD14+ and CD3+ cells. Transfusion 44: 1104-11

Berger TG, Strasser E, Smith R, Carste C, Schuler-Thurner B, Kaempgen E, Schuler G (2005) Efficient elutriation of monocytes within a closed system (Elutra™) for clinical scale generation of dendritic cells. J Immunol Methods 298: 61-72

Strasser E, Zimmermann R, Weisbach V, Ringwald J, Zingsem J, Eckstein R (2005) Mononuclear cell variability and recruitment in non-cytokine-stimulated donors after serial 10-liter leukapheresis procedures. Transfusion 45: 445-52

Strasser E, Hendelmeier M, Weisbach V, Zimmermann R, Ringwald J, Juntke R, Sauer G, Eckstein R (2006) CD14+ cell collection in non-cytokine-stimulated donors with the COM.TEC cell separator. Transfusion 46: 66-73

7. Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

Weitere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung sind die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper (Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach), die Charakterisierung von Faktoren, welche die Qualität gelagerter Erythrozytenkonzentrate beeinflussen (Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach, Priv.-Doz. Dr. Robert Zimmermann), und komplexe hämostaseologische Störungen in der klinischen Patientenversorgung (Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald, Priv.-Doz. Dr. Erwin Strasser).

7. Clinical research related to hemotherapy

Other research interests regard to the examination of antibodies against red cell antigens (Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach), the characterization of factors influencing the quality of stored red cell concentrates (Priv.-Doz. Dr. Volker Weisbach, Priv.-Doz. Dr. Robert Zimmermann)and complex dysfunctions of the coagulation system (Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald, Priv.-Doz. Dr. Erwin Strasser).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Beckman N, Sher G, Masse M, Richter E, Ringwald J, Rebulla P, van der Meer P, Justica B, Walker B, Rowe G; BEST Working Party of the ISBT (2004) Review of the quality monitoring methods used by countries using or implementing universal leukoreduction. Transfus Med Rev 18: 25-35

Eckstein R, Müller N (2004) Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). Transfus Med Hemother 31: 4-10

Müller N, Eckstein R, Klüter H, Northoff H (2004) Forschung und Lehre in der Transfusionsmedizin. Transfus Med Hemother 31(suppl 2): 118-121

Nkenke E, Weisbach V, Winckler E, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, Neukam FW (2004) Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study. Int J Oral Maxillofac Surg 33:157-63

Weisbach V, Riego W, Strasser E, Zingsem J, Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R (2004) The in vitro quality of washed, prestorage leukocyte-depleted red blood cell concentrates. Vox Sang 87: 19-26

Wiebecke D, Eckstein R, Kühnl P (2004) Per aspera ad astra: Der lange Weg zum Facharzt für Transfusionsmedizin. Transfus Med Hemother 31(suppl 2): 95-98

Zimmermann R, Eckstein R (2004) Die Indikation zur Erythrozytentransfusion - neue Aspekte zu einer lange bewährten medizinischen Maßnahme. Med Welt 55: 49-53

Nkenke E, Kessler P, Wiltfang J, Neukam FW, Weisbach V (2005) Hemoglobin value reduction and necessity of transfusion in bimaxillary orthognathic surgery. J Oral Maxillofac Surg 63: 623-28

Ringwald J, Mertz I, Zimmermann R, Weisbach V, Strasser E, Achenbach S, Seyboth S, Richter E, Eckstein R (2005) HBV vaccination of blood donors - what costs are to expect ? Transfus Med 15: 83-92

Horn P, Zingsem J, Eckstein R, Blasczyk R (2006) Novel HLA-DRB1*1370 allele identified in a cord blood donor and her mother. Tissue Antigens 67: 345-7

Paulides M, Stoehr W, Bielack S, Juergens H, Koscielniak E, Klingebiel T, Zimmermann R, Stachel D, Langer T, Beck JD (2006) Prospective evaluation of Hepatitis B, C and HIV infections as possible sequelae of antineoplastic treatment in paediatric sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. Oncol Rep 15: 687-91

Ringwald J, Mertz I, Zimmermann R, Weisbach V, Rabe C, Strasser E, Seyboth S, Eckstein R (2006) Hepatitis B vaccination status among healthy adults in Germany. Health Policy 79: 306-12

Strasser EF, Stachel DK, Schwarzkopf P, Ringwald J, Weisbach V, Zimmermann R, Zingsem J, Eckstein R (2006) Platelet function in variable platelet split products intended for neonatal transfusion. Transfusion 46: 757-65

Weisbach V, Kohnhäuser T, Zimmermann R, Ringwald J, Strasser E, Zingsem J, Eckstein R (2006) Comparison of the performance of microtube column and solid phase systems and the tube LISS additive indirect antiglobulin test in the detection of red cell alloantibodies. Transfus Med 16: 276-84

Zimmermann R, Bender A, Eckstein R (2006) Die Gesamtnovelle 2005 der Hämotherapie-Richtlinien; Teil 1: Bedeutung, Änderungen für Einrichtungsträger, Bestellung verantwortlicher Ärzte. Bayerisches Ärzteblatt 3: 129-33

Zimmermann R, Bender A, Eckstein R (2006) Die Gesamtnovelle 2005 der Hämotherapie-Richtlinien; Teil 2: Aufgaben des transfundierenden Arztes, blutgruppenserologische Diagnostik. Bayerisches Ärzteblatt 4: 198–200

8. Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen

Weitere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung sind Thrombophilie, Reisethrombose und Hämostasestörungen mit resultierender Blutungsneigung. Ein Studienprojekt zur Reisethrombose ("traveller´s thrombosis - a state of practice in Germany") wurde 2003 mit einer Förderung der ISTM (International society for travel medicine) ausgezeichnet (Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald). Weitere aktuelle Studienprojekte widmen sich der Präanalytik bei Fibrinolysetests, der Gerinnungsanalytik bei systemischem Lupus erythematodes und weiteren aktuellen hämostaseologischen Themen (Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald, Priv.-Doz. Dr. Erwin Strasser, et al.).

8. Clinical research related to haemostaseology

Other research interests regard to thrombophilia, traveller´s thrombosis and haemostasis dysfunctions resulting in bleeding disorders. A study on traveller´s thrombosis ("traveller´s thrombosis - a state of practice in Germany") was awarded in 2003 by the der ISTM (International society for travel medicine) (Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald). Other current study objectives are preanalytical determinants of fibrinolysis tests, hemostasis tests in systemic lupus erythematodes and other currently relevant topics (Priv.-Doz. Dr. Jürgen Ringwald, Priv.-Doz. Dr. Erwin Strasser, et al.).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ringwald J, Eckstein R (2004) Thrombophilie und ischiämischer Apoplex - was wissen wir heute? Nervenheilkunde 23: 392-9

Heckmann JG, Stadter M, Reulbach U, Duetsch M, Nixdorff U, Ringwald J (2006) Increased frequency of cardioembolism and patent foramen ovale in stroke patients with positive travel history suggesting Economy Class Stroke Syndrome (ECSS). Heart 92: 1265-8

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 7.309 € 2005: 11.050 € 2006: 17.795 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 38.746 € 2005: 49.077 € 2006: 54.434 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Jürgen Zingsem, Dr. med.: Die Optimierung von Thrombozytaphereseverfahren zur Herstellung wirkstoffdefinierter Blutprodukte (31.01.2006)

Erwin Strasser, Dr. med.: Die Herstellung von Monozytenkonzentraten durch Apherese (02.05.2006)

Jürgen Ringwald, Dr. med.: Die Verwendung additiver Lösungen in der Herstellung und Lagerung plasmaarmer Thrombozytapheresekonzentrate (12.05.2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Große-Perdekamp, Dorothee: Erythropoese und Thrombopoese bei wiederholter präoperativer Eigenblutspende (2004)

Nautscher, Heidrun: Vergleichende Untersuchung einzelner Gerinnungsfaktoren an verschiedenen Gerinnungsautomaten im Rahmen der internen Qualitätskontrolle (2004)

Nerz, Alexander: Aktualisierte Bewertung der Transfusionsberichte sowie deren Bearbeitung im Universitätsklinikum Erlangen 1999/2000 (2004)

Papachristou, Chrissi: Der Einfluss radioaktiver Bestrahlung mit 30 Gy auf die Verwendbarkeit von Erythrozytenkonzentraten in additiver Lösung PAGGS-M in Abhängigkeit vom Konservenalter und vom Leukozytengehalt (2004)

Polgar, Robert: Erlös- und Kostenaspekte des Blutkomponentenverbrauchs in einem Krankenhaus der Maximalversorgung vor dem Hintergrund des G-DRG-Systems (Version 1.0) (2004)

Althoff, Frauke: In-vitro-Vergleichsstudie zur Lagerbarkeit von gewaschenen Thrombozytapheresekonzentraten (2005)

Arnold, Daniela: Untersuchung verschiedener Probenbehandlungsmethoden zum Nachweis der thrombozytären Wachstumsfaktoren PDGF und TGF-ß (2005)

Dürler, Tasia: Vergleichsstudie zur in-vitro-Qualität von gelagerten Thrombozytapheresekonzentraten in zwei neuen Thromboytenadditivlösungen (2005)

Egler, Kerstin: Evaluierung des Cobe Trima (Version 4) Zellseparators zur Herstellung von Thrombozytenkonzentraten (2005)

Rubbert, Franz: Vergleich von vier NAT-Methoden zum Nachweis von HIV-1 RNA in humanem Plasma (2005)

Salfelder, Daniel: Der Einfluss zweier verschiedener Apheresesysteme auf die Lagerung von Thrombozytenkonzentraten (2005)

Zeni, Semira. Prothrombotische Risikofaktoren und perioperativer Blutverlust bei aortokoronaren Bypassoperationen (2005)

Dambacher, Stefan: Einfluß von Apheresetechniken und patientenspezifischen Parametern auf die Stammzellgewinnung (2006)

Grüninger, Carine: Erythropoese im Verlauf wiederholter präoperativer Eigenblutspenden (2006)

Haager, Benedikt: Der Einfluss des Zugabezeitpunktes von Additivlösung auf die Qualität von Thrombozytenkonzentraten (2006)

Kuschke, Nina: Eisenhaushalt bei wiederholter Apheresespende (2006)

Löw, Daniela: Freisetzung der Wachstumsfaktoren PDGF-AB und TGF-ß während und nach Thrombozytapheresen (2006)

Rudert, Mario. Die Effektivität der präoperativen Eigenblutspende bei der Implantation von Hüft- und Kniegelenkstotalendoprothesen (2006)

Walz, Stephanie: In-vitro-Untersuchungen zur Beurteilung der Qualität von Apheresethrombozytenkonzentraten nach Lagerung in verschiedenen additiven Lösungen und in Plasma (2006)

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, für die Zusatzbezeichnung Bluttransfusionswesen nach der WBO 1993 und für die Zusatz-Weiterbildung Hämostaseologie nach der WBO 2004
Wissenschaftlichen Beirat, Transfusion Medicine and Hemotherapy

PD Dr. Robert Zimmermann
Mitglied der gemeinsamen Standardkommission der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)
Mitglied der Arbeitsgruppe Deutscher Blutspenderfragebogen des Arbeitskreises Blut (AK Blut) und des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)

PD Dr. Jürgen Zingsem
Obmann der Sektion „Präparative und therapeutische Hämapherese" der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) (bis 31.12.2005)

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.

Plastische und Handchirurgische Klinik

Department 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@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Horch, R. E.	Prof. Dr. med.	raymund.horch@uk-erlangen.de	-33277
Vorstand der Klinik / Head of the Department			
Kopp, J.	Priv.-Doz. Dr. med.	juergen.kopp@uk-erlangen.de	-33277
Bach, A. D.	Priv.-Doz. Dr. med.	alexander.bach@uk-erlangen.de	-33277
Jeschke, M.G.	Priv.-Doz.Dr.med.	(bis 07/2004)	
Kneser, U.	Dr. med.	ulrich.kneser@uk-erlangen.de	-33277

Forschungsschwerpunkte

- Gerichtete Angiogenese von bioartefiziellen Knochen-konstrukten
- Zell-Matrix-Interaktionen bei dreidimensionalen tissue engineering Gewebekonstrukten
- Muskel Tissue Engineering
- In vitro und in vivo Blockade von TGFb-assoziierten fibro-proliferativen Erkrankungen mit adenoviralen Vektoren
- Entwicklung eines Mikroträger basierten Verfahrens zur Herstellung transplantierbarer Gewebekonstrukte
- Klinisches und Molekularbiologisches Forschungsprojekt zur Untersuchung von Genexpressions-Profilen und intrazellulären Signalwegen in akuten Wunden unter Vakuumtherapie
- Generierung von axial vaskularisierten funktionellen bioartifiziellen Knochengeweben
- In Vivo Vaskularisierung von bioartifiziellem Gewebe durch embryonale endotheliale Progenitorzellen
- Entwicklung und technische Umsetzung eines Gelenk-distraktionsfixateurs bei Fingerkontrakturen
- Klinische Nachuntersuchung endoskopischer Karpal-tunneldekompressionen
- Statistischen Nachuntersuchung zur chirurgischen Therapie des M. Dupuytren
- Identifikation neuer radiologischer Parameter der Interaktion von Carpus, Metacarpus und Phalangen an der Hand

Research Focus

- Guided angiogenesis of bioartificial bone constructs
- Cell – matrix interactions in three dimensional tissue engineered constructs
- Muscle Tissue Engineering
- In vitro and in vivo abrogation of TGFb-asso-ciated fibroproliferative disorders
- Development of a microcarrier-based techni-que to produce graftable tissue constructs
- Clinical and Molecular Biology Research Pro-ject on the Examination of Gene Expression Profiles and Intracellular Signal Paths under Vacuum Therapy
- Engineering of axially vascularized functional bioartificial bone tissue
- In Vivo vascularization of bioartificial tissue by embryonal endothelial progenitor cells
- 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 inter-vention in Dupuytren's contracture
- Identification of new radiography parameters to examine carpal-metacarpal-phalangeal interactions

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.

1. 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-ε expression revealed the differentiation of the myoblasts to myotubes and the formation of endplates.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bach AD, Beier JP, Stern-Straeter J, Horch RE (2004) Skeletal muscle tissue engineering. J Cell Mol Med 8: 413-422

Stern-Straeter J, Bach AD, Stangenberg L, Foerster VT, Horch RE, Stark GB, Beier JP (2005) Impact of electrical stimulation on three-dimensional myoblast cultures - a real-time RT-PCR study. J Cell Mol Med 9: 883-892

Bach AD, Arkudas A, Tjiawi J, Polykandriotis E, Kneser U, Horch RE, Beier JP (2006) A new approach to tissue engineering of vascularized skeletal muscle. J Cell Mol Med 10: 716-726

Beier JP, Stern-Straeter J, Foerster VT, Kneser U, Stark GB, Bach AD (2006) Tissue engineering of injectable muscle: three-dimensional myoblast-fibrin injection in the syngeneic rat animal model. Plast Reconstr Surg 118: 1113-1121; discussion 1122-1114

Beier J, Horch R, Bach A (2006) Tissue engineering of skeletal muscle. Minerva Biotec 18: 89-96

2. Bioartefizielle Knochenersatzgewebe

Bioartefizielle Knochenersatzgewebe sind bei großen Knochendefekten 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 „Glas und Keramik" am Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften (Prof. Greil) zur Verfügung gestellt werden, bezüglich Vaskularisation und Knochenbildung untersucht werden.

2. 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 concepts 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.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Alois Lametschwandtner, Lehrstuhl für Biologie, Universität Salzburg

Prof. Dr. Dietmar Hutmacher, Department of Bioengineering, National University of Singapur

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Wenger A, Stahl A, Weber H, Finkenzeller G, Augustin HG, Stark GB, Kneser U (2004) Modulation of in vitro angiogenesis in a three-dimensional spheroidal coculture model for bone tissue engineering. Tissue Eng 10: 1536-1547

Stangenberg L, Schaefer DJ, Buettner O, Ohnolz J, Mobest D, Horch RE, Stark GB, Kneser U (2005) Differentiation of osteoblasts in three-dimensional culture in processed cancellous bone matrix: quantitative analysis of gene expression based on real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. Tissue Eng 11: 855-864

Fiegel HC, Lange C, Kneser U, Lambrecht W, Zander AR, Rogiers X, Kluth D (2006) Fetal and adult liver stem cells for liver regeneration and tissue engineering. J Cell Mol Med 10: 577-587

Kneser U, Schaefer DJ, Polykandriotis E, Horch RE (2006) Tissue engineering of bone: the reconstructive surgeon's point of view. J Cell Mol Med 10: 7-19

Kneser U, Stangenberg L, Ohnolz J, Buettner O, Stern-Straeter J, Mobest D, Horch RE, Stark GB, Schaefer DJ (2006) Evaluation of processed bovine cancellous bone matrix seeded with syngenic osteoblasts in a critical size calvarial defect rat model. J Cell Mol Med 10: 695-707

Polykandriotis E, Arkudas A, Euler S, Beier JP, Horch RE, Kneser U (2006) Prevascularisation strategies in tissue engineering. Handchir Mikrochir Plast Chir 38: 217-223

3. Akute und chronische hypertrophe Narbenbildung

In vitro und in vivo Blockade von TGFβ-assoziierten fibroproliferativen Erkrankungen mit adenoviralen Vektoren. Die humanspezifischen fibroproliferativen Erkrankungen, wie die hypertrophe Narbenbildung und der Morbus Dupuytren, stellen ein schwerwiegendes medizinisches Problem dar. Ziel der Forschung ist die Umsetzung von bereits erarbeiteten Ergebnissen zum Pathomechanismus dieser Erkrankungen sowie deren therapeutischer Modulation an standardisierten *in vitro* und *in vivo*-Modellen. Unter anderem 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.

3. In vitro and in vivo abrogation of TGFβ-associated fibroproliferative disorders

Human fibroproliferative disorders represent a crucial medical problem. The research aims to convert and to introduce results of previous in vitro investigations concerning the specific pathomechanisms and its therapeutic modulation in standardized in vitro and in vivo models. 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.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Ying Kang, Institute of Life Sciences, Department of Molecular Biology, Fudan University Shanghai, PR China

Prof. Dr. Jin-Ning Huan, 2nd Military Medical University, Department of Burn Surgery, Changhai Hospital, Shanghai, PR China

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kopp J, Wang GY, Kulmburg P, Schultze-Mosgau S, Huan JN, Ying K, Seyhan H, Jeschke MD, Kneser U, Bach AD et al (2004) Accelerated Wound Healing by In vivo Application of Keratinocytes Overexpressing KGF. Mol Ther 10: 86-96

Kopp J, Strnad V, Bach AD, Sauer R, Horch RE (2005) Vacuum Application Increases Therapeutic Safety and Allows Intensified Local Radiation Treatment of Malignant Soft-Tissue Tumors. Strahlenther Onkol 181: 124-130

Seyhan H, Horch RE, Schultze-Mosgau S, Kopp J (2005) Stoffwechselkinetik kultivierter humaner Fibroblasten als Indikator der pathologischen Wundheilung - Erste Ergebnisse. ZfW 2: 55-58

Kopp J, Preis E, Said H, Hafemann B, Wickert L, Gressner AM, Pallua N, Dooley S (2005) Abrogation of transforming growth factor-beta signaling by SMAD7 inhibits collagen gel contraction of human dermal fibroblasts. J Biol Chem 280: 21570-21576

Kopp J, Seyhan H, Muller B, Lanczak J, Pausch E, Gressner AM, Dooley S, Horch RE (2006) N-Acetyl-L-Cysteine abrogates fibrogenic properties of fibroblasts isolated from Dupuytren's disease by blunting TGF-beta signalling. J Cell Mol Med 10: 157-165

Seyhan H, Kopp J, Schultze-Mosgau S, Horch R. E. (2006) Increased metabolic activity of fibroblasts derived from cords compared to nodule fibroblasts sampling from patients with Morbus Dupuytren. Plast Reconstr Surg 117: 1248-1252

4. Entwicklung eines Mikroträger basierten Verfahrens zur Herstellung ransplantierbarer Gewebekonstrukte

Komplexe Gewebeverluste 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 Erreichen 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.

4. 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.

5. Klinisches und Molekularbiologisches Forschungsprojekt zur Untersuchung von Genexpressions-rofilen und intrazellulären Signalwegen in akuten Wunden unter Vakuumtherapie (V.A.C. ®)

Mit der von Morykwas und Argenta 1997 erstmals beschriebenen Vakuumtherapie (V.A.C.®) konnte ein entscheidender Fortschritt in der Behandlung problematischer Wunden erzielt werden. Trotz intensiver Forschungsbemühungen sind die zugrunde liegenden molekularbiologischen Wirkmechanismen der Vakuumtherapie noch immer nicht bekannt. Das Ziel unseres Forschungsprojektes ist daher die Untersuchung von Genexpressionsprofilen in Gewebebiopsien von Wunden vor und nach Vakuumtherapie. Dabei sollen die beteiligten intrazellulären Signalwege sowie die Interaktion von Mediatormolekülen, welche die Prozesse der Wundheilung steuern, mittels Microarray Technologie untersucht werden. Bei 20 Patienten, welche eine akute Wunde an der unteren Extremität aufweisen, die mit einer Lappenplastik gedeckt werden soll, wird zunächst im Rahmen des chirurgischen Wunddebridements und der Umschneidung der Lappenplastik (sog. Delay-Prozedur) jeweils eine Gewebebiopsie der Wunde und des Lappenrandes (Kontrolle) gewonnen. Anschliessend wird die Wunde mittels Vakuumverband versorgt. Nach 5-9 Tagen erfolgt dann nach Entfernung des Vakuumverbandes die plastisch-chirurgische Defektdeckung der Wunde. Im Rahmen dieser Operation werden erneut o.g. Gewebebiopsien entnommen. Diese werden zunächst mittels Microarray-Analyse untersucht. Dabei sollen sowohl Unterschiede von Genexpressionsprofilen (Clusteranalyse) als auch der Aktivität einzelner Gene vor und nach Vakuumtherapie sowie im Vergleich zur intraindividuellen Kontrolle analysiert werden. Das Ziel ist es, ein bestimmtes Genexpressionsprofil aufzuschlüsseln, welches mit der verbesserten Wundheilung unter Vakuumtherapie in Verbindung gebracht werden kann, um die Wirkweise der Vakuumtherapie molekularbiologisch aufzuklären. Die mittels Microarray gezeigten Unterschiede in der Genexpression sollen dann mittels real-time RT-PCR bestätigt und detailliert untersucht werden. Ferner können so die beteiligten intrazellulären Signalwege identifiziert werden. Abschließend soll die Expression der beteiligten Schlüsselproteine mittels Western Blot Analyse charakterisiert werden.

5. Clinical and Molecular Biology Research Project on the Examination of Gene Expression Profiles and Intracellular Signal Paths under Vacuum Therapy (V.A.C. ®)

Vacuum Therapy (V.A.C.®) was first described by Morykwas and Argenta in 1997 and lead to a significant improvement in the treatment of chronic wounds. Although, a lot of scientific work exists in this field the underlying molecular mechanisms of vacuum therapy are still unknown. Therefore, the aim of our research project is to examine gene expression profiles of tissue

biopsies before and after vacuum therapy. Intracellular signal paths and the interaction of mediator molecules that are involved in the complex process of wound healing are analysed using Microarray Technology. 20 patients with an acute wound of the lower extremity that will be covered by a delayed flap procedure will be included in the study. After the first debridement of the wound a wound biopsy is taken before coverage with the vacuum foam. In the same operation a control biopsy from the edge of the delayed flap is taken. After five to nine days the vacuum foam will be removed and the wound is covered with the flap. During this operation another biopsy is taken from the wound and from the flap (control). Tissue samples were analysed using Microarray Technology. Differences in gene expression profiles and in the activity of single genes before and after vacuum therapy and in comparison to the intra-individual control were analysed. If differences are detected they will be verified and analysed in detail using real-time RT-PCR. Key proteins of involved intracellular signal paths will be analysed using Western Blot Technique.

6. Generierung von axial vaskularisierten funktionellen bioartifiziellen Knochengeweben

Ziel dieses Kooperationsvorhabens ist die Schaffung von axial vaskularisierten Knochengeweben. Basierend auf einer biologischen Fibrinmatrix und Hydroxyapatit-Keramik soll im Modell der arteriovenösen Gefäßschleife ein durchblutetes Gewebe geschaffen werden, das sich, versorgt über die Hautgefäßachse, unter Verwendung von mikrochirurgischen Techniken an jede Empfängerstelle transferieren lässt. Zunächst werden verschiedene Modifikationen einer handelsüblichen Fibrinmatrix bezüglich Gefäßeinsprossung im subcutanen Implantationsmodell (Ratte) untersucht. Dabei wird auch der angioinduktive Effekt verschiedener Wachstumsfaktoren quantitativ erfasst. Im Anschluss werden optimierte Matrizes im Modell der arteriovenösen Gefäßschleife bezüglich Vaskularisation und Knochenbildung nach Applikation von osteoinduktiven Wachstumsfaktoren oder osteogenen Zellen evaluiert. Letztendlich wird im Schafsmodell eine Methode entwickelt, die die Schaffung von axial durchbluteten Geweben in klinische relevanter Größenordnung erlaubt.

6. Engineering of axially vascularized functional bioartificial bone tissue

Aim of this project is to generate axially vascularized bone tissues. Fibrin matrices and hydroxyapatite ceramics are combined and implanted into microsurgically created arteriovenous loops. The newly grown tissues may be transferred to any recipient site using microsurgical techniques. In the first phase different types of fibrin matrices are evaluated in a subcutaneous implantation model (rat) with regard to vascularisation processes. The effect of different types of angioinductive growth factors is assessed quantitatively. In the second phase vascularisation and bone formation following application of osteoinductive factors or osteogenic cells into optimized matrices are investigated in the arteriovenous loop model (rat). Eventually modalities of upscaling of the AV loop concept are developed in a sheep model.

7. In Vivo Vaskularisierung von bioartifiziellem Gewebe durch embryonale endotheliale Progenitorzellen

Endothelial progenitor cells (EPCs) sind Vorläuferzellen, welche in Situationen der Gewebeischämie wie nach Myokardinfarkt, vaskulärem Trauma oder Verbrennung aus Knochenmark und Blutkreislauf an den Ort der Hypoxie rekrutiert werden, dort zu reifen Endothelzellen differenzieren und sich an der Neubildung von Blutgefäßen beteiligen. Die zuverlässige Durchblutung stellt bei der Schaffung bioartifizieller Gewebe ein weitgehend ungelöstes Problem dar, sie ist aber Grundvoraussetzung für die Verpflanzung großer Gewebsvolumina in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie. Aufgrund ihres vaskulogenen und angiogenen Potentials könnten EPCs auch zur (Prä-)Vaskularisierung bioartifizieller Gewebe eine vielversprechende Strategie sein. Im vorliegenden Projekt soll der Einfluss muriner embryonaler EPCs auf die Vaskularisierung einer Fibrinmatrix in einem gut charakterisierten Modell der arteriovenösen Gefäßschleife in einer Trennkammer an der Ratte charakterisiert werden. die Transplantation von EPCs könnte auch im Modell der arteriovenösen Gefäßschleife eine vielversprechende Methode zur Förderung der Gefäßaussprossung sein. Durch separate Fluoreszenzmarkierung der transplantierten EPCs bzw. des Blutgefäßnetzwerks des Empfängertiers soll dabei die Rolle der transplantierten Zellen bei der (Neu-)Bildung von Blutgefäßen geklärt werden.

7. In vivo vascularization of bioartificial tissue by embryonal endothelial progenitor cells

In clinical situations such as myocardial ischemia, vascular trauma or burn injury, endothelial progenitor cells (EPCs) have been shown to be recruited from bone marrow and peripheral blood to areas of tissue hypoxia where they differentiate into mature endothelial cells and contribute to the formation of new blood vessels. The creation of a functional and reliable vascular network represents one of the most significant challenges to engineering of bioartificial tissue and is a prerequisite for transplantation of large tissue volumes in plastic and reconstructive surgery. Given their vasculogenic and angiogenic potential, EPCs may represent a promising new strategy for (pre-) vascularization of bioartificial tissues. The aim of our project is to characterize the influence of murine embryonal EPCs on vascularization of a fibrine matrix in a well-established arteriovenous loop model in the separation chamber in the rat. Transplantation of EPCs may stimulate vascularization in the arteriovenous loop model. Separate fluorescence labelling of transplanted EPCs

and of the host vascular system, respectively, will be used to determine the role of the transplanted cells in the vascularization process.

8. 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 peration. 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.

8. 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 10 years. 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.

9. 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.

9. 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.

10. 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.

10. 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.

11. 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.

11. 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.

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 208.704 €	2005: 104.364 €	2006: 35.041 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 22.423 €	2005: 138.955 €	2006: 260.331 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Raymund E. Horch, W3-Professur für Plastische Chirurgie, TU München (15.12.2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. Jürgen Kopp: Charakterisierung der TGF_1 spezifischen Signaltransduktion bei der hypertrophen Narbenbildung – eine mögliche Grundlage zur Entwicklung neuer Therapiestrategien der kutanen Fibrogenese (24.05.2006)

Dr. med. Alexander Bach: Ein Tissue Engineering-Ansatz zur Generierung von funktionellem Muskelgewebe – Eine in vivo / in vitro Studie (08.11.2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Polykandriotis, Elias Petros: Generierung einer axial vaskularisierten bioartifiziellen Knochenmatrix unter Verwendung von mikrochirurgischen Konzepten, summa cum laude (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Alexander Bach, 5.07.2004

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

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie (DGPW)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Bund Deutscher Chirurgen (BDC)
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung
Plastic Surgery Research Council (PSRC)
Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS)
European Club of Pediatric Burns
European Tissue Culture Society
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
Physikalisch-Medizinische Gesellschaft Erlangen

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

J. Kopp: Wissenschaftspreis der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen, VDPC (2004)

M. Jeschke: von Langenbeck Preis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (2004)

E. Polykandriotis: Posterpreis und Vortragspreis der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen, VDPC (2005)

R.E.Horch: Xue Hong-Dong und Hans Georg Geis Preis zur Förderung von Forschungsvorhaben in der Medizin (2006)

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

Drei-Länder-Kongress, Nürnberg, „Vakuumtherapie - Wundbehandlung im Fluss der Zeit", 28./29. 04.2006

„The Greats in Plastic Surgery", New Development in Plastic Aesthetic Surgery of the Trunk, Gastredner: Larry Foster, MD, PC, Tahoe Clinic for Plastic Surgery, Lake Tahoe,CA, USA, 25.5.2005

1. Interantionales Erlanger Tissue Engineering Sommersymposium: From bench to bedside, 3. 8.2005

Moderen Möglichkeiten der Plastisch-Ästhetischen und Rekonstruktiven Mammachirurgie, 18.11.2005

2. Internat. Symposium on Angiogenesis in Tissue, Engineering: Research and Imaging, Gast Prof. mag. Dr. A. Lametschwandtner, Salzburg,Austria, 25. 1. 2006

Proceedings in Surgical Research, „Nanofibers, Matrices and Tissue Engineering", Gast: Dr. rer. nat. Gyeong-Man Kim, 20.12.06

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

„Aesthetische Gesichtschirurgie - Moderne Möglichkeiten der operativen Medizin", MKG, HNO und Plastische Chirurgie, 16. 6 2004

Herzchirurgische Klinik

Department 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

Ansprechpartner / Contact:
PD Dr. med. Stephan Ensminger
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33985
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33982
E-Mail: stephan.ensminger@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Weyand, Michael *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	michael.weyand@uk-erlangen.de	-33319
Fischlein, Theodor	Prof. Dr. med.	theodor.fischlein@uk-erlangen.de	-33697
Mahmoud F. Omar	Dr. med.	faidi.mahmoud@uk-erlangen.de	-33984
Cesnjevar, Robert	Priv.-Doz. Dr. med.	robert.cesnjevar@uk-erlangen.de	-33590
Feyrer, Richard	Priv.-Doz. Dr. med.	richard.feyrer@uk-erlangen.de	-33217
Harig, Frank	Dr. med.	frank.harig@uk-erlangen.de	-33590
Tandler, Rene	Dr. med.	rene.tandler@uk-erlangen.de	-33986
Pfeiffer, Steffen	Priv.-Doz. Dr. med.	pfeiffer@klinikum-nürnberg.de	0911/398-5442
Sirch, Joachim	Dr. med.	sirch@klinikum-nürnberg.de	0911/398-5442
Ensminger, Stephan	Priv.-Doz. Dr. med.	stephan.ensminger@uk-erlangen.de	-33985

Forschungsschwerpunkte

- Minimal invasive Herzchirurgie
- Extrakorporale Zirkulation (EKZ)
- Chirurgische Therapie der terminalen Herzinsuffizienz (Herztransplantation, „Kunstherz“)
- Transplantationsimmunologie
- Xenotransplantation
- Neuropeptidfreisetzung am Herzen
- Mobilität vaskulärer Zellen
- Neonatale Myozytenkultur
- Chromosomale Anomalien bei angeborenen Herzfehlern

Research Focus

- Minimally Invasive Cardiac Surgery
- Extracorporal 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
- Neuropeptide release from the heart
- Investigations in mobility of cardiovascular cell lines within fully synthetic 3-D matrices
- Cultivation of Neonatal Myocytes
- Chromosomal Aberrations in Congenital Cardiac Defects

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. Fischlein, PD Dr. Feyrer) wird die Anwendbarkeit und Effizienz dieser Techniken evaluiert.

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.

1. 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. Fischlein, PD Dr. Feyrer).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Strecker T, Ropers D, Weyand M, Feyrer R (2005) Non-invasive imaging of sutureless vein graft anastomosis with 16-slice multi-detector row spiral computed tomography. Heart Surg Forum 8: E370-2

Feyrer R, Seitz T, Strecker T, Purbojo A, Fischlein T, Weyand M, Harig F (2006) Minimally invasive vein harvesting with the SaphLITE retractor system: is it really better? Heart Surg Forum 9: E511-4

2. 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

Harig F, Meier C, Hakami L, Strasser R, Bretzger J, Munch F, Vestweber-Wilmes E, Singer H, Weyand M, Cesnjevar R (2006) Does the additional use of heparin-coated extracorporeal circuits (ECC) optimize the effect of modified ultrafiltration (MUF) in pediatric perfusion? Thorac Cardiovasc Surg 54: 168-72

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. Weyand, Prof. Fischlein, Dr. Kondruweit, Dr. 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.

3. 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. Weyand, Prof. Fischlein, Dr. Kondruweit, Dr. Tandler).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Siegenthaler MP, Brehm K, Strecker T, Hanke T, Notzold A, Olschewski M, Weyand M, Sievers H, Beyersdorf F (2004) The Impella Recover microaxial left ventricular assist device reduces mortality for postcardiotomy failure: a three-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 127: 812-22

Strecker T, Fischlein T, Pfeiffer S (2004) Impella Recover 100: successful perioperative support for off pump coronary artery bypass grafting surgery in a patient with end-stage ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Surg 45: 381-4

Pfeiffer S, Frisch P, Weyand M, Ensminger SM, Tandler R, Sirch J, Fischlein T, Cesnjevar R (2005) The use of preoperative intra-aortic balloon pump in open heart surgery. J Cardiovasc Surg 46: 55-60

4. Chronische Abstoßung von Allotransplantaten (Transplantat Arteriosklerose)

Diese Gruppe stellt eine Kooperation des Zentrums für Herzchirurgie (PD Dr. med. S. Ensminger, Frau Silke Abele, Tierärztin, Frau cand. med. S. Helm) und der Medizinischen Klinik III, Abteilung für klinische Immunologie (PD Dr. med. B. Spriewald, Frau M. Pöhner, Pharmazeutin) dar und befasst sich mit der Untersuchung und Charakterisierung von immunologischen Mechanismen, welche zur Entwicklung der Transplantat Arteriosklerose führen. 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. Laufende Projekte konzentrieren sich auf die Aufgabe und Funktion von Chemokinen und Chemokinrezeptoren bei der Entwicklung der Transplantat-Arteriosklerose. Ziel dieser 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 (can.med. Stephanie Helm). Seit Mai 2003 sind Dr. Ensminger und Dr. 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 Frau Martina Pöhner in Form einer naturwissenschaftlichen Doktorarbeit bearbeitet wurde und mitlerweile abgeschlossen ist. Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Wirksamkeit von einem IL-10 Fusionsprotein und einem TNF-· Antikörper getestet und charakterisiert werden. Da Erkenntnisse der letzten Jahre darauf hinweisen, dass insbesondere die Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) bei der Entstehung einer entzündlich-proliferativen Erkrankung wie der Transplantat-Arteriosklerose eine Rolle spielen könnte, ist es Ziel eines neuen Projektes, ein human peripheral blood lymphocyte (hu-PBL)/severe combined immunodeficiency (SCID)-Xenotransplantationsmodell in der Maus zu etablieren und für die Analyse pathogenetischer Mechanismen der HCMV-induzierten Transplantat-Arteriosklerose einzusetzen.

4. Chronic Rejection of Allografts (Transplant Arteriosclerosis)

This group is a collaboration between the Department of Cardiac Surgery (PD Dr. med. S. Ensminger, Silke Abele, veterinary surgeon, Ms Stephanie Helm, medical student) and the Department of Medicine III, Institute for clinical Immunology (PD Dr. med. B. Spriewald, Ms Martina Pöhner, pharmacist) and is interested in the underlying pathological mechanisms leading to the development of transplant arteriosclerosis. 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. 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 Professor Förster, Hannover) as recipients of aortic allografts showed increased amounts of transplant arteriosclerosis during the absence of this receptor (Ms Stephanie Helm, medical student) and suggest an interesting role of this receptor in this disease. Since Mai 2003 Dr. Ensminger and Dr. Spriewald supervise a graduate student (Ms Martina 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). This project is meanwhile completed and it was shown, that an IL-10 fusion protein as well as an anti-TNF-antibody both have an immunomodulatory effect on the formation of transplant arteriosclerosis. Recent findings implicate an important role of human cytomegalovirus infection (HCMV) for the development of inflammatory-proliferative vascular lesions in transplanted vascularised allografts. Therefore, the major aim of a new project in cooperation with Professor Stamminger from the Depatment of clinical virology is to develop a human peripheral blood lymphocyte (hu-PBL)/severe combined immunodeficiency (SCID) mouse Xenograft-model to investigate the immunological and pathological mechanisms of HCMV in the modulation and progression of transplant arteriosclerosis.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Kathryn J. Wood, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, U.K.

Prof. Marlene Rose, National Heart and Lung Institute, Imperial College, School of Medicine, Harefield Hospital, Harefield, U.K.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Spriewald BM, Ensminger SM, Jenkins S, Morris PJ, Wood KJ (2004) Intrathymic delivery of plasmid-encoding endoplasmic reticulum signal-sequence-deleted MHC class I alloantigen can induce long-term allograft survival. Transpl Int 17: 458-62

Abele S, Weyand M, Wollin M, Hiemann NE, Harig F, Fischlein T, Ensminger SM (2006) Clopidogrel reduces the development of transplant arteriosclerosis. J Thorac Cardiovasc Surg 131: 1161-6

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. 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.

5. 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. 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 sys-

tem by soluble ore membrane-bound complement inhibitors or inhibition of platelet adhesion and aggregation can at least delay hyperacute rejection.

Internationale Kooperationen / International collaborations

R.N. Pierson III, MD, Division of Cardiothoracic Surgery, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Azimzadeh AM, Pfeiffer S, Wu GS, Schroder C, Zhou H, Zorn GL 3rd, Kehry M, Miller GG, Rose ML, Pierson RN 3rd. (2005) Humoral immunity to vimentin is associated with cardiac allograft injury in nonhuman primates. Am J Transplant 5: 2349-59

Azimzadeh AM, Pfeiffer S, Wu G, Schroder C, Zorn GL 3rd, Kelishadi SS, Ozkaynak E, Kehry M, Atkinson JB, Miller GG, Pierson RN 3rd. (2006) Alloimmunity in primate heart recipients with CD154 blockade: evidence for alternative costimulation mechanisms. Transplantation 81: 255-64

Schroder C, Pfeiffer S, Wu G, Azimzadeh AM, Aber A, Pierson RN 3rd, O'Sullivan MG (2006) Simian parvovirus infection in cynomolgus monkey heart transplant recipients causes death related to severe anemia. Transplantation 81: 1165-70

6. Neuropeptidfreisetzung am Herzen

Calcitonin-gene related peptide (CGRP), ein aus 37 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, ist ein starker Vasodilator, das aus den sensorischen Aδ- and C-Fasern freigesetzt wird. Es wird ihm eine besondere Bedeutung bei myokardialer Ischämie zugeschrieben. Veränderungen in der CGRP-Freisetzung sind mit erhöhter Aktivität oder Degeneration kardialer Afferenzen verbunden. In der Literatur sind CGRP-haltige Nervenfasern in hoher Dichte in den Vorhöfen, im Perikard und in der Adventitia der Koronargefäße beschrieben. Bei in vivo Experimenten erhöhte CGRP den koronaren Flow, verminderte den Koronarwiderstand und den arteriellen Blutdruck, veränderte aber nicht die ventrikuläre Kontraktilität. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass CGRP kardioprotektiv wirkt und die experimentelle Infarktgröße verringerte. Das Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, ein einfaches und reproduzierbares Model zur CGRP-Freisetzung am isolierten Mäuseherzen zu etablieren. Darauf aufbauend sind Untersuchungen zur CGRP-Freisetzung aus dem menschlichen Herzohr oder dem Aortensegment geplant.

6. Neuropeptide release from the heart

Calcitonin gene-related peptide (CGRP), a 37 amino acid neuropeptide, is a potent vasodilator released from a subset of sensory Aδ- and C-fiber afferents, has been suggested to play a beneficial role in myocardial ischemia. In cardiac tissues, CGRP-containing sensory nerves were found at high density in the right atria, the pericardium and the adventitia of the coronary arteries. Based on its vascular function, CGRP has been suggested to be involved in several pathophysiological conditions such as septic shock, hypertension and coronary blood flow. In the cardiovascular system, it seems to primarily exert a protective function. The aim of the present study is to establish a simple and easy reproducible model for CGRP release from cardiac afferents using the isolated mouse heart. Furthermore we plan experiments with human tissue from the right atrium and the ascending aorta, respectively.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Strecker T, Messlinger K, Weyand M, Reeh PW (2005) Role of different proton-sensitive channels in releasing calcitonin gene-related peptide from isolated hearts of mutant mice. Cardiovasc Res 65: 405-10

Strecker T, Reeh PW, Weyand M, Messlinger K (2006) Release of calcitonin gene-related peptide from the isolated mouse heart: methodological validation of a new model. Neuropeptides 40: 107-13

7. Untersuchungen zur Mobilität vaskulärer Zellen in einer vollsynthetischen, dreidimensionalen Matrix

Hintergrund der in vitro Studien ist das Tissue Engineering kardiovaskulärer Implantate. Aufbauend auf Untersuchungen zur Mobilität vaskulärer Zelllinien auf einer Peptid-modifizierten Matrix werden Studien in einem dreidimensionalen Transmigrationsmodell durchgeführt. Eine solche Matrix soll schließlich das Einsprossen des patienteneigenen Gewebes in eine kardiovaskuläre Prothese erleichtern. Es wird untersucht, inwieweit die Mobilität von Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten innerhalb einer vollsynthetischen Matrix durch die Inkorporation zellinteraktiver Peptidsequenzen der Extrazellulärmatrix beeinflusst werden kann. Ziel ist es, eine Matrix zu definieren, die Zelllinien, die für die Funktionalität kardiovaskulärer Implantate notwendig sind, ein hohes Maß an Mobilität bietet. Durch Integration dieser Matrix in eine kardiovaskuläre Prothese soll eine beschleunigte und gerichtete Besiedlung des Implantats mit patienteneigenem Gewebe erzielt werden.

7. Investigations in mobility of cardiovascular cell lines within fully synthetic 3-D matrices

Background of the invitro studies is the Tissue Engineering of cardiovascular implants. After investigating vascular cell mobility on synthetic 2-D matrices, studies were extended to a 3-D matrix using a modifiedd Boyden chamber transmigration model. The matrix is ment to facilitate the patient's tissue ingrowth into a cardiovascular prosthetic implant. Experiments are performed to show to what extent it is possible to influence cellular motility by incorporation of extracellular matrix derived pioactive peptide sequences. In the end it might ideally be possible to define a matrix that allows the patients own tissue to invade a cardiovascular implant faster and in a physiologically functional manner.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Fittkau MH, Zilla P, Bezuidenhout D, Lutolf MP, Human P, Hubbell JA, Davies N (2005) YIGSR peptides selectively modulate endothelial cell mobility on RGD peptide containing surfaces. Biomaterials 26: 167-74

8. Neonatale Myozytenkultur

Im Rahmen einer Kooperation mit Professor Eschenhagen vom pharmakologischen Institut der Universität Hamburg wurde das Herstellen von neonatalen Myozytenkulturen „Engineered Heart Tissue" („EHT") im Rattenmodell erlernt und in unserer Abteilung etabliert. Eine noch nicht gekärte Frage ist hierbei ob in diesem künstlichen Herzgewebe eine Ausbildung von Kapillaren stattfindet. Bereits wenige Tage nach Herstellung der EHTs konnte die Formierung eines komplex verzweigten Netzwerkes aus Endothelzellen nachgewiesen werden. Auf dem Weg zur angestrebten klinischen Anwendung solcher künstlich hergestellter Herzgewebe ist momentan vor allem zur Vergrößerung der hergestellten Konstrukte eine Vaskularisierung erforderlich, auf die bisher aufgrund maximaler Durchmesser von ca. 200µm verzichtet werden konnte - die Nährstoffversorgung erfolgte hier per diffusionem. Die geplanten Studien hier sollen erstens die praktische Relevanz der beobachteten Endothelnetzwerke, insbesondere deren Anbindung an einsprossende Kapillaren aus einem etwaigen Empfängertier, sowie auch bisher noch weitgehend kaum untersuchte immunologische Aspekte der EHTs in immunsupprimierten/nicht-immunsupprimierten Empfängertieren untersucht werden.

8. Cultivation of Neonatal Myocytes

This project is performed in cooperation with Prof. Eschenhagen, Depatment of Pharmacology, University of Hamburg to establish the production of Engineered Heart Tissue („EHT") from neonatal rat cardiomyocytes in our department. After successful cultivation of rat myocytes in a three dimensional scaffold this tissue shows directed contractions. It is currently unclear, if and to what extend angiogenesis takes place in this engineered heart tissue. So far, only a few days after generation of the EHTs a complex formation of endothelial cells was shown. However, to transfer this technology from the laboratory into clinical application, larger sizes of EHTs are needed. In order to reach this goal, it is essential to supply the tissue with substrates. The aim of this project is to investigate the importance of endothelial cells in terms of angiogenesis and vascularisation of the EHT. The central question to be answered is if the cells transdifferentiate within the EHTs or if they are recipient-derived. In addition, immunological aspects involved in this process were analysed.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Keller DI, Coirault C, Rau T, Cheav T, Weyand M, Amann K, Lecarpentier Y, Richard P, Eschenhagen T, Carrier L (2004) Human homozygous R403W mutant cardiac myosin presents disproportionate enhancement of mechanical and enzymatic properties. J Mol Cell Cardiol 36: 355-62

Grimm M, Haas P, Willipinski-Stapelfeldt B, Zimmermann WH, Rau T, Pantel K, Weyand M, Eschenhagen T (2005) Key role of myosin light chain (MLC) kinase-mediated MLC2a phosphorylation in the alpha 1-adrenergic positive inotropic effect in human atrium. Cardiovasc Res 65: 211-20

9. Chromosomale Anomalien bei angeborenen Herzfehlern

Gemeinsam mit der Abteilung für Kinderkardiologie sowie dem Institut für Humangenetik beschäftigen wir uns mit der Erforschung chromosomaler Anomalien bei angeborenen Herzfehlern. Die Arbeitsgruppe wurde von Frau Dr. Rauch und Herrn Prof. Singer initiiert und beschäftigt sich mit der Expression chromosomaler 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. med. Metzler aus der Kinderklinik in Zusammenarbeit mit Frau Metzler-Bertram und Dr. med. Cesnjevar aus dem Zentrum für Herzchirurgie. Das Gebiet der 22q11-Deletion mit Fehlbildungen des Aortenbogens sowie der Aortensithmusregion ist ein Forschungsgebiet in Kooperation mit der Humangenetik und Frau Dr. Rauch.

9. Chromosomal Aberrations in Congenital Cardiac Defects

This group studies chromosomal abnormalities in congenital cardiac defects in collaboration with the Department of Pediatric Cardiology and the Department of Human Genetics. The group was initiated by Dr. Rauch and Prof. Singer and deals with the expression of chromosomal aberrations in cardiomyocytes, atrial tissue and vessels close to the heart (aortic arch, aortic isthmus). The aim is to find out, which part of the chromosomes acts as driving force during growth and differentiation of certain cardiac structures. Animal experiments with knockout mice have shown that missing gene expression leads to cardiac malformations. Dr. Metzler from the Department of Pediatric Cardiology collaborates with Dr. Metzler-Bertram and Dr. Cesnjevar from the Department of Cardiac Surgery to define the different possible patterns of gene expression in malformations of the right ventricular outflow tract, e.g. Tetralogy of Fallot, Pulmonary or Tricuspid Atresia. The field of deletion of 22q11 with malformations of the aortic arch and coarctation is a field of investigation of the Department of Human Genetics and Dr. Rauch.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Rauch A, Hofbeck M, Cesnjevar R, Koch A, Rauch R, Buheitel G, Singer H, Weyand M (2004) Search for somatic 22q11.2 deletions in patients with conotruncal heart defects. Am J Med Genet A 124: 165-9

Rauch A, Zink S, Zweier C, Thiel CT, Koch A, Rauch R, Lascorz J, Huffmeier U, Weyand M, Singer H, Hofbeck M (2005) Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. J Med Genet 42: 871-6

Ausgewählte Publikationen ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Selected Publications

Cesnjevar R, Harig F, Raber A, Strecker T, Fischlein T, Koch A, Weyand M, Pfeiffer S (2004) Late pulmonary valve replacement after correction of Fallot's tetralogy. Thorac Cardiovasc Surg 52: 23-8

Osterbrink J, Mayer H, Ewers A, Fiedler C, Haslbeck J, Wirth K, Wordel A, Hannich HJ, Krian A, Laczkovics A, Weyand M, McDonough J, Evers GC (2004) Acute postoperative confusion in heart surgery patients. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 98: 761-5

Ropers D, Kuhlmann A, Weyand M, Faller G, Flachskampf FA, Daniel WG, Baum U, Anders K, Achenbach S, Ludwig J, Garlichs CD (2004) Images in cardiovascular medicine. Giant true aneurysms of saphenous vein bypass grafts: a rare cause of tumor-like mediastinal masses. Circulation 109: e322-3

Schmeisser A, Soehnlein O, Illmer T, Lorenz HM, Eskafi S, Roerick O, Gabler C, Strasser R, Daniel WG, Garlichs CD (2004) ACE inhibition lowers angiotensin II-induced chemokine expression by reduction of NF-kappaB activity and AT1 receptor expression. Biochem Biophys Res Commun 325: 532-40

Schoof E, Stuppy A, Harig F, Carbon R, Horbach T, Stohr W, Rascher W, Dotsch J (2004) Comparison of leptin gene expression in different adipose tissues in children and adults. Eur J Endocrinol 150: 579-84

Vooijs DP, Walboomers XF, Parker JA, Von den Hoff JW, Jansen JA (2004) Transforming growth factor-beta3-loaded microtextured membranes for skin regeneration in dermal wounds. J Biomed Mater Res A 70: 402-11

Matschke K, Pfeiffer S, Mrowietz C, Geisler T, Tugtekin SM, Park JW, Knaut M, Jung F (2005) Influence of ventricular pacing on myocardial oxygen tension. Microvasc Res 70: 97-101

Pfeiffer S, Zorn GL 3rd, Blair KS, Farley SM, Wu G, Schuurman HJ, White DJ, Azimzadeh AM, Pierson RN 3rd. (2005) Hyperacute lung rejection in the pig-to-human model 4: evidence for complement and antibody independent mechanisms. Transplantation 79: 662-71

Wu G, Pfeiffer S, Schroder C, Zhang T, Nguyen BN, Lea W, Kelishadi S, Atkinson JB, Schuurman HJ, White DJ, Azimzadeh AM, Pierson RN 3rd. (2005) Co-stimulation blockade targeting CD154 and CD28/B7 modulates the induced antibody response after a pig-to-baboon cardiac xenograft. Xenotransplantation 12: 197-208

Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, Weyand M (2005) First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby. Catheter Cardiovasc Interv 66: 590-4

Loos B, Kopp J, Kneser U, Weyand M, Horch RE (2006) The importance of vacuum therapy in the treatment of sternal osteomyelitis from the plastic surgeons point of view. Zentralbl Chir 131: 124-8

Roerick O, Seitz T, Mauser-Weber P, Palmaers T, Weyand M, Cesnjevar R (2006) Low-flow perfusion via the innominate artery during aortic arch operations provides only limited somatic circulatory support. Eur J Cardiothorac Surg 29: 517-24

Schroth M, Meissner U, Cesnjevar R, Weyand M, Singer H, Rascher W, Klinge J (2006) Plasmatic [corrected] factor XIII reduces severe pleural effusion in children after open-heart surgery. Pediatr Cardiol 27: 56-60

Schroth M, Plank C, Meissner U, Eberle KP, Weyand M, Cesnjevar R, Dotsch J, Rascher W (2006) Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. Pediatrics 118: e76-84

Strecker T, Hakami L, Singer H, Weyand M, Cesnjevar R (2006) Congenital coronary artery fistula draining into the right ventricle: successful surgical closure after failed transcatheter coil embolization. Thorac Cardiovasc Surg 54: 61-3

Strecker T, Baum U, Harig F, Niedobitek G, Mahmoud FO, Weyand M (2006) Visualization of a large ventricular aneurysm in a young man by 16-slice multi-detector row spiral computed tomography before successful surgical treatment. Int J Cardiovasc Imaging 22: 537-41

Strecker T, Koch A, Schild RL, Singer H, Weyand M, Reimann A (2006) Images in cardiovascular medicine. Giant compressive aneurysm of the left auricle in a 1-day-old neonate. Circulation 114: e511-2

Strecker T, Dieterle A, Reeh PW, Weyand M, Messlinger K (2006) Stimulated release of calcitonin gene-related peptide from the human right atrium in patients with and without diabetes mellitus. Peptides 27: 3255-60

Strecker T, Reimann A, Voigt JU, Papadopoulos T, Weyand M (2006) A very rare cardiac hibernoma in the right atrium: a case report. Heart Surg Forum 9: E623-5

Struwe E, Krammer K, Dotsch J, Metzler M, Dorr HG, Cesnjevar R, Rascher W, Koch A (2006) No evidence for angiotensin type 2 receptor gene polymorphism in intron 1 in patients with coarctation of the aorta and Ullrich-Turner syndrome. Pediatr Cardiol 27: 636-9

Wilhelm M, Kirste W, Kuly S, Amann K, Neuhuber W, Weyand M, Daniel WG, Garlichs C (2006) Atrial distribution of connexin 40 and 43 in patients with intermittent, persistent, and postoperative atrial fibrillation. Heart Lung Circ 15: 30-7

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 29.699 € 2005: 51.075 € 2006: 147.081 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 57.844 € 2005: 62.528 € 2006: 20.540 €

Berufungen / Appointments

PD Dr. S. Ensminger, Ruf auf eine W2 Professur auf Lebenszeit für experimentelle kardiovaskuläre Chirurgie an die Westfälische-Wilhelms-Universität Münster (Dez 2005, Ablehnung Dez. 2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. S. Pfeiffer: Xenotransplantation – Die hyperakute Abstoßung porciner Lungen durch humanes Blut (02.12.2004)

Dr. med. R. Feyrer: Entwicklung und Evaluierung eines Kostenkalkulationsmodells in der Herzchirurgie auf der Basis eines klinischen Behandlungspfades mit computergestützter Prozesssimulation (03.05.2006)

Dr. med. R. Cesnjevar: Auswirkungen unterschiedlicher Perfusionsverfahren auf des postoperative Outcome im Rahmen von Aortenbogenoperationen (12.05.2006)

Dr. med. Carsten Schröder: Bedeutung einer Zytokinrezeptor-CCR5-Blockade für Entzündungs-und Abstoßungsprozesse im allogenen, heterotopen Herztransplantationsmodell bei nicht-humanen Primaten (12.12.2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Doreth, Markus: Vergleich zwischen Bioline Coating und Safeline – Behandlung von extrakorporalen Zirkulationssystemen bei herzchirurgischen Operationen (2006)

Mehl, Christoph: Kostenanalyse einer interdisziplinären chirurgischen Intensivstation unter besonderer Berücksichtigung der Kostenabschätzung durch etablierte Score-Systeme (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

PD Dr. med. Stephan Ensminger, Facharzt für Herzchirurgie (04.07.2006)

Dr. med. Ariawan Purbojo, Facharzt für Herzchirurgie (30.08.2006)

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
Vorsitzender der Organkommission Herz

PD Dr. med. R. Cesnjevar
Arbeitskreis ‚angeborene Herzfehler' der DGTHG

PD Dr. med. S. Ensminger
Kommission für Nachwuchsförderung sowie Weiter- und Fortbildung der DGTHG

Dr. med. F. Harig
Arbeitskreis ‚extrakorporale Zirkulation' der DGTHG

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Young surgeon's congenital heart disease award der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie, EACTS, in Barcelona (2006) an Herrn Olaf Rörick

Dr. Fritz Erler Juniorpreis der Universität Erlangen-Nürnberg (2006) an PD Dr. S. Ensminger

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

5. Erlanger Live-Symposium: Ischämische Kardiomyopathie und Bypassoperation, Symposium mit Live-Übertragung aus dem OP am 23.01.2004

Urologische Klinik

Department of Urology

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33683
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.med.uni-erlangen.de
(Abteilung für Erwachsenenurologie, Notfallambulanz und Privatambulanz)

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. Hendrik Apel
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33683
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34851
E-Mail: hendrik.apel@uro.imed.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.med.uni-erlangen.de	822-3178
Schott, Günther	Prof. Dr. med.	schott@uro.imed.uni-erlangen.de	853-3004
Engehausen, Dirk	Priv.-Doz. Dr. med.	dirk.engehausen@waldkrankenhaus.de	822-3870
Krause, Frens Steffen	Priv.-Doz. Dr. med.	steffen.krause@waldkrankenhaus.de	822-3868

Forschungsschwerpunkte

- Onkologie
- Kinderurologie

Research Focus

- Oncology
- Pediatric 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 Tumoren anhand ihrer Genexpressionsmuster zu klassifizieren. Projektleiter: OA Dr. Z. Akcetin, Prof. Dr. J. Behrens

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Chemotherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms der Blase mit Irinotecan und Taxotere
Testung eines neuen Chemotherapeutikums Irinotecan beim schlecht differenzierten Urothelkarzinom (G III) im Tiermodell in Einfach- und Mehrfachapplikation, sowie in Kombination mit Docetaxel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Applikation der Medikation erfolgte intraperitoneal. Auswertung von Tumorgröße und Körpergewicht 1–2x pro Woche. Anschließend histologische Untersuchung von Lokaltumor, sowie definierten und auffälligen Organen oder Lymphknoten nach dem Tod. Tiermodell an 100 Nacktmäusen. Projektleiter: Dr. Frens Steffen 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
Das Ziel der Studie war es, numerische Chromosomenaberationen der Chromosomen 3, 7, 9p21 und 17 mit Hilfe der FISH-Technik zu ermitteln. Die von uns gestellte Frage war, ob sich für Patienten mit unterschiedlichen Variationen eines Blasenkarzinomes ein genetisches Profil erstellen ließe, auf dessen Grundlage eine prognostische oder therapeutische Entscheidung basiert. Als Material dienten Urin (Spül- oder Spontanurin) von Patienten mit V.a. Blasen-Ca. oder im Follow-up (ca. 100 Urinproben) und Paraffinschnitte von Blasenkarzinom (aus path. Archiv). Es erfolgten Markerscreening, Tumorgenese und Verlaufsparameter im Vergleich mit Zytologie und klinischem Befund. Projektleiter: Dr. Frens Steffen Krause

Polymorphismen der humanen Steroid-Rezeptor Gene (hAR) in Prostata-Karzinomen anhand des Androgen- und Progesteronrezeptors
Androgenrezeptormutationen des Prostatakarzinoms bei zwei menschlichen Prostatakarzinom-Zelllinien auf Nacktmäusen. Mutationscreening in 2 unterschiedlichen humanen Prostatakarzinomzelllinien auf Nacktmäusen als ein in-vivo-Modell für ein besseres Verständnis der Änderungen in der Androgenrezeptorstruktur in hormonsensiblem (PC-EW) und -unsensiblem (PC-OR) Prostatakarzinom. Projektleiter: Dr. D. G. Engehausen

Prostatakarzinomlokalisation mittels endorektaler NMR-Bildgebung und Prostata-Stanzbiopsie
Resultate einer neuen Methode des NMR für eine bessere Diagnostik vor der radikalen Prostatovesikulektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom. Ziel der Studie ist die Etablierung der MRT-basierten Prostatastanzbiopsie als Alternative im Rahmen der Prostatakarzinomdetektion. Bei Patienten mit erhöhtem PSA-Wert und standardisierter Prostatastanzbiopsie erfolgt die gezielte Probenentnahme unter MRT-Kontrolle durch Endorektalspule aus suspekten Arealen. Hierbei histologischer Nachweis von Prostatakarzinomzellen bei zuvor negativ biopsierten Patienten mittels TRUS. Projektleiter: Dr. D. G. Engehausen in Kooperation mit Dr. Engelhardt, OA der Radiologie des Krankenhauses Martha-Maria in Nürnberg.

Machbarkeitsstudie zum Einsatz von (chicken)-Annexin V-beladener autologer Tumorzellen als Vakzinierungsstrategie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-Karzinom
Ein Schwerpunkt der klinischen Weiterentwicklung der Nierenkrebsbehandlung bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist derzeit die aktive Immunisierung (Vakzination), welche durch die Medizinische Klinik III der Universität Erlangen-Nürnberg und der Urologischen Universitätsklinik Erlangen zusammen mit der Responsif GmbH Erlangen erprobt wird. Mit Hilfe eines neu entwickelten Anti-Tumorimpfstoffes, der sich aus inaktivierten, patienteneigenen Tumorzellen und einem hühnerspezifischen Eiweiß zusammensetzt, soll die Fähigkeit des Immunsystems zum Kampf gegen die Krebszellen verbessert werden. Projektleiter: Dr. Elsässer, Dr. Schoolmann in Zusammenarbeit mit der Med. Klinik 3

1. 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. Principal investigator: OA Dr. Z. Akcetin, Prof. Dr. J. Behrens

Testing of a new chemotherapeutic Irinotecan in poorly differentiated urothelium carcinoma
Testing of a new chemotherapeutic Irinotecan in poorly differentiated urothelium carcinoma (GIII) in an animal model in single and multiple applications as well as in combination with Docetaxel compared to a control group. The medication was administered intraperitoneal. Analysing of tumor size and weight 1 – 2 times a week. Subsequently histological analysis of the local tumor also of defined and conspicuous organs or lymph nodes after dearth. Principal investigator: Dr. Frens Steffen Krause

Determination of numerical aberrations of chromosomes 3, 7, 9p21 and 17 by means of FISH

The goal of our study was to determine numerical aberrations of chromosomes 3, 7, 9p21 and 17 by means of FISH. The question we asked ourselves was whether a genetic profile could be constructed for patients with bladder carcinoma with varying differentiation, on which prognostic or therapeutic decisions could be based. Material: urine (normal voiding or bladder washing) of patients with suspicious for bladder cancer or follow-up patients at minimum 100 probes, also paraffinsections of bladder cancer (pathological office). Following marker-screening, tumorgenesis and follow-up parameters in compared to cytology and clinics. Principal investigator: Dr. Frens Steffen Krause

Mutations in androgen receptor of prostate cancer in 2 human prostate cancer cell lines in nude mice

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. Principal investigator: Dr. D. G. Engehausen

Prostate cancer: diagnosis by a new rectal NMR

Results of a new method of the NMR for a better diagnostic prior to the radical prostatovesiculectomy in patients with prostate cancer. Purpose of the study is the establishment of MRT based prostate punch biopsy as an alternative within the prostate cancer detection. For Patients with a increased PSA value and standardised prostate punch biopsy the sampling is done with an endorectal coil from suspicious areas. Then, histological proof of prostate cancer cells in previously negatively biopsied patient through TRUS. Principal investigator: Dr. D. G. Engehausen

Immunisation as treatment of kidney cancer for patients with metastasized renal cell carcinoma

A major focus of the clinical advancement in the treatment of kidney cancer for patients with metastasized renal cell carcinoma is currently the active immunisation (Vaccination) which is tested by the Medizinische Klinik III, the Urologische Universitätsklinik in cooperation with Responsif GmbH Erlangen. With the help of a newly developed anti tumor vaccine which is consisting of inactive tumor cells from the patient and a protein from chicken is supposed to increase the fight of the immune system against cancer cells. Principal investigator: Dr. Elsässer, Dr. Schoolmann.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Krause FS, Feil G, Beiter T, Pressler H, Schrott KM, Bichler K-H (2004) Examinations of tumorigenesis of precursor lesions in bladder cancer by in situ hybridisation. Urologia Internationalis 72: 118-122

Engehausen DG, Krause FS, Fleischmann J, Akcetin Z, Schrott KM, Endele S (2005) Polymorphisms of human androgen receptor (hAR) gene in prostate cancer cell lines PC-EW and PC-OR. Anticancer Res 25: 1611-4

Engehausen DG, Endele S, Krause SF, Rith T, Schrott KM, Akcetin Z (2005) Polymorphisms in the human progesterone receptor (PGR) gene of two human prostate adenocarcinoma cell lines. Anticancer Res 25: 1607-9

Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D (2006) Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. Eur Radiol 16: 1237-43

Krause FS, Rauch A, Schrott KM, Engehausen DG (2006) Clinical decisions for treatment of different staged bladder cancer out of multitarget fluorescence in situ hybridisation assays? World Journal of Urology 24: 418-422

2. Kinderurologie

Klinische Studien

(1.) Unilateral multizystische Dysplasie – Involution oder Tumorrisiko. Studie zur Stratifizierung in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik St. Hedwig Krankenhaus der Universität Regenburg (Prof. Dr. Rösch), sowie Universitätskinderklinik Erlangen (Prof. Dr. Dötsch, Dr. Jüngert, Prof. Dr. Rascher). (2.) Netzwerk Intersexualität mit multizentrischer Evaluationsstudie. Universität Lübeck in Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik Erlangen (Prof. Dr. Dörr), Abtl. für Endokrinologie. (3.) Studie zur ureteropelvinen Stenose im Säuglingsalter – prospektiv, randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie in Zusammenarbeit mit der Universität Essen (Prof. Dr. Rübben: Studienleitung). (4. 1.) Genetische und molekularbiologische Aspekte beim BEEC in Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik Erlangen (Dr. Utsch). (4. 2.) Genetische und molekulargenetische Aspekte der Hypospadien in Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik Erlangen (Dr. Utsch). (5.) Studie: Kleinlumige Endoskope für die Kinderurologie in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik St. Hedwig, Regensburg (Prof. Dr. Rösch). (6.) Molekulargenetische und klinische Aspekte solider renaler Raumforderungen im Kindesalter in Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik Erlangen.

2. Pediatric Urology

Clinical Studies

Several studies are performed, f.e. (1.) Unilateral multicystic dysplasia – involution or risk of cancer. (2.) Prospective study for the treatment of the ureteropelvin stenosis in infants. (3.) Genetic and molecular biological aspects of BEEC. (4.) Genetic and molecular genetic aspects of hypospadia. (5.) Study for small endoscopic instruments in paedriatric urology. (6.) Molecular genetic and clinical aspects of suspect renal areas in childhood. Principal investigator: Prof. Dr. G. E. Schott

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Delles C, Schlüter C, Wittmann M, Renders L, Riess R, Rösch W, Schott GE, Rupprecht HD, Kunzendorf U (2004) Very delayed graft function in a patient after living related kidney transplantation: a case report. Transplant Proc 36: 1377-9

Samuel U, Guggenbichler JP (2004) Prevention of catheter-related infections: the potential of a new nano-silver impregnated catheter. Int J Antimicrob Agents 23: 75-8

Akçetin Z, Todorov J, Tüzel E, Engehausen DG, Krause FS, Sauer R, Schrott KM, Rödel C (2005) Radiochemotherapy after transurethral resection is an effective treatment method in T1G3 bladder cancer. Anticancer Res 25: 1623-8

Akçetin Z, Zugor V, Elsässer D, Krause FS, Lausen B, Schrott KM, Engehausen DG (2005) Does the distance to normal renal parenchyma (DTNRP) in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma have an effect on survival? Anticancer Res 25: 1629-32

Ebert A, Scheuering S, Schott G, Roesch WH (2005) Psychosocial and psychosexual development in childhood and adolescence within the exstrophy-epispadias complex. J Urol 174: 1094-8

Lang W, Schott GE (2005) Treatment of multiple renal artery aneurysms—a case report to demonstrate treatment options. Zentralbl Chir 130: 585-8

Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, Doerr HG, Schott GE, Hucke J, Wallwiener D, Beckmann MW (2005) The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) Classification: a new classification for genital malformations. Fertil Steril 84: 1493-7

Reingruber B, Jüngert J, Schott G, Lang W (2005) Femoral vein occlusion and spontaneous collateral ectasia presenting as recurrent hernia of the groin: a case report. J Pediatr Surg 40: e17-9

Weiss C, Rödel F, Wolf I, Papadopoulos T, Engehausen DG, Schrott KM, Sauer R, Rödel C (2005) Combined-modality treatment and organ preservation in bladder cancer. Do molecular markers predict outcome? Strahlenther Onkol 181: 213-22

Zugor V, Amann K, Schrott KM, Schott GE (2005) Xanthogranulomatous pyelonephritis: presentation of an unusual case. Aktuelle Urol 36: 245-8

Zugor V, Amann K, Schrott KM, Schott GE (2005) Retroperitoneal ganglioneurom. Aktuelle Urol 36: 349-52

Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, Winkel A, Goeb K, Engehausen D (2006) Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. Eur Radiol 16: 1237-43

Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rödel C (2006) Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy? J Clin Oncol 24: 2318-24

Zugor V, Zenker M, Schrott KM, Schott GE (2006) Frasier Syndrome: A Rare Syndrome with WT1 Gene Mutation in Pediatric Urology. Aktuelle Urol 37: 64-6

Zugor V, Amann K, Schott GE (2006) Diagnostic procedures and therapeutic options in xanthogranulomatous pyelonephritis — experience gathered in Erlangen. Dtsch Med Wochenschr 131: 161-4

Zugor V, Schrott KM, Schott GE (2006) Cowper's syringocele - a rare malformation of the male urethra. Erlangen experience in two example cases. Urol Int 76: 182-5

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 26.044 € 2005: 5.393 € 2006: 283 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 7.254 € 2005: 26.448 € 2006: 3.484 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Engehausen, Dirk Dr. med.: Molekulare Steroidrezeptoralterationen bei uro-gynäkologischen Tumoren (14.12.2005)

Krause, Frens Steffen, Dr. med.: Tumormarker und genetische Untersuchungen in der Diagnostik beim Harnblasenkarzinom (08.12.2005)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. S. J. Schoolmann, Facharzt für Urologie (2005)

Dr. H. Apel, Facharzt für Urologie (2006)

Dr. J. Todorov, Facharzt für Urologie (2006)

Dr. V. Zugor, Facharzt für Urologie (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Kerscher, F: Retrospektive Studie zum Konzept der Morphologie- und funktionsgerechten Schilddrüsenchirurgie der benignen Struma und nuklearmedizinischen Nachsorge nach dem Würzburger Nachsorgeschema nach Schilddrüsen-Operationen.

Keck, B.: Hemisphärenidentifizierung bei Temporallappenepilepsie durch H-MR Spektroskopie.

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

Prof. Dr. K. M. Schrott
Arbeitskreis Nierentransplantation der DGU
GURS (Genito-Urinary Reconstructive Surgeons, USA)

Prof. Dr. G. E. Schott
Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
European Society of Pediatric Urology (ESPU)

Priv.-Doz. D. G. Engehausen
American Urological Association (AUA)
European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Posterpreis 13. Hamburger Symposium über Tumormarker: Landsmann S. Treatment of advanced bladder cancer with irinotecan – a useful alternative? 2005

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Neue Therapieoptionen für das Prostatakarzinom. Fortbildungsveranstaltung der Vereinigung der mittelfränkischen Urologen, Erlangen (6.10. 2004)

Das Harnblasenkarzinom – operative Harnableitung und Alternativtherapien. Fortbildungsveranstaltung der Urologischen Universitätsklinik Erlangen, Erlangen (24.2. 2005)

Prostatakarzinom – Was nun ? Arztpatientenseminar im Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen (27.07. 2005)

Prostatakarzinom – Hormontherapie adjuvant und therapeutisch. Interdisziplinäres Symposium, 32. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung, ESO (European School of Oncology, Erlangen (10.03. 2006)

Anästhesiologische Klinik

Department of Anaesthesiology

Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33677
Fax.: ++49 (0)9131 / 85-39191
http://www.anaesthesie.klinikum.uni-erlangen.de
E-Mail: juergen.schuettler@kfa.imed.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. Dr.h.c.	juergen.schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33676
Vorstand der Klinik / Head of the Clinic			
Schwilden, Helmut	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	helmut.schwilden@kfa.imed.uni-erlangen.de	-39150
Leiter Experimentelle Anästhesiologie / Vice Chairperson for Experimental Anaesthesia			
Nau, Carla	Prof. Dr. med.	carla.nau@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33103
Leiterin Klinische Forschergruppe DFG Nr. KFO 130 / Chairperson of Clinical Research Group DFG No. KFO 130			
Albrecht, Sven	Prof. Dr. med.	sven.albrecht@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33102
Braun, Günther	Priv.-Doz. Dr. med.	giovanni.braun@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33678
Bremer, Frank	Priv.-Doz. Dr. med.	frank.bremer@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33679
Fechner, Jörg	Priv.-Doz. Dr. med.	joerg.fechner@kfa.imed.uni-erlangen.de	-39157
Jacobi, Klaus	Prof. Dr. med.	klaus.jacobi@gmx.de	
Kirmse, Max	Priv.-Doz. Dr. med.	m.kirmse.int@herzchirurgie.de	
Koppert, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wolfgang.koppert@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33678
Mang, Harald	Priv.-Doz. Dr. med.	harald.mang@uk-erlangen.de	-36985
Schmitt, Hubert	Prof. Dr. med.	hubert.schmitt@kfa.imed.uni-erlangen.de	-33679
Tschaikowsky, Klaus	Prof. Dr. med.	klaus.tschaikowsky@kfa.imed.uni-erlangen.de	-32791

Forschungsschwerpunkte

- Schmerzforschung: Determinanten und Modulatoren der Schmerzverarbeitung in der perioperativen und palliativen Medizin
- Klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie
- Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Prozesse: Monitoring, Dosiersysteme und Beatmung
- Intensiv- und Notfallmedizin: Generalisierte Inflammation, akutes Lungen- und Herzkreislaufversagen, Reanimation
- Simulation medizinischer Prozesse: Optimierung von Lehre, Prozessen und Risikomanagement

Research Focus

- Pain research: determinants and modulators of perioperative and palliative pain
- Clinical and experimental pharmacology of anesthesia
- Medical technology of diagnostic and therapeutic processes: monitoring, dosing systems and artificial ventilation
- Intensive care and emergency medicine: inflammation, acute lung, cardiac and circulation failure, resuscitation
- Simulation of medical processes: optimization of teaching, of processes and of risk management

1. Schmerzforschung: Determinanten und Modulatoren der Schmerzverarbeitung in der perioperativen und palliativen Medizin

Im Bereich *Schmerzforschung in der perioperativen Medizin* widmet sich eine Klinische Forschergruppe (DFG-KFO130) den Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen, die über die Akutphase und die erwartete normale Heilungszeit hinaus persistieren. Es wird untersucht, auf welche Weise Anästhetika und Analgetika bekannte Mechanismen der Schmerzsensibilisierung im peripheren und zentralen Nervensystem beeinflussen, ob es Möglichkeiten gibt, diese Mechanismen auf molekularer Ebene zu beeinflussen, ob sich die zentrale Schmerzverarbeitung und deren Modulation durch Anästhetika und Analgetika bei gesunden und chronisch schmerzkranken Patienten unterscheidet, welche genetischen Faktoren eine erhöhte postoperative Schmerzwahrnehmung determinieren, ob Polymorphismen in Genen für Schlüsselelemente der zentralen Hyperalgesie für individuelle Unterschiede in der postoperativen Hyperalgesie verantwortlich sind und ob es psychologische Prädiktoren des postoperativen Schmerzerlebens gibt. Die Bearbeitung dieser Themen erfolgt interdisziplinär sowohl mit grundlagenorientierten, als auch mit krankheits- und patientenorientierten Methoden der Schmerzforschung. In anderen drittmittelgeförderten Projekten werden hypnotische und analgetische Wirkungen von Anästhetika und Analgetika und Mechanismen der Opioid-induzierten Hyperalgesie mittels psychophysikalischer und bildgebender Verfahren, die Funktion und Pharmakologie von Nozizeptor-spezifischen Ionenkanälen und die Bedeutung von Polymorphismen (SNPs) in Nozizeptor-relevanten Genen untersucht. Im Bereich *Schmerzforschung in der Palliativmedizin* liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt auf der Optimierung der Schmerztherapie stationärer und ambulanter Tumor-Patienten. Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. J. Fechner, Dr. J. Filitz, Dr. N. Griessinger, Prof. Dr. W. Koppert, Dr. A. Leffler, Dr. T. Münster, Prof. Dr. C. Nau, Dr. C. Schiessl, Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler, Dr. R. Sittl, Dr. A. Tröster, Dr. A. Tzabazis, Dr. A. Wehrfritz, S. Wellhöfer

1. Pain research: Determinants and modulators of perioperative and palliative pain

An interdisciplinary clinical research unit focuses on postoperative pain that persists beyond the expected healing period. The interdisciplinary team investigates, in which way anaesthetic and analgesic agents influence mechanisms of sensitisation in the peripheral and central nervous system, in which way these mechanisms can be influenced on a molecular level, whether central pain processing and its modulation by anaesthetic and analgesic agents differs in healthy subjects and patients suffering from chronic pain, which genetic factors determine increased postoperative pain, whether polymorphisms in genes relevant in central hyperalgesia determine inter-individual differences in postoperative hyperalgesia, and which psychological traits predict postoperative pain. The team employs basic, disease-, and patient-related methods of pain research. Other funded projects investigate hypnotic and analgesic effects of anaesthetic and analgesic substances and mechanisms of opioid-induced hyperalgesia by means of psycho-physical methods and functional imaging, the function and pharmacology of nociceptor-specific ion channels, and single nucleotide polymorphisms in nociceptor-relevant genes and their role in acute and chronic pain. Pain research in palliative medicine focuses on the improvement of pain therapy of inpatients and outpatients. Investigators: Priv.-Doz. Dr. J. Fechner, Dr. J. Filitz, Dr. N. Griessinger, Prof. Dr. W. Koppert, Dr. A. Leffler, Dr. T. Münster, Prof. Dr. C. Nau, Dr. C. Schiessl, Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler, Dr. R. Sittl, Dr. A. Tröster, Dr. A. Tzabazis, Dr. A. Wehrfritz, S. Wellhöfer

Internationale Kooperationen / International collaborations

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

Prof. M. Koltzenburg, Neural Plasticity Unit, University College London, U.K.

Prof. U. Zeilhofer, Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Dr. B.A. Chizh, Addenbrooke's Centre for Clinical Investigation, Cambridge, U.K.

Prof. G. Simonnet, Laboratoire Homeostasie-Allostasie-Pathologie, Universität Bordeaux, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M (2004) The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. Pain 108: 148-153

Nau C, Wang GK (2004) Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na^+ channels. J Membr Biol 201:1-8

Koppert W, Ihmsen H, Koerber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schüttler J (2005) Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. Pain 11: 15-22

Mohapatra DP, Nau C (2005) Regulation of Ca^{2+}-dependent desensitization in the vanilloid receptor TRPV1 by calcineurin and cAMP-dependent protein kinase. J Biol Chem 280, 14:13424-13432

Filitz J, Sittl R, Grießinger N, Schüttler J, Likar R, Koppert W (2006) Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma levels in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. Eur J Pain 10: 743-748

Koppert W, Frötsch K, Huzurudin N, Böswald W, Grießinger N, Weisbach V, Schmieder RE, Schüttler J (2006) Effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery. Anesth Analg 103: 1170-1176

Leffler A, Monter B, Koltzenburg M (2006) The role of the capsaicin receptor TRPV1 and acid-sensing ion channels (ASICS) in proton sensitivity of subpopulations of primary nociceptive neurons in rats and mice. Neuroscience 139: 699-709

Tröster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schüttler J, Koppert W (2006) Modulation of remifentanil-induced analgesia and post-infusion hyperalgesia by parecoxib in humans. Anesthesiology 105: 1016-1023

2. Klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie

Dieser Bereich fasst Forschungsaktivitäten zur Charakterisierung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von anästhesiebezogenen Medikamenten bei Kleintieren, Probanden, Patienten und Patienten mit besonderen Krankheitsbildern zusammen. Muskelrelaxantien bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen sind wenig untersucht. Bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne wurde das Wirkprofil für

verschiedene nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien charakterisiert und die Abhängigkeiten vom Alter und Fortschritt der Erkrankung quantitativ pharmakokinetisch-dynamisch modelliert. Diese Ergebnisse tragen entscheidend zu einer sicheren Anwendung von Muskelrelaxantien bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne bei. Bei Probanden und Patienten wurden Phase II und III Untersuchungen von Fospropofol (GPI 15715, Phosphono-2,6-Diisopropylphenol), einer Prodrug von Propofol, durchgeführt. Hierbei wurden spezielle rechnergestützte modellbasierte Applikationsstrategien zur Optimierung des Studiendesigns verwandt; u.a. wurde in der ersten weltweiten Phase-3-Studie Fospropofol als Narkosemittel bei koronarchirurgischen Patienten eingesetzt. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Wirksubstanz von Fospropofol, nämlich Propofol, wurden unter verschiedenen Aspekten in Probandenstudien, im Tierversuch und in einer in-vitro Studie untersucht. Bei den Probandenuntersuchungen lag der Schwerpunkt im Einfluss der Galenik auf die Pharmakokinetik und -dynamik, für die tierexperimentellen Untersuchungen wurde ein EEG basiertes System zur Applikation im geschlossenen Regelkreis entwickelt, mit dem das Phänomen der Toleranzentwicklung untersucht werden konnte. Vergleichbare Untersuchungsansätze wurden für Benzodiazepine beim Menschen durchgeführt. An in-vitro Systemen wurde die Proteinbindung von Propofol in Abhängigkeit von der Albuminkonzentration bestimmt. Mitarbeiter: Prof. Dr. S. Albrecht, Priv.-Doz. Dr. F. Bremer, Priv.-Doz. Dr. J. Fechner, Dr. H. Ihmsen, Dr. C. Jeleazcov, Dr. T. Münster, Priv.-Doz. Dr. J. Schmidt, Prof. Dr. H. Schmitt, Prof. Dr. Dr. h. c. J. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden.

2. Clinical and experimental pharmacology of anesthesia

This area comprehends research activities to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anaesthesia related drugs administered to small animals, volunteers, surgical patients and patients with special comorbidities. The action of neuromuscular blocking agents is not well investigated in patients with neuromuscular diseases. For patients with muscle dystrophy Duchenne the action profile of several neuromuscular blocking agents was characterized and its dependence on age and stage of the disease was quantitatively described by appropriate pharmacokinetic-pharmacodynamic models. These results give a considerable contribution to the safe use of neuromuscular blocking agents in patients with muscle dystrophy Duchenne. Phase II and phase III studies with fospropofol (GPI 15715, phosphoro-2,6-diisopropylphenol), a prodrug of propofol, were conducted in volunteers and patients. A special computer aided model based dosing strategy was applied to optimize the study design; fospropofol was administered to patients undergoing coronary surgery in the worldwide first phase III study. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the active metabolite of fospropofol, namely propofol, was investigated under different aspects in volunteers studies, in animals (rats) and in in-vitro studies. In volunteers studies the main research focus was the impact of the pharmaceutical formulation of the drug on pharmacokinetics and pharmacodynamics. In animal studies the development of tolerance to drug action was investigated using a system to administer propofol by EEG driven closed-loop control. Similar research projects were conducted for benzodiazepines in humans. In-vitro systems served to determine the protein binding of propofol as a function of albumin concentration. Investigators: Prof. Dr. S. Albrecht, Priv.-Doz. Dr. F. Bremer, Priv.-Doz. Dr. J. Fechner, Dr. H. Ihmsen, Dr. C. Jeleazcov, Dr. T. Münster, Priv.-Doz. Dr. J. Schmidt, Prof. Dr. H. Schmitt, Prof. Dr. Dr.h.c. J. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof.Dr. Iurie Achalovski, Department of Anesthesiology, University of Cluj, Romania

Prof.Dr. Frederic Camu, Department of Anesthesiology, Universiteit Brussel, Brüssel, Belgien

Prof.Dr. Peter Glass, Department of Anesthesiology, Stony Brook, USA

Prof.Dr. Klaus Olkkola, Department of Anesthesiology, University of Helsinki, Finland

Prof.Dr. Steve Shafer, Department of Anesthesiology, Stanford University, USA

Dr. Frédérique Servin, Department of Anesthesiology, Hôpital Bichat, Paris, Frankreich

Prof.Dr. Don Stanski, Department of Anesthesiology, Stanford University, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, Jeleazcov C, Schiessl C, Vornov JJ, Schwilden H, Schuettler J (2004) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 and propofol emulsion. Anesthesiology 101: 626-39

Schmitt HJ, Muenster T, Schmidt J (2004) Central neural blockade in Charcot-Marie-Tooth disease. Can J Anaesth 51: 1049-50

Schmitt HJ, Wick S, Muenster T (2004) Rocuronium for muscle relaxation in two children with Friedreich's ataxia. Br J Anaesth 92: 592-6

Fechner J, Ihmsen H, Schiessl C, Jeleazcov C, Vornov JJ, Schwilden H, Schuettler J (2005) Sedation with GPI 15715, a water-soluble prodrug of propofol, using target-controlled infusion in volunteers. Anesth Analg 100: 701-6

Schmidt J, Muenster T, Wick S, Forst J, Schmitt HJ (2005) Onset and duration of mivacurium-induced neuromuscular block in patients with Duchenne muscular dystrophy. Br J Anaesth 95: 769-72

Wick S, Muenster T, Schmidt J, Forst J, Schmitt HJ (2005) Onset and Duration of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. Anesthesiology 102: 915-919

Muenster T, Schmidt J, Wick S, Forst J, Schmitt HJ (2006) Rocuronium 0.3 mg x kg-1 (ED95) induces a normal peak effect but an altered time course of neuromuscular block in patients with Duchenne's muscular dystrophy. Paediatr Anaesth 16: 840-845

Muenster T, Schmitt HJ (2006) Anaesthetic aspects in patients with disorders of the neuromuscular unit. Anaesth Intensivmed 47: 722-741

Muenster T, Schmitt HJ (2006) Mivacurium in multicore disease. Anesth Intensive Care 34: 401

Schmitt HJ, Wick S, Muenster T (2006) Onset and duration of mivacurium-induced neuromuscular blockade in children with Charcot-Marie-Tooth disease. A case series with five children. Pediatric Anesthesia 16: 182-187

3. Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Prozesse: Monitoring, Dosiersysteme und Beatmung

Die Anästhesiologie ist durch die Aufgaben der Sicherstellung und Übernahme von vitalen Funktionen in all ihren Teilbereichen (Narkose, Intensivtherapie, Notfallmedizin und Schmerztherapie) hochgradig mit medizintechnischen Aspekten assoziiert. Für den Bereich Narkose und Intensivmedizin werden therapeutische Überwachungsmaßnahmen mittels mathematischer Analyseverfahren des EEG (spektrale, bispektrale und Entropie-Parameter) und akustisch evozierter Potentiale (Wavelet-Analyse, Wiener-Filterung) untersucht und hinsichtlich Assoziierungsgrößen (e.g. Kims Pk-Wert) klassifiziert. Forschungsansätze zur Verbesserung des Monitorings von Vitalparametern beziehen sich auf die Entwicklung neuer Algorithmen bei Pulsoximetern zur Verhinderung von Artefakten durch Farbstoffe oder Herzrhythmusstörungen und auch Linksherzassistsysteme (IABP). Für das intensivtherapeutische Monitoring werden in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen Verfahren entwickelt die Bewegung von Patienten quantitativ und berührungslos zu erfassen, um die Sedierung zu optimieren und die Gesamtbewegungsenergie als Co-Determinante des Outcome zu untersuchen. Ebenfalls werden im Bereich der Intensivmedizin Optimierungsmöglichkeiten der Sedierungstherapie und Schmerzbehandlung durch Arzneimittel-Monitoring-Systeme untersucht. Im Rahmen des Forschungsprojektes „Teletherapie chronischer Schmerzen" (TCS) sollen mit Hilfe telemedizinischer Systemkomponenten (Schmerzpumpen mit Bluetooth™ - Schnittstelle, Smartphone, Webservices) Möglichkeiten zur Verbesserung ortsunabhängiger, integrierter häuslicher Versorgung von Palliativpatienten realisiert werden. Die in Zusammenarbeit mit Instituten der Informationsverarbeitung und Technik entwickelte Kommunikationsplattform ermöglicht erstmals Pumpendaten via Bluetooth™ und Internet direkt zum Arzt zu übertragen sowie bei therapeutischer Notwendigkeit eine Fernprogrammierung der Pumpe vorzunehmen. Darüber hinaus wurde zum ersten Mal weltweit teletherapeutisch eine Narkosemitteldosierung am Standort TUM München von der hiesigen Klinik in Erlangen internetbasiert über das EEG automatisiert geregelt. Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. F. Bremer, M. Sc. Dipl.-Inform. (FH) S. Friedl, Dr. R. Hess, Dr. H. Ihmsen, Dr. C. Jeleazcov, Dr. S. Kröber, Dr. N. Lutter, Dr. C. Schiessl, Prof. Dr. Dr.h.c. J. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden, Dr. C. Siebert

3. Medical technology of diagnostic and therapeutic processes: monitoring, dosing systems and artificial ventilation

Due to the fact that a main aspect of anaesthesiology is to guarantee and to substitute vital functions in all its subspecialties (anaesthesia, intensive care therapy, emergency medicine and pain therapy) it is highly associated with medical technology. For the areas anaesthesia and intensive care medicine therapeutic monitoring measures were studied by mathematical analysis of the EEG (spectral, bispectral and entropy measures) and of acoustic evoked potentials (wavelet analysis, Wiener filtering) and classified according to measures of association (e.g. Kims PK measure) to clinical states. Further research projects aim at improving the monitoring of vital signs by developing new algorithms to prevent artifacts by coloured dyes or cardiac arrhythmias and also by left cardia assist systems (IABP). For monitoring during intensive care therapy new methods are being developed in cooperation with the Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen to measure and quantitate the motion of patients by contactless methods with the final aim to optimize sedation and the total motion energy. In addition to this approach methods to optimize sedation therapy and treatment of pain are investigated by the use of drug-monitoring-systems. In the frame of the research project „Teletherapy of chronic pain" possibilities should be explored and realized to improve location independent, integrated home care of palliative patients by the use of system components of telemedicine like infusion pumps with bluetooth™-interfaces, smartphones and web services. The communication platform so far established in cooperation with several departments of information processing and engineering allows for the first time to transmit infusion pump data via bluetooth™ and internet directly to the remote doctor and to have a remote control of the infusion pumps by the doctor according to the therapeutic needs. Moreover, for the first time anaesthetic drug dosing was performed by teletherapeutic measures by commanding an infusion pump at the TU München via internet during an EEG based closed-loop anaesthesia from the anaesthesia department at the University Clinic in Erlangen. Investigators: Priv.-Doz. Dr. F. Bremer, M.Sc. Dipl.-Inform.(FH) S. Friedl, Dr. R. Hess, Dr. H. Ihmsen, Dr. C. Jeleazcov, Dr. S. Kröber, Dr. N. Lutter, Dr. C. Schiessl, Prof. Dr. Dr.h.c. J. Schüttler, Prof. Dr. Dr. H. Schwilden, Dr. C. Siebert.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dräger Medical, Lübeck/D; Danvers/USA

Klinik für Anästhesiologie, Insel-Spital, Universität Bern

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schuettler J (2004) Midazolam Therapeutic Drug Monitoring in Intensive Care Sedation: A 5-Year Survey. Ther Drug Monit 26: 643-649

Bremer F, Schiele A, Sagkob J, Palmaers T, Tschaikowsky K (2004) Perioperative monitoring of circulating and central blood volume in cardiac surgery by pulse dye densitometry. Intensive Care Med 30: 2053-9

Jeleazcov C, Egner S, Bremer F, Schwilden H (2004) Automated EEG preprocessing during anaesthesia: new aspects using artificial neural networks. Biomed Tech (Berl) 49: 125-31

Jeleazcov C, Fechner J, Schwilden H (2005) Electroencephalogram monitoring during anesthesia with propofol and alfentanil: the impact of second order spectral analysis. Anesth Analg 100: 1365-9

Schwilden H, Kochs E, Daunderer M, Jeleazcov C, Scheller B, Schneider G, Schuettler J, Schwender D, Stockmanns G, Poeppel E (2005) Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a factor analysis. Br J Anaesth 95: 197-206

Jeleazcov C, Schneider G, Daunderer M, Scheller B, Schuettler J, Schwilden H (2006) The discriminant power of simultaneous monitoring of spontaneous electroencephalogram and evoked potentials as a predictor of different clinical states of general anesthesia. Anesthesia and Analgesia 103: 894-901

Schwilden H (2006) Concepts of EEG processing: from power spectrum to bispectrum, fractals, entropies and all that. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20: 31-48

Schwilden H, Fechner J, Jeleazcov C (2006) Dosing principles of intravenous anaesthetics based on pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anasthesiologie & Intensivmedizin 47: 77-90

4. Intensiv- und Notfallmedizin: Generalisierte Inflammation, akutes Lungen- und Herzkreislaufversagen, Reanimation

Dieser Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit beschäftigt sich mit der pharmakologischen Therapie im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation. Um neue Vasopressoren im Rahmen der Reanimation zu untersuchen, wurde durch unsere Arbeitsgruppe eigens ein Tiermodell entwickelt, welches den physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen beim Menschen am nächsten kommt. Durch Induktion eines akuten Myokardinfarkts wird die Hauptursache für den plötzlichen Herztod exakt nachgestellt. Die konsekutiven Folgen des induzierten Herzinfarktes – kardiogener Schock und Herzrhythmusstörungen – ermöglichen es, möglichst realistische Bedingungen für die Untersuchung von invasiven Drücken während und nach der Reanimation, abhängig vom eingesetzten Vasopressor, durchzuführen. Im Speziellen konzentriert sich unsere Arbeit auf den Einsatz von Adrenalin, Vasopressin und Milrinon bzw. Kombinationen dieser Vasopressoren während der Reanimation und in der frühen Postreanimationsphase. Ein weiterer Schwerpunkt untersuchte die Beeinflussung der Sepsiskaskade durch NF-kB und TLR4. Eine Reihe von Untersuchungen beschäftigen sich mit den Auswirkungen der mechanischen Ventilation auf die Atmungs- und Lungenfunktion, wobei sowohl klinische Studien, tierexperimentelle Untersuchungen und in-vitro Modelle zu Anwendung kommen. Mitarbeiter: Prof. Dr. S. Albrecht, Priv.-Doz. Dr. F. Bremer, Dr. P. Frank, Dr. M. Hedwig-Geissing, Dr. F. Heuser, Dr. Th. Palmaers, Priv.-Doz. Dr. B. Schmitz, Prof. Dr. Dr.h.c. J. Schüttler, Dr. K. Suchodolski, Prof. Dr. K. Tschaikowsky

4. Intensive care and emergency medicine: inflammation, acute lung, cardiac and circulation failure, resuscitation

This research topic focuses on pharmacological therapy during cardiopulmonary resuscitation. In order to study new drugs (vasopressors) for cardiopulmonary resuscitation, our study group introduced a new animal model for resuscitation research. This model is capable to simulate human physiological and pathophysiologic conditions as good as possible. Induction of an acute myocardial infarction, with consecutive cardiac failure and arrhythmias, simulates the main cause for sudden cardiac arrest. This animal model with the mentioned conditions, allows a very realistic determination of invasive pressures, dependent on the used vasopressor, during and after cardiopulmonary resuscitation. Especially, our work group focuses on the use of epinephrine, vasopressin and milrinone or combinations of these drugs. Another research area investigates the impact of NF-kB and TLR4 on the sepsis cascade. Other studies investigate the impact of mechanical ventilation on respiratory and lung functions. These investigations are made by clinical studies, animal as well as in-vitro models. Investigators: Prof. Dr. S. Albrecht, Priv.-Doz. Dr. F. Bremer, Dr. P. Frank, Dr. M. Hedwig-Geissing, Dr. F. Heuser, Dr. Th. Palmaers, Priv.-Doz. Dr. B. Schmitz, Prof. Dr. Dr. h. c. J. Schüttler, Prof. Dr. K. Tschaikowsky

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Robert W. Kacmarek, Department of Anesthesiology, Harvard Medical School, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Docke WD, Hoflich C, Davis KA, Rottgers K, Meisel C, Kiefer P, Weber SU, Hedwig-Geissing M, Kreuzfelder E, Tschentscher P, Nebe T, Engel A, Monneret G, Spittler A, Schmolke K, Reinke P, Volk HD, Kunz D (2005) Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study. Clin Chem 51: 2341-2347

Nishida T, Suchodolski K, Schettino GP, Sedeek K, Takeuch M, Kacmarek RM (2004) Peak volume history and peak pressure-volume curve pressures independently affect the shape of the pressure-volume curve of the respiratory system. Crit Care Med 32: 1358-1364

Caramez MP, Schettino G, Suchodolski K, Nishida T, Harris RS, Malhotra A, Kacmarek RM (2006) The impact of endotracheal suctioning on gas exchange and hemodynamics during lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. Respiratory Care 51: 497-502

Klemm AH, Suchodolski K, Goldmann WH (2006) Mechano-chemical signaling in F9 cells. Cell Biology International 30: 755-759

Palmaers T, Albrecht S, Heuser F, Leuthold C, Schuettler J, Schmitz B (2007) Milrinone Combined with Vasopressin Improves Cardia Index after Cardiopulmonary Resuscitation in a Pig Model of Myocardial Infarction. Anesthesiology 106: 100-106

Palmaers T, Albrecht S, Heuser F, Leuthold C, Schuettler J, Schmitz B (2007) Post-resuscitation haemodynamics in a novel acute myocardial infarction cardiac arrest model in the pig. Eur J Anaesthesiol 24: 580-588

5. Simulation medizinischer Prozesse: Optimierung von Lehre, Prozessen und Risikomanagement

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 600 Simulationszentren (Stand 31.12.2006) 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 Intensivmedizin (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. Mitarbeiter: Dr. G. Breuer, Dr. M. St. Pierre, Prof. Dr. Dr. h. c. J. Schüttler

5. Simulation of medical processes: optimization of teaching, of processes and of risk management

Already, during the late sixties simulation was used in anaesthesiology and intensive care to educate and train anesthetists. The complex employment of highly technological equipment and the need to use algorithms in different critical situations predestined anaesthesiology to the use of simulators. Simulation has gained widespread international acceptance. At the moment so called "full-scale"-simulators are used in more than 600 simulation-sites worldwide, there of 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. In 1995 the Department of anaesthesiology acquired the first "full-scale" simulator in Germany. One of the main operational areas for simulation is teaching for medical students: complex physiological and pharmacological interactions can be taught in a structured and "hands-on" approach. For the course "Introduction in emergency medicine" the simulation team was awarded with the "Lehrpreis des Bayerischen 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. Investigators: Dr. G. Breuer, Dr. M. St. Pierre, Prof. Dr. Dr. h. c. J. Schüttler

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

St.Pierre M, Hofinger G, Buerschaper C (2004) Notfallmanagement. Human Factors in der Akutmedizin. Springer; Heidelberg

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 349.514 € 2005: 262.024 € 2006: 336.183 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 129.380 € 2005: 199.500 € 2006: 211.100 €

Berufungen / Appointments

Frau Prof. Dr. C. Nau, W2-Professur für Anästhesiologie (Schmerzforschung), (09/2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Fechner, Jörg PD Dr. med.: Integrierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Modellbildung von GPI 15715, ein Phosphatester-Prodrug von Propofol, bei der Erstanwendung an Probanden und Patienten (29.04.2005)

Bremer, Frank PD Dr. med.: Therapeutisches Midazolam Drug Monitoring bei künstlich beatmeten, kritisch kranken Patienten auf einer operativen Intensivstation (07.06.2005)

Dissertationen / Doctorate theses

Alsheimer, Monika: Mechanismen der Opioid-induzierten Hyperalgesie am Beispiel des ultrakurz wirksamen Opioids Remifentanil (2004)

Baum, Jörg: Vergleich zwischen 6 %-iger HES 130/0.4 und 6 %-iger HES 200/0.5 als kolloidale Bestandteile einer Priming-Lösung für den kardiopulmonalen Bypass (2004)

Brem, Matthias: Laser-Doppler-Flowmetrie für die nichtinvasive, kontinuierliche Messung des Blutdrucks: Sensorinstrumentierung, Akquisition und Verarbeitung des Flusssignals (2004)

Dürr, Susanne: Der Einfluss intravenöser Anästhetika auf die Lipopolysaccharid-/Interferon-gamma-stimulierte Entzündungsreaktion im Maus-Makrophagen (2004)

Filitz, Jörg: Aktivierung Naloxon-sensitiver und insensitiver inhibitorischer Systeme in einem Schmerzmodell am Menschen (2004)

Gerdemann, Ute: Differenzierung peripherer und zentraler antihyperalgetischer Effekte einer systemischen Procain Dauerinfusion (2004)

Muskoski, Dane: Der Stellenwert Somatosensorisch Evozierter Potentiale (SSEP) in der Karotischirurgie. Eine Bestandsaufnahme bei 1944 Eingriffen (2004)

Schmidt, Timo: Patientenorientierte Anästhesie (2004)

Schmitt, Katrin: Einfluss von Glutamin auf die Mikrozirkulation und Funktion des Darmes in einem Endotoxinmodell an der Ratte (2004)

Schraml, Christina: Rückverlegung auf die Intensivstation - wer kommt zurück? (2004)

Siebert, Christian: Die Evaluierung von Laser-Doppler-Flowmetrie und Fotoplethysmografie für die nichtinvasive, quasikontinuierliche Bestimmung des arteriellen Blutdrucks (2004)

Siegmund, Svenja: Postoperative Volumentherapie mittels Hydroxyäthylstärkelösung unter besonderer Berücksichtigung des zirkulierenden Blutvolumens als Endpunkt der Infusionstherapie (2004)

Stötzel, Simone: Der Einfluss von Omega-6- und Omega-9-Fettsäuren auf die Funktion des retikulo-endothelialen Systems und die Morphologie von Lunge und Leber bei Ratten im Endotoxinmodell (2004)

Fesseler, Dominique: Verlegung von der Intensivstation: In welchen Bereichen liegen die Probleme bei der Patientenübergabe? (2005)

Gehring, Kristin: Transfusionspraxis auf einer operativen Intensivstation: Einflussgrößen auf Quantität und Effektivität von Blutprodukttransfusionen (2005)

Irouschek, Andrea: Einfluss einer Primingtechnik auf die Anschlagszeit von Rocuronium an der Kehlkopfmuskulatur und am Musculus adductor pollicis (2005)

Kraemer, Christine: Frühzeitiger Anstieg von Procalcitonin nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit postoperativen Komplikationen (2005)

Kröber, Stefanie: Zuverlässigkeit und Genauigkeit von Pulsoximetern der dritten Generation im klinischen Gebrauch (2005)

Lietzmann, Andreas: Untersuchungen zum Syntheseort und zur Induktion des Infektionsparameters Procalcitonin (2005)

Meyer, Michael: Parametrisiertes EEG-Monitoring zur Ischämiedetektion in der Karotischirurgie (2005)

Scheuber, Karin: Modulation der Remifentanil-induzierten Analgesie und Hyperalgesie durch S-Ketamin und Clonidin am Menschen (2005)

Schiele, Albert: Veränderungen der Expression des humanen Leukozytenantigens - DR in peripheren Blutmonozyten und der Plasmaspiegel von Procalcitonin und C-reaktiven Protein bei septischen Patienten (2005)

Schmidt, Astrid: Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Buprenorphin in einem Transdermalen Therapeutischen System bei Patienten mit chronischen tumor- und nicht-tumorbedingten Schmerzen (2005)

Wachinger, Christina: Die antimikrobielle Wirkung des Erlanger Silberkatheters II. Generation (2005)

Walter, Sven: Vergleich pharmakodynamischer Daten von Succinylcholin und zwei Rocuronium-Dosierungsregimen mittels einer neuen Methode der oberflächlichen Larynx-Elektromyographie (2005)

Wehrfritz, Andreas: Die Cyclooxygenase-Isoenzym Inhibitoren Parecoxib und Paracetamol reduzieren die zentrale Hyperalgesie im Menschen (2005)

Weigand, Marc: Der Effekt von systemisch verabreichten, niedrig dosierten Lidocain auf den postoperativen Schmerzmittelverbrauch (2005)

Weiss, Daniel: Befragung zu unerwünschten Effekten nach Spontangeburt mit und ohne Periduralanalgesie (2005)

Weiß, Oliver: Neurokognitives Outcome nach operativer Myokardrevaskularisation mit bzw. ohne extrakorporaler Zirkulation (2005)

Heuser, Fabian: Milrinon, kombiniert mit Vasopressin, verbessert den Cardiac Index im Anschluss an eine cardiopulmonale Reanimation an einem Schweinemodell mit Myokardinfarkt (2006)

Kalisch, Alexander: Befragung zu unerwünschten Effekten nach Spinalanästhesie zur Sectio caesarea (2006)

Wenck, Svenja: Die bildliche Darstellung der endotrachealen Intubation in der Fachliteratur im Spiegel der Zeit (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

23

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

J. Schüttler
Senat der European Academy of Anaesthesiology
Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Gesamtschriftleitung, Anästhesiologie und Intensivmedizin

H. Schwilden
Mitglied der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Universität Erlangen-Nürnberg

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Rudolph-Frey Preis für Notfallmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin für die Arbeit: Vasopressin+Milrinon und nicht Adrenalin, Vasopressin oder Adrenalin+Vasopressin verbessern die Hämodynamik bei der kardiopulmonalen Reanimation am Jungschwein mit Myokardinfarkt an Herrn Dr. Palmaers (2005)

First Prize Best Abstract Competition der European Society of Anaesthesiology für die Präsentation: Validation of the electrical hyperalgesia model in human volunteers: Effects of oral pregabalin and the NK1 antagonist aprepitant an Herrn PD Dr. Koppert (2006)

1. Wissenschaftspreis der Österreichischen Schmerzgesellschaft für die Arbeit: Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model an Herrn Prof. Dr. Koppert (2006)

Europäischer Schmerzpreis EFIC Grünenthal Grant für das Projekt: Erythermalgia as a modeldisease to assess contribution of Nav1.7 to small nerve fiber function and pain an Frau Prof Dr. Nau (2006)

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

5. Erlanger Schmerz- und Palliativtage „Moderne Strategien zur Behandlung chronischer Schmerzen" (06./07.02.2004)

17. Erlanger Anästhesie-Seminar „Kinderanästhesie 2004. Ein Update" (18.06.2004)

9. Erlanger Notfallmedizinische Tage „ZNS – Notfälle und Trauma: Behandlungsstrategien, aktuelle Leitlinien, verbessertes Outcome?" (26./27.11.2004)

4. Erlanger Intensivmedizinisches Kolloquium „Alltägliche Probleme der operativen Intensivmedizin" (11./12.11.2005)

10. Erlanger Notfallmedizinische Tage „Kardiopulmonale Reanimation – Was ist neu?" (25./26.11.2005)

7. Erlanger Schmerz- und Palliativtage „Neue Trends in der Palliativmedizin und der Akutschmerztherapie" (17./18.02.2006)

18. Erlanger Anästhesie-Seminar „Kinderanästhesie 2006" (25.03.2006)

11. Erlanger Notfallmedizinische Tage „Der nicht alltägliche Notfall" (01./02.12.2006)

Frauenklinik

Department of Obstetrics and Gynaecology

Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33553
Fax: ++49 (0)9131 / 85-208209
http://www.frauen.med.uni-erlangen.de
E-Mail: fk-direktion@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. Wolfgang Frobenius
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33553, -36191
Fax: ++49 (0)9131 / 85-208209
E-Mail: wolfgang.frobenius@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Beckmann, Matthias W. *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	fk-direktion@uk-erlangen.de	-33451; -33453
Ackermann, Sven	Priv.-Doz., Dr. med.	*bis 31.12.06*	
Schild, Ralf L.	Prof. Dr. med.	ralf.schild@uk-erlangen.de	-34960
Paterok, Eberhard *verstorben am 10.09.2006*	Prof. Dr. med.		
Oppelt, Peter	Priv.-Doz., Dr. med.	peter.oppelt@uk-erlangen.de	-36192
Müller, Andreas	Priv.-Doz., Dr. med.	andreas.mueller@uk-erlangen.de	-33525
Dittrich, Ralf	Priv.-Doz., Dr. rer. nat.	ralf.dittrich@uk-erlangen.de	-33481

Forschungsschwerpunkte

- Mamma-, Endometrium-, Zervix- und Ovarialkarzinom
- Molekularbiologie von Genitalfehlbildungen, Myomen und Endometriose
- Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Organen
- Physiologische Untersuchungen am perfundierten Schweineuterus
- Molekulare Mechanismen bei Präeklampsie und HELLP-Syndrom

Research Focus

- Cancer of the breast, the endometrium, the cervix, and the ovary
- Biomolecular research on genital maformations, myomata, and endometriosis
- Cryconservation of human ovarian tissue and sexual organs of animals
- Biomolecular mechanisms in preeclampsia and HELLP-Syndrome

Vorbemerkung

Im Berichtszeitraum fanden in der Frauenklinik, durch nationale und internationale Zertifizierungsverfahren, eine Stärkung der Schwerpunkte sowie eine Strukturierung für die Durchführung von klinischen und molekularen Untersuchungen statt. Bereits 2004 wurde die gesamte Frauenklinik nach TÜV DIN ISO 9001:2000 für die Prozessabläufe zertifiziert. Ferner hat das European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) die Frauenklinik als Ausbildungsklinik für den europäischen Facharzt in Geburtshilfe und Frauenheilkunde anerkannt. Zusätzlich wurden vier interdisziplinäre Zentren in den Schwerpunkten des Gebietes definiert, sowie national und zum Teil auch international zertifiziert. Im Einzelnen handelt es sich dabei um

- das Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF); national von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)/Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) sowie international von der European Society of Mastology (EUSOMA) fachzertifiziert; damit ist die Frauenklinik eines von 19 Zentren in Deutschland, die sowohl national als auch international zertifiziert sind;
- das Zentrum für Gynäkologische Onkologie (weibliche Genitalkarzinome); als Europäische Ausbildungsklinik international zertifiziert und von der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) als eines von drei Zentren in Deutschland anerkannt;
- das Universitäts-Perinatalzentrum Franken (UPF); sowohl nach TÜV DIN ISO 9001:2000 zertifiziert als auch durch die Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zur Definition der Versorgungsstufen für Perinatalzentren als eines der 17 Perinatalzentren der ersten Ordnung (Höchste Versorgungsstufe) in Bayern anerkannt;
- das Universitätszentrum für Fortpflanzungsmedizin Franken (UFF); ebenfalls TÜV zertifiziert.

Da internationalen Qualitätsansprüchen genügende Forschung ohne professionelle Strukturen nicht mehr möglich ist, sind in der Frauenklinik außerdem bereits 2002/2003 eine Zentrale für klinische Studien (Studienzentrale, Institut für Frauengesundheit, IFG®) und ein Labor für Molekulare Medizin (LMM), als Schnittstellen der wissenschaftlichen Arbeit etabliert worden. Diese Maßnahmen gewährleisten einerseits, dass die auch klinisch tätigen Wissenschaftler durch hochspezialisierte Grundlagenforscher und qualifiziertes Studienpersonal unterstützt werden. Andererseits führen sie zur Aufhebung der strikten Grenzziehung zwischen Forschungsprojekten der einzelnen Subspezialitäten bzw. klinischen Funktionsbereiche des Fachgebietes.

Preface

Since 2004, the Dept. of Obstetrics and Gynecology passed through national and international third party certifications. In 2004, the entire Department was certified according to DIN ISO 9001:2000 by the German Technical Supervisary Association (Technischer Überwachungsverein, TÜV). Furthermore, the Department was acknowledged a training hospital by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Additionally, there were defined and certified four interdisciplinary centers for

- Mastology (Universitäts-Brustzentrum Franken, UBF; certified internationally by the European Society of Mastology, EUSOMA)
- Gynaecologic Oncology (Female Genital Cancers; certified internationally by the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)
- Fetal-Maternal Medicine (Universitäts-Perinatalzentrum Franken, UPF; certified nationally)
- Reproductive Medicine (Universitätszentrum für Fortpflanzungsmedizin Franken, UFF, certified nationally).

Clinical research to meet international quality standards needs professional background. Therefore, at the Department of Obstetrics and Gynecology the Laboratory for Molecular Medicine (LMM) and the Clinical Trials Unit (CTU) were established in 2002/2003. As a consequence on the one hand clinically working doctors doing scientific research are supported by especially trained and highly qualified personnel like basic researchers or study nurses. On the other hand, traditional research group structures are loosening since e. g. projects of oncologic research groups achieve crucial support by the LMM and the CTU as well as projects of perinatal scientists.

1. Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit (IFG®)

In der gynäkologischen Onkologie werden Studien aller Phasen der klinischen Arzneimittelforschung (I-IV) durchgeführt. Untersucht wird die Therapie in der neoadjuvanten, in der adjuvanten sowie in der metastasierten Behandlungssituation bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Weitere Therapiestudien befassen sich mit dem Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom sowie mit Uterussarkomen. Patientinnen, die im Rahmen klinischer Studien behandelt werden, haben vermutlich bessere Heilungschancen, da sie von neuartigen Therapien profitieren können. In der Frauenklinik werden 43 % aller Krebspatientinnen in eine klinische Studie eingebracht. Dies überschreitet die Zahl von 20 %, die im Rahmen von Zertifizierungen gefordert wird, deutlich. In der Krebstherapie kommt der Erprobung neuartiger Substanzen besondere Bedeutung zu. Zum Mammakarzinom hat die Frauenklinik in zwei von ihr initiierte multizentrische Phase I Studien, in denen Medikamente erstmals an Patientinnen getestet werden, 26 betroffene Frauen eingebracht. Ferner koordiniert sie auf natio-

naler Ebene zwei PhaseII Studien (MiX-Studie: Mitomycin C und Capecitabin in der Therapie des anthrazyklin- und taxanvorbehandelten, metastasierten Mammakarzinoms; A randomized phase 2 study of SU011248 versus standard of care for patients with previously treated, advanced, triple receptor negative [ER, PR, and Her2] breast cancer). In zwei weiteren Studien trägt die Frauenklinik ebenfalls die Verantwortung für die nationale Koordination im Sinne des Arzneimittelgesetzes (prospektiv randomisierte Phase III Studie: Vergleich der Effektivität zwischen einer Therapie mit Paclitaxel und Topotecan und einer Therapie mit Topotecan und Cisplatin beim rezidivierten oder persistierenden Zervixkarzinom; FEM-ZONE Studie: Eine andomisierte, offene Phase IV Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit einer 6-monatigen, präoperativen Therapie mit Letrozol (2,5 mg/ Tag) mit oder ohne Zoledronat (4 mg alle 3-4 Wochen bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom). Eine weitere große prospektive Phase III Studie (SUCCESS) mit mehr als 3600 Patientinnen wird in Zusammenarbeit mit den Frauenkliniken der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität (Prof. Dr. Sommer, PD Dr. Janni) und der Charité (Campus Virchow-Klinikum) der Humboldt-Universität Berlin (Prof. Dr. Lichtenegger) durchgeführt.

1. Clinical Trials Unit and Institute of Women's Health (Institut für Frauengesundheit, IFG®)

All of the different phases (1–4) of clinical drug research are being conducted in the Gynecological Oncology. Research is being carried out on treatment in the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic treatment situations of patients suffering from breast cancer. Additional treatment studies are concerned with ovarian, endometrial, and cervical carcinoma, as well as uterine sarcomas. Patients who are treated within the framework of clinical studies probably have better chances of a cure, as they are able to benefit from new forms of therapy. At the Dept. of Gynecology, 43 % of all cancer patients are included in clinical studies. This is well over the figure of 20 % required for purposes of certification. Testing new types of drug is a particularly important aspect of cancer therapy. Two multicenter phase 1 studies on breast cancer, initiated by the Dept. of Gynecology, in which drugs were tested in patients for the first time, included 26 women affected by the disease. In addition, the Dept. is coordinating two phase 2 studies at the national level ("The MiX Study: mitomycin C and capecitabine in the treatment of metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxanes"; and "A randomized phase 2 study of SU011248 versus standard of care for patients with previously treated, advanced, triple receptor negative [ER, PR, and Her2] breast cancer"). In two other studies, the Dept. of Gynecology is responsible for national coordination in accordance with German pharmaceutical legislation ("A prospective, randomized phase 3 study comparing efficacy between treatment with paclitaxel and topotecan and treatment with topotecan and cisplatin in recurrent or persistent cervical carcinoma"; and the "FEM-ZONE Study: a randomized, open phase 4 study on assessing the efficacy of 6 months of preoperative treatment with letrozole [2.5 mg/day] with or without zoledronate [4 mg every 3–4 weeks]"). Another large prospective phase 3 study (SUCCESS), including more than 3600 patients is being conducted in collaboration with the Departments of Gynecology at the Ludwig Maximilian University in Munich (Prof. Sommer, Dr. Janni) and the Charité Hospital (Virchow Hospital Campus) at Humboldt University in Berlin (Prof. Lichtenegger). In addition to the oncological studies, the Clinical Trials Unit is also providing support for clinical studies in the Department's other areas of special emphasis. These include drug treatment for patients with endometriosis, as well as research on intrauterine growth retardation (IUGR) and predictive factors for diseases associated with pregnancy (such as preeclampsia and HELLP syndrome).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Siehe Abschnitt 3 Gynäkologische Onkologie / See Chapter 3 Gynecologic Oncology

2. Labor für Molekulare Medizin (LMM)

Die Basis der Forschung im Labor für Molekulare Medizin (LMM, Leitung: Dr. rer. nat. Reiner Strick) bildet eine DNA- und Gewebebank, die mit dem Einverständnis von Patientinnen und mit Zustimmung des Ethikkomitees der Universität eingerichtet worden ist. Ende 2006 lagerten dort bereits mehr als 9000 DNA-Proben aus dem Blut von Patientinnen sowie über 4600 Gewebeproben gut- und bösartiger Tumoren, mit denen sich die klinische Forschung im LMM besonders beschäftigt. Zum Gesamtspektrum gehören die Endometriose, Myome, Fehlbildungen und Anlagestörungen des Genitale, sowie Krebserkrankungen der Brust, des Endometriums, der Zervix und des Ovars. Außerdem werden schwangerschaftsassoziierte Komplikationen wie die Präeklampsie und das HELLP-Syndrom untersucht. Die Endometriose ist eine östrogenabhängige Erkrankung, die durch ektope endometriale Drüsen- bzw. Stromazellen charakterisiert ist. Das Interesse der Forschung im LMM konzentriert sich darauf, ob betroffene Patientinnen DNA-Mutationen für die Östrogenrezeptoren tragen. In entsprechenden Gewebeproben wird die Genexpression für Steroidhormonrezeptoren, für das Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) - 1 und -2 sowie für den GnRH-Rezeptor 1 analysiert. Im Zusammenhang mit der molekularen Grundlage der genitalen Fehlbildungen (Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser-Synrom) wird nach Mutationen in den Genen gesucht, die für die Entwicklung des Reproduktionstraktes verantwortlich sind. Dabei handelt es sich beispielsweise um das Anti-Müller-Hormon (AMH), die AMH-Rezeptoren I und II, sowie um die Homeobox (Hox)-Gene und das SOX9. Bei diesem Projekt, das seit Ende 2006 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wird, besteht eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik (Prof. Dr. Wiesmann da Silva Reis). Bei ihren Untersuchungen zu malignen Erkrankungen konnten die Forscher des LMM eine signifikante Überexpression von Syncytin-1 in Endometriumkarzinomen nachweisen. Dieses Gen spielt nor-

malerweise eine wichtige Rolle in der Plazentaentwicklung. Syncytin -1 ist aber auch funktionell bedeutsam für die Proliferation und das gewebeunabhängige Wachstum isolierter Zellen des Endometriumkarzinoms. Zusätzlich ließen sich TGF-beta 1 und 3 als molekulare Regulatoren von Syncytin-1 identifizieren. Die Brustkrebs-Forschung konzentriert sich vor allem auf die Suche nach Genmutationen und deren mögliche Korrelation mit dem Risiko für diese Erkrankung sowie deren Prognose. Seit 2006 gehört das LMM dem internationalen Breast Cancer Associated Consortium (BCAC) an, dessen Mitglieder bei 30.000 Brustkrebspatientinnen und den entsprechenden Kontrollen nach Genmutationen suchen. Diese Mutationen könnten die Grundlage für die Entstehung von Brustkrebs bei Frauen ohne familiäre Vorbelastung sein. Auch die Arbeiten des LMM zum Ovarialkarzinom beziehen die Suche nach assoziierten Genveränderungen ein. Zusätzlich wird im Hinblick auf die Ätiologie der Erkrankung molekularbiologisch die mögliche tumorsuppressive Funktion eines neuronalen Gens untersucht (neuron-restrictive silencer factor, NRSF). Dieses Projekt wird seit 2006 vom Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) finanziell gefördert und in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin (Prof. Dr. Cord-Michael Becker) durchgeführt. Für die Forschung zu den schwangerschaftsassoziierten Erkrankungen Präeklampsie und HELLP-Syndrom werden postpartal gewonnene Proben aus Plazenten betroffener Mütter nach Faktoren untersucht, die für diese potentiell lebensbedrohlichen Erkrankungen relevant sein können. Bisher zeigte sich, dass bei diesen Erkrankungen Syncytin-1 und der Signalweg von spezifischen Wachstumsfaktoren dereguliert sind. Die Arbeiten werden seit 2005 von der DFG gefördert und in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Ralf Schild (Schwerpunkt Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin) durchgeführt.

2. Laboratory for Molecular Medicine (LMM)

The Laboratory for Molecular Medicine (LMM, Principal: Dr. rer. nat. Reiner Strick) in the Dept. for Obstetrics and Gynaecology is based upon the DNA and tissue banks, which are donated under the consent from patients and approved by the Ethics committee of the University. As of the end of 2006, over 9,000 genomic DNAs were isolated from peripheral blood of patients and over 4,600 tissues from benign and malignant tumors were shock-frozen in liquid nitrogen and banked. The research of the LMM encompasses projects of benign gynecological disorders, like Endometriosis, Myoma, genital malformations and aplasias, malignant disorders, like breast and endometrial carcinomas and ovarian cancer, and pregnancy-related complications, like preeclampsia and HELLP. DNA and tissue lesions from Endometriosis patients, an estrogen dependent disease characterized by ectopic endometrial gland and stromal cell structures, were analyzed for DNA mutations in the estrogen receptors and in the case of tissue lesions for the gene expression of steroid hormone receptors and gonadotropin releasing hormones (GnRH)-1 and -2 and GnRH receptor 1. The project of molecular etiology of uterine aplasias (Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser Syndrome) and genital malformations, since end of 2006 funded by the DFG, deals with the search of mutations in different genes responsible for the reproductive tract development, like anti-Müllerian hormone (AMH) and the two AMH-receptors I and II, Homeobox (Hox)-genes and SOX9 (in collaboration with the Institute for Human Genetics, Prof. Reis). In regards to malignant gynecological disorders, researchers at the LMM identified significant overexpression of Syncytin-1 in endometrial carcinomas, a gene, which normally plays an essential role in placentogenesis. With different molecular methods, Syncytin-1 was found functionally relevant for cell proliferation and anchorage independent growth of endometrial carcinoma cells. In addition, TGF-beta 1 and 3 were identified as molecular regulators of Syncytin-1. Breast cancer research in the LMM is done especially under the terms of searching for gene mutations and their possible correlation with breast cancer risk and survival. Since 2006, the LMM is part of the international Breast Cancer associated Consortium (BCAC), searching for gene mutations in 30,000 breast cancer patients and controls. Research in ovarian carcinoma involves the identification of cancer related gene mutations as well, but in addition analyzes molecularly the possible tumor suppressing role of a neuronal gene, the neuron-restrictive silencer factor (NRSF) in the etiology of ovarian carcinoma (since 2005 funded by the IZKF and in collaboration with the chair for Biochemistry and Molekular Medicine, Prof. Becker). In the case of obstetrical research, the pregnancy-related diseases preeclampsia and the HELLP-syndrome can be life threatening for the mother and the fetus. In collaboration with Prof. Schild, the LMM analyzes placentas from patients with preeclampsia and HELLP for factors relevant for these diseases (since 2005 funded by the DFG). So far, Syncytin-1 and the signal pathway of specific growth factors were found deregulated in these diseases.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Bruce Ponder, Prof. Doug Easton, Breast Cancer Consortium, Cambridge (UK)

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Oppelt P, Have Mv, Renner SP, Paulsen M, Kellermann A, Strissel PL, Strick R, Brucker S, Wallwiener D, Beckmann MW (2005) The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) Classification: a new classification for genital malformations. Fertil Steril 84: 493-1497

Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A, Seeber S, Humeny A, Beckmann MW, Strick R (2005) DNA Sequence Variations of the entire Anti-Müllerian Hormone (AMH) Gene Promoter and AMH Protein Expression in Patients with the Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser Syndrome. Hum Reprod 20: 149-157

Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, Strissel PL, Strick R, Wallwiener D, Beckmann MW (2006) Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. Hum Reprod 21: 792-797

Renner SP, Strick R, Oppelt P, Fasching PA, Engel S, Baumann R, Beckmann MW, Strissel PL (2006) Evaluation of clinical parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriosis. Reproduction 131: 153-161

3. Gynäkologische Onkologie

Für die Behandlung einer Patientin mit Mammakarzinom hat die radiologische Diagnostik zentrale Bedeutung, denn sie ist eine essentielle Grundlage aller Therapieentscheidungen. In Zusammenarbeit mit der Gynäkologischen Radiologie (Prof. Dr. Schulz-Wendtland) werden die verschiedenen Verfahren der Bildgebung hinsichtlich der Größenbestimmung von Tumoren wissenschaftlich evaluiert. Nur die Kombination von Ultraschall und Mammographie zusammen mit der Tastuntersuchung erbringt aktuell optimale Ergebnisse. Bei Frauen mit radiologisch sehr dichter Brust differieren dargestellte und tatsächliche histologische Größe von Tumoren um etwa einen Zentimeter. Die radiologische Dichte einer Brust hat auch als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms Bedeutung. Weitere Kriterien für die Therapieplanung sind Prognose- und Prädiktiv- bzw. individuelle Risikofaktoren. Im Rahmen des Mammografiescreenings, das seit November 2005 in Mittelfranken Land etabliert ist, werden zusätzlich entsprechende Parameter ermittelt und Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko bei Erfüllung der Einschlusskriterien über die internationale Chemopräventionsstudie IBIS-II informiert. Mehr als 50% der gesunden Frauen sind an der medikamentösen Prävention einer Brustkrebserkrankung interessiert. Von der Frauenklinik wird bereits seit einigen Jahren die Integration von molekularen Biomarkern in das Konzept der Risiko- sowie der prognostischen und prädiktiven Faktoren verfolgt. Die Biomaterialbank enthält DNA-Proben von über 1600 Patientinnen und mehr als 1000 gesunden Kontrollpersonen. Mit diesem Fall-Kontroll-Kollektiv werden genetische Polymorphismen auf eine Suszeptibilität für das Mammakarzinom untersucht. Die Arbeiten konzentrieren sich auf Veränderungen in der Aromatase (CYP19), deren Blockade bei der Behandlung von Brustkrebs eine bedeutende Rolle spielt. Das Erlanger Kollektiv ist international als BBCC (Bavarian Breast Cancer and Controls) bekannt (siehe LMM). Unabhängig vom BBCC hat die Frauenklinik von über 3400 Patientinnen aus der SUCCESS-Studie (s.o) DNA isoliert. Sie verfügt somit über international einmaliges Biomaterial aus einer prospektiv randomisierten Therapiestudie beim Mammakarzinom. Daran werden auf genomischer Ebene Analysen mittels Chip-Technologie durchgeführt. Neben dem Therapieerfolg steht für krebskranke Frauen während der Behandlung und der Nachbetreuung die Lebensqualität im Vordergrund. In einer Studie mit 1030 Patientinnen konnten sozio-ökonomische Parameter wie die Partnersituation und die berufliche Reintegration nach der Erkrankung als Einflussgrößen auf die Lebensqualität identifiziert werden. Ferner ließ sich zeigen, dass etwa 50% der Patientinnen mit einer bösartigen Brust- oder Genitalerkrankung komplementäre und alternative Heilmethoden anwenden, um so aktiv zur Verbesserung ihrer Lebenssituation bzw. ihrer Heilungschancen beizutragen.

3. Gynecologic Oncology

Radiographic diagnosis is of central importance in the treatment of patients with breast cancer. In collaboration with the Gynecological Radiology (Prof. Schulz-Wendtland), the various imaging procedures are being scientifically evaluated in relation to determining the size of tumors. The conclusion is that a combination of ultrasound and mammography, together with palpation, currently provides the best results. In women with radiographically very dense breasts, the imaging size and actual histological size of tumors differ by approximately one centimeter. The radiographic density of the breast is also of importance as a risk factor for the development of breast carcinoma. Other criteria for treatment planning are prognostic and predictive factors, as well as individual risk factors. In the context of mammographic screening, which has been in operation in the district of Central Franconia (Mittelfranken Land) since November 2005, additional parameters of this type are being investigated and women who are at increased risk of breast carcinoma who meet the inclusion criteria are being informed about the international chemoprevention study IBIS-II. More than 50% of healthy women are interested in drug treatment to prevent breast cancer. The Dept. of Gynecology has for several years been investigating ways of incorporating molecular biomarkers into the approach to risk factors and prognostic and predictive factors. The biomaterials bank holds DNA samples from more than 1600 patients and more than 1000 healthy control individuals. This case–control group is being used to investigate genetic polymorphisms for susceptibility to breast cancer. The research is focusing on changes in aromatase (CYP19), blockage of which plays an important part in the treatment of breast cancer. The Erlangen group is well known internationally as the Bavarian Breast Cancer and Controls (BBCC) group (see LMM). Independently of the BBCC, the Dept. of Gynecology has also isolated DNA from more than 3400 patients in the SUCCESS Study (see above). The Dept. thus possesses an internationally unique collection of biomaterials from a prospective, randomized treatment study on breast carcinoma. Analyses of these materials at the genomic level are being carried out using chip technology. In addition to the success of treatment, the quality of life for women with cancer during treatment and follow-up care is of special importance. In a study including 1030 patients, socio-economic parameters such as the patient's partnership situation and ability to return to working life were identified as variables influencing the quality of life after the disease. It was also shown that some 50% of patients with malignant breast or genital disease use complementary and alternative treatments in order to make an active contribution to improving their life situation and chances of cure.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ackermann S, Renner SP, Fasching PA, Poehls U, Bender HG, Beckmann MW (2005) Awareness of general and personal risk factors for uterine cancer among healthy women. Eur J Cancer Prev 14: 519-24

Heusinger K, Lohberg C, Lux MP, Papadopoulos T, Imhoff K, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW, Fasching PA (2005) Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself. Breast Cancer Res Treat 94: 17-23

Lux MP, Ackermann S, Bani MR, Nestle-Kramling C, Goecke TO, Niederacher D, Bodden-Heidrich R, Bender HG, Beckmann MW, Fasching PA (2005) Age of uptake of early cancer detection facilities by low-risk and high-risk patients with familial breast and ovarian cancer. Eur J Cancer Prev 14: 503-511

Lux MP, Ackermann S, Nestle-Kramling C, Goecke TO, Niederacher D, Bodden-Heidrich R, Bender HG, Beckmann MW, Fasching PA (2005) Use of intensified early cancer detection in high-risk patients with familial breast and ovarian cancer. Eur J Cancer Prev 14: 399-411

Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Manci N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C (2005) Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 97: 560-566

Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR, Wenkel E, Lux MP, Schrauder M, Koscheck T, Bautz W, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW, Bani MR (2006) Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. Eur J Radiol 60: 398-404

Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW (2006) Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. J Mol Med 84: 16-28

4. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Maligne Erkrankungen im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen werden zunehmend erfolgreich behandelt. Dies hat zu Forschungsbedarf dahingehend geführt, wie der in vielen Fällen durch die zytotoxische Therapie drohende Verlust der Fertilität vermieden bzw. behandelt werden kann. In Forschungsarbeiten der Klinik spielt vor allem das Einfrieren (Kryokonservierung) von Ovarialgewebe zur späteren Retransplantation eine Rolle, für das schnelle und langsame Verfahren beschrieben sind. An der Frauenklinik wurde das langsame offene Einfrierverfahren etabliert, bei dem die Zellen entwässert werden und sich somit eine toxische intrazelluläre Eisbildung vermeiden lässt. In der im Aufbau befindlichen Gewebebank lagerten Ende 2006 bereits Proben von über 100 Patientinnen. Darüber hinaus gab es auch erfolgreiche Versuche mit dem Einfrieren und der Revitalisierung ganzer Organsysteme. Zur Kontrolle der Funktionsfähigkeit des aufgetauten Ovarialgewebes existieren zwei Testverfahren. Zum einen kann eine Referenzprobe auf eine immundefiziente Maus transplantiert und anschließend untersucht werden. Der zweite Test bedient sich eines so genannten LIVE/DEAD-Assays. Er erlaubt nach dem Auftauen unter dem Fluoreszenzmikroskop eine gute Differenzierung zwischen vitalen (grünen) und toten (roten) Follikeln. Mit Hilfe des Tierversuchsmodells konnte ein Cut-off Level für den LIVE/Dead-Assay generiert werden. Ganze Organe zu kryokonservieren galt bis vor wenigen Jahren als unmöglich. Unserer Arbeitsgruppe gelang es, einen Schweineuterus mit Adnexen nach Perfusion mit 10 %iger Dimethylsulfoxidlösung, Kryokonservierung mit niedriger Kühlrate und Lagerung bei minus 130°C durch erneute Perfusion so zu revitalisieren, dass er nach Verabreichung von Oxytocin rhythmische Kontraktionen zeigte. Das Überleben der Zellen des Uterus und des Ovars ließ sich ferner in fluoreszenzgefärbten Präparaten und nach histologischer Aufbereitung belegen. In der Literatur ist dies der erste publizierte Nachweis der erfolgreichen Kryokonservierung eines großen muskulären Organs. Mit dem perfundierten Schweineuterus steht der Arbeitsgruppe nun auch ein Modell zur Untersuchung physiologischer Organfunktionen zur Verfügung. Damit konnte nachgewiesen werden, dass die bekannten zyklusabhängigen Veränderungen der uterinen Kontraktilität entscheidend durch die beiden Sexualsteroide Estradiol und Progesteron beeinflusst werden. Weitere Untersuchungen befassten sich mit der Rolle der Steroidhormone bei der Behandlung Transsexueller sowie als diagnostische Marker bei der Hyperandrogenämie. Dabei ließ sich zeigen, dass eine Estrogentherapie bei gleichzeitiger Suppression der endogenen testikulären Hormonproduktion durch GnRH-Analoga zu einer Zunahme der Knochendichte führt. Die in der Routine wichtige, aber schwierige Bestimmung des freien Testosterons bei Frauen mit Symptomen einer Hyperandrogenämie kann durch eine Berechnung anhand des Gesamttestosterons und des Sex-Hormon-binding Globulins (SHBG) zuverlässig und einfach ersetzt werden.

4. Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine

Successful treatment is increasingly being provided for malignant diseases in children and young adults. This has led to a need for research on ways of reducing or treating the loss of fertility resulting from cytotoxic therapy that may occur in many cases. One solution for the problem may be the freezing of ovarian tissue (cryoconservation) for subsequent retransplantation. Freezing can be performed by fast and slow procedures. At the Dept. of Gynecology, the established procedure is slow open freezing, in which the cells are dehydrated so that toxic intracellular ice formation can be avoided. Samples from more than 100 patients were already being stored by the end of 2006 in the tissue bank that is being established. Two test procedures have been established for checking the functioning of thawed ovarian tissue. One of these is known as the LIVE/DEAD assay. This assay allows good differentiation under the fluorescence microscope between vital (green) and dead (red) follicles. A cut-off level for the LIVE/DEAD assay was developed using an animal model. Cryoconservation of entire organs was considered impossible until only a few years ago. Our research group has succeeded in revitalizing a swine uterus with adnexa after perfusion with 10% dimethyl sulfoxide solution, cryoconservation at a low cooling rate, and storage at minus 130 °C and reperfusion, with the revitalized uterus showing rhythmic contractions after administration of oxytocin. In addition, survival of the cells in the uterus and ovary was confirmed in fluorescence-stained specimens and after histological processing. This is the first published evidence in the literature of successful cryoconservation of a large muscular organ. With the perfused swine uterus, the research group now also has a model for investigating physiological organ functions at its disposal. This has demonstrated that the known cycle-dependent changes in uterine contractility are decisively influenced by the two sex steroids estradiol and progesterone. Other studies were concerned with the role of steroid hormones in the treatment of transsexuals and as diagnostic markers in hyperandrogene-

mia. It was shown that estrogen therapy with simultaneous suppression of endogenous testicular hormone production by GnRH analogues leads to an increase in bone density. The measurement of free testosterone in women with symptoms of hyperandrogenemia, which is important in routine work but difficult to carry out, can be reliably and simply replaced with a calculation using total testosterone and sex hormone–binding globulin (SHBG).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Mueller A, Dittrich R, Binder H, Kuehnel W, Maltaris T, Hoffmann I, Beckmann MW (2005) High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone. Eur J Endocrinol 153: 107-13

Mueller A, Maltaris T, Dimmler A, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R (2005) Development of Sex Cord Stromal Tumors after Heterotopic Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue in Rats. Anticancer Res 25: 4107-11

Dittrich R, Hoffmann I, Stahl P, Muller A, Beckmann MW, Pischetsrieder M (2006) Concentrations of N(epsilon)-Carboxymethyllysine in Human Breast Milk, Infant Formulas, and Urine of Infants. J Agric Food Chem 54: 6924-6928

Dittrich R, Maltaris T, Mueller A, Dimmler A, Hoffmann I, Kiesewetter F, Beckmann MW (2006) Successful Uterus Cryopreservation in an Animal Model. Horm Metab Res 38: 141-145

Maltaris T, Dittrich R, Widjaja W, Sindhuwinata C, Hoffmann I, Beckmann M, Mueller A (2006) The role of oestradiol in the uterine peristalsis in the perfused swine uterus. Reprod Domest Anim 41: 522-6

Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, Kiesewetter F, Beckmann MW, Mueller A, Dittrich R (2006) Gonadal damage and options for fertility preservation in cancer survivors. Asian J Androl 8: 515-33

Mueller A, Maltaris T, Siemer J, Binder H, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R (2006) Uterine contractility in responsiveness to different prostaglandins; results from extracorporeally-perfused non-pregnant swine uteri. Hum Reprod 21: 2000-5

Mueller A, Siemer J, Schreiner S, Koesztner H, Hoffmann I, Binder H, Beckmann MW, Dittrich R (2006) Role of estrogen and progesterone in the regulation of uterine peristalsis: results from perfused non-pregnant swine uteri. Hum Reprod 21: 1863-8

Mueller A, Binder H, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R (2006) Effects on the Male Endocrine System of Long-Term Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Estrogens in Male-to-Female Transsexuals. Horm Metab Res 38: 183-187

5. Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin

Die Forschungsprojekte in der Geburtshilfe und Perinatalmedizin haben sich vor allem auf die Pathophysiologie und Therapie der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft konzentriert (Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom). In Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen - vor allem mit der Klinik für Kinder und Jugendliche - wurden aber auch weitere Probleme der Perinatalmedizin bearbeitet (z.B. die schwere peripartale Azidose und das peripartale Management mangelgeborener Kinder). Zusätzliche Schwerpunkte bilden die Betreuung von Risikoschwangerschaften bei gravierenden Vorerkrankungen der Mütter, die Früherkennung fetaler Anomalien bereits im ersten Trimenon sowie das detaillierte Organscreening im II. Trimenon mit Hilfe der 3-D/4- D- Sonographie. Hinzu kommt die Optimierung der Gewichtsschätzung des Feten, insbesondere am oberen Ende der Gewichtsskala. Zu den größten perinatalen Problemen zählt die fetale Wachstumsrestriktion (IUGR), da sie in einer erhöhten Morbidität und Mortalität resultiert. Ziel der Untersuchungen dazu ist es, die molekularen Zusammenhänge bei IUGR und Präeklampsie zu erforschen. Des Weiteren werden IUGR-Schwangerschaften mittels fetaler Gewichtsschätzung (3-D-Volumetrie, neu erstellte 2-D-Formeln) sowie der Dopplersonographie von SGA-Schwangerschaften (Small for Gestational Age) differenziert. Neuere Daten aus molekularbiologischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass mehrere Hormone und Transkriptionsfaktoren, insbesondere PPARγ und die MAP-Kinase p38α, wichtige Regulatoren der plazentaren Trophoblasten-Differenzierung sind. Diese Differenzierung kann sowohl durch Hypoxie als auch durch Mangelperfusion negativ beeinflusst werden, wie sie bei einer fetalen Wachstumsrestriktion anzutreffen sind. Deshalb analysiert die Arbeitsgruppe die Rolle und Funktion von PPARγ und p38α im Rahmen der Trophoblasten-Differenzierung an Plazenten aus Schwangerschaften mit bekannter fetaler Wachstumsrestriktion und/oder Präeklampsie. Aus Plazenten dieser Schwangerschaften werden nach der Entbindung Synzytiotrophoblasten-Kulturen zu weiterführenden molekularbiologischen Untersuchungen ihrer Differenzierung und Funktion angelegt. Neben PPARγ und MAP-Kinasen sollen langfristig weitere Faktoren auf ihre Rolle bei der normalen/gestörten Plazenta untersucht werden. Dieses Projekt wird durch die DFG gefördert (DFG SCH 551/2-1, siehe LMM). Im Blut von Müttern mit IUGR, Präeklampsie und/oder HELLP soll nach Polymorphismen gesucht werden, die zu diesen Krankheitsbildern prädisponieren. Durch uterinen Doppler, 3-D-bestimmtes Plazentavolumen und bestimmte Parameter aus mütterlichem Serum wird evaluiert ob schon in der Frühschwangerschaft eine Prognose hinsichtlich des Risikos für IUGR, Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom möglich ist. Nach Abschluss eines von der DFG geförderten Projektes zur Verbesserung der Gewichtsschätzung von durch Früh- und Mangelgeburt bedrohten Kindern unter besonderer Berücksichtigung der 3-D-Sonographie (DFG SCH 551/1-1) stehen jetzt Feten am oberen Ende der Gewichtsskala im Mittelpunkt des Interesses, weil Makrosomie (> 4000 g Schätzgewicht) das geburtshilfliche Management erheblich beeinflussen kann. Zur möglichst exakten Diagnose sollen u. a. maternale Parameter (z.B. Größe, Gewicht, ethnische Abstammung) sowie die Erfahrung der Untersucher herangezogen werden. In einem weiteren Schritt wird eine 3-D-Volumenformel generiert, von der unter Einschluss der Fettgewebsdicke eine weitere Optimierung der Gewichtskalkulation erwartet wird.

5. Obstetrics and Perinatal Medicine

The research projects being conducted in Obstetrics and Perinatal Medicine focussed above all on the pathophysiology and treatment of hypertensive diseases in pregnancy (such as preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome). However, in collaboration with other research groups – and in particular with the Dept. for Children and Adolescents – other problems in perinatal medicine have also been addressed (such as severe peripartal acidosis and peripartal management of children with birth defects). New areas of emphasis include caring for high-risk pregnancies in mothers with serious prior disease, early

recognition of fetal anomalies even in the first trimester, and detailed organ screening in the second trimester, with the help of 3D/4D ultrasonography. In addition, methods of optimizing fetal weight assessment, particularly at the upper end of the weight scale, are also being investigated. Fetal growth restriction is one of the most serious perinatal problems, as it results in increased morbidity and mortality. In these cases, the genetically determined growth potential is not fully realized due to a functional disturbance of the placenta. The changes in fetomaternal circulation that occur at the end of pregnancy in this condition can be diagnosed with the help of Doppler ultrasonography, and represent late manifestations of a systemic disease process. Recent data from molecular-biological studies suggest that several hormones and transcription factors, particularly PPARγ and MAP kinase p38α, are important regulators of placental trophoblast differentiation. This differentiation can be negatively affected both by hypoxia and by inadequate perfusion, as seen in fetal growth restriction. For this reason, the research group is analyzing the role and function of PPARγ and p38α in the context of trophoblast differentiation in placentas from pregnancies with known fetal growth restriction well before the calculated birth date. The aim is to investigate molecular connections in intrauterine growth restriction (IUGR) and preeclampsia. In addition, IUGR pregnancies are to be differentiated using fetal weight assessment (with 3D volumetry and newly established 2D formulas) and Doppler ultrasonography in small-for-gestational-age (SGA) pregnancies. After delivery, syncytiotrophoblast cultures will be created from placentas from such pregnancies in order to carry out further molecular-biological research into their differentiation and function. In the longer term, in addition to PPARγ and MAP kinases, additional factors are to be studied in relation to their role in the normal and disturbed placenta. This project is supported by the DFG (DFG SCH 551/2-1) and is being carried out in collaboration with the Molecular Medicine Laboratory. In the future, it is planned to analyze blood in mothers with IUGR, preeclampsia, and/or HELLP to search for polymorphisms that predispose to these disease pictures. In addition, it is to be investigated whether prognostic assessment with regard to the risks of IUGR, preeclampsia, and/or HELPP syndrome is possible even in early pregnancy using uterine Doppler examinations, 3D measurement of placental volume, and specific parameters in maternal serum. Following the completion of a DFG-supported project on ways of improving weight assessment in infants at risk of premature birth and birth with congenital defects, with particular attention to 3D ultrasonography (DFG SCH 551/1-1), interest is now focusing on fetuses at the upper end of the weight scale, as macrosomia (> 4000 g estimated weight) can have a substantial influence on obstetric management. To allow as precise a diagnosis as possible, maternal parameters (e.g., height, weight, ethnic background) and the examiner's level of experience are to be taken into account. In a further stage, a 3D volume formula is to be generated, incorporating fatty tissue thickness, which is expected to make further optimization of weight calculations possible.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Yoel Sadovsky, M.D., Division Director, Washington University School of Medicin, Department of Obstetrics and Gynecology, 660 South Euclid, Campus Box 8064, St. Louis, Mo 63110, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dorn C, Reinsberg J, Willeke C, Wendt A, van der Ven H, Schild RL (2004) Three-dimensional power Doppler ultrasound of the subendometrial blood flow under the administration of a contrast agent (Levovist). Arch Gynecol Obstet 270: 94-98

Dötsch J, Schild, RL (2004): Fetale Programmierung. Frühe Einflüsse prägen fürs ganze Leben. Gynäkologie Geburtshilfe 5: 26-28

Knerr I, Huppertz B, Weigel C, Dotsch J, Wich C, Schild RL, Beckmann MW, Rascher W (2004) Endogenous retroviral syncytin: compilation of experimental research on syncytin and its possible role in normal and disturbed human placentogenesis. Mol Hum Reprod 10: 581-588

Schild RL, Fell K, Fimmers R, Gembruch U, Hansmann M (2004) A new formula for calculating weight in the fetus of ≤ 1600 g. Ultrasound Obstet Gynecol 24: 775-780

Schild RL, Sachs C, Fimmers R, Gembruch U, Hansmann M (2004) Sex-specific fetal weight prediction by ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 23: 30-35

Mehlhorn G, Beckmann MW, Schild RL, Binder H (2005) Analgesie von schmerzhaften Nachwehen mittels transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) vs. Metamizol. Geburtsh Frauenheilk 65: 266-271

Wacker J, Schild RL, Homuth V (2005) Geburtshilfe. Präeklampsie und Evidence based Medicine (EbM). Geburtsh Frauenheilk 65: 530-533

Wernstedt T, Beckmann MW, Schild RL (2005) Entscheidungsfindung bei späten Schwangerschaftsabbrüchen. Geburtsh Frauenheilk 65: 761-766

Schild RL, Sonnenberg-Hirche CM, Schaiff WT, Bildirici I, Nelson DM, Sadovsky Y (2006) The kinase p38 regulates peroxisome proliferator activated receptor γ in human trophoblasts. Placenta 27: 191-196

Strecker T, Koch A, Schild RL, Singer H., Weyand M, Reimann A (2006) Giant compressive aneurysm of the left auricle in a 1-day-old neonate. Circulation 114: e511-e512

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 31.072 € 2005: 110.427 € 2006: 196.051 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 166.813 € 2005: 187.347 € 2006: 220.620 €

Dissertationen / Doctorate theses

Dragonas, Charalampos: Einfluss der Chlamydien-Infection auf die Oxidation von LDL (2004)

Halbig, Josefine: Einfluss von Pflanzenextrakten aus Zingiber officinalis (Ingwer), Eucalyptus globulus (Eukalyptus), Origanum majorana (Majoran), Artemisis afra (Artemisia) und Syzygium aromaticum auf die Kupfer-katalysierte Oxidation von Low Density Lipoprotein (LDL) (2005)

Kunz, Katrin: Einfluss von Aminosäure-Zucker-Verbindungen auf die Kupfer-katalysierte Oxidation von low density lipoprotein (2005)

Seybold, Heidi: In-vitro-Untersuchungen zur uterinen Perfusion und Kontraktion (2006)

Swiatek, Justine: Vergleich der Genexpression von Steroidhormonrezeptoren und östrogenmetabolisierenden Enzymen in Myom und Myometrium von prä- und postmenopausalen Patientinnen (2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Andreas Müller: Untersuchungen zu uteriner Peristaltik, Kontraktilität und Transportvorgängen am Schweineuterus-Perfusionsmodell (29.11.2006)

Dr. Sven Ackermann: Risikofaktoren beim Zervixkarzinom (08.11.2006)

Dr. Peter Oppelt: Molekulare und klinische Aspekte weiblicher genitaler Fehlbildungen (22.11.2006)

Dr. Ralf Dittrich: Experimentelle Untersuchungen zur Organerhaltung des inneren Genitales der Frau bei fertilitätgefährdenden Behandlungen (18.05.2006)

Facharztausbildungen / Board qualifications

Dr. Falk Thiel (12.01.2005)

Dr. Mayada Bani (10.05.2006)

Dr. Stefan Renner (26.06.2006)

Dr. Andreas Müller (21.11.2006)

Dr. Bianca Flor (14.12.2006)

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);
Gutachter der Wilhelm-Sander-Stiftung;
Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG);
Vorsitzender des Tumorzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg;
Fachgutachter für Gynäkologische Onkologie und die Zusatzbezeichnung Tumortherapie, Bayerische Landesärztekammer München;
Mitherausgeber, Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Mitherausgeber, Gynecological Endoskopy
Herausgeber, Frauenheilkunde up2date

Prof. Dr. med. Ralf L. Schild
Member of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists (MRCOG)
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)
Editorial Board, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

Dr. rer. nat. Reiner Strick
American association for cancer research (AACR)
Federation of European Biochemical Societies (FEBS)
International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Siemer J, Dorn C, Schild RL: 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Posterpreis für das Thema: "Correlation between three-dimensional power Doppler sonography of the (sub-)endometrium and angiogenic peptides at the time of oocyte aspiration", Stockholm, 2004

Fasching PA, Strissel PL, Strick R: Schmidt-Matthiesen Preis für gynäkologische Onkologie, 2006

Schild RL: 80. Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde (BGGF), Förderpreis für das beste Poster: "Die Schwangerenvorsorge - was ist evidenzbasiert?" Miesbach, 2006

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

13.03.2004: Expertenworkshop Molekulare Grundlagenforschung der Endometriose

21.04.2004: Innovative Operative Techniken in der Gynäkologie 2004

08.05. – 09.05.2004: 5.Erlanger Kolposkopie Workshop

30.04. – 01.05.2005: 6. Erlanger Kolposkopie-Workshop

04.10. – 07.10.2005: Intensivkurs der DGGG (Allgemeine Gynäkologie u. Gynäkologische Onkologie)

13.05. – 14.05.2006: 7. Erlanger Kolposkopie Workshop

02.10. – 05.10.2006: Intensivkurs der DGGG (Geburtshilfe und Perinatalmedizin)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

03.03.2004: Mammakarzinom Update 2004 - Versorgungsstrukturen und Behandlungsstrategien

21.07.2004: Update in Prä- und Perinatalmedizin 2004

12.12.2004: 1 + 1 = 3: Das Einmaleins der Geburt

02.02.2005:Update Mammakarzinom: Versorgung nach St. Gallen 2005 in Strukturen von DMP und Brustzentrum

13.04.2005: Update Pränatalmedizin 2005

09.11.2005: Fortbildung für Kinder- und Jugendgynäkologie

18.01.2006: Mammakarzinom 2006:Versorgungsstrukturen und aktuelle Behandlungsoptionen

05.04.2006: Fortbildungsveranstaltung für Hebammen, Kranken- und Kinderkrankenschwestern

10.05.2006: Update Perinatalmedizin 2006

25.10.2006: Update Perinatale Infektionen 2006

Strahlenklinik

Department of Radiation Therapy and Oncology

Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33405
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39335
http://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. Rolf Sauer
Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen
E-Mail: sekretariat.strahlenklinik@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Sauer, Rolf *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	sekretariat@uk-erlangen.de	-33404
Brunner, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	Thomas.Brunner@rob.ox.ac.uk	-34082
Grabenbauer, Gerhard	Prof. Dr. med.	gg@strahlentheapie-coburg.de	-34086
Rödel, Claus	Priv.-Doz. Dr. med.		-35973
Rödel, Franz	Priv.-Doz. Dr. rer. nat.	franz.roedel@kgu.de	-32311
Müller, Reinhold	Prof. Dr. rer. nat.	reinhold.mueller@uk-erlangen.de	-32759
Strnad, Vratislav	Prof. Dr. med.	vratislav.strnad@uk-erlangen.de	-33419
Keilholz, Ludwig	Priv.-Doz. Dr. med.	Klinikum Bayreuth	0921/4006802
Renner, Helmut	Prof. Dr. med.	Klinikum Nürnberg	0911/3982789
Thiel, Hans-Joachim	Prof. Dr. med.	Klinikum Bamberg	0951/502901

Forschungsschwerpunkte

- Organ- und Funktionserhalt durch multimodale Behandlungskonzepte
- Molekularbiologische Marker für die Prädiktion der Tumorantwort nach Radio- und Chemotherapie
- Einfluss niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf Entzündungsvorgänge
- Normalgewebs-Sensibilität bei Tumorpatienten
- Wundheilung nach Bestrahlung und Operation
- Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie
- Lokoregionale Tiefenhyperthermie: Tri-und quadrimodale Therapiekonzepte

Research Focus

- Preservation of organ function by multimodal treatment concepts
- Molecular markers for the prediction of tumor 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: tri- and quadrimodality treatment approaches

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, von Erlangen aus geleitet und mit nationalen und internationalen Studiengruppen zusammengearbeitet.

- Multizentrische Phase II Studie: Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit Capecitabine plus Oxaliplatin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III. Studienleitung: C. Rödel; Förderung durch die Firmen Sanofi – Aventis und Roche Pharma.
- Phase I/II Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Capecitabine plus Oxaliplatin und Cetuximab beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III. Studienleitung: C. Rödel; Förderung durch Fa. Merck Pharma
- Nationale Phase II Multizenterstudie: Präoperative Radio-/Chemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit Capecitabine plus Oxaliplatin im Vergleich zu einer präoperativen Radio-/Chemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III, CAO/ARO/AIO 04-Studie. Studienleitung: R. Sauer; Förderung durch die Deutsche Krebshilfe e. V.; FKZ 10 6759.
- Multizentrische, prospektiv randomisierte Phase III Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal sicher oder wahrscheinlich resektablen, nicht metastasierten Pankreaskopfkarzinom; (UICC I-IVA). CAO/ARO/AIO-Studie. Studienleitung: W. Hohenberger und G. Grabenbauer; Förderung durch die Deutsche Krebshilfe e. V.; FKZ 70-3046-Ho II)
- Multizentrische Phase II-Studie: Alleinige PDR/HDR-interstitielle Brachytherapie beim pT1/2 pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation. Deutsch-Österreichische Teilbruststudie. Studienleitung: V. Strnad; Förderung durch Nucletron AG, Veendersaal, Niederlande
- Phase III Multicenter Trial: Interstitial Brachytherapy Alone versus External Beam Radiation Therapy after Breast Conserving Surgery for Low Risk Invasive Carcinoma and Low Risk Duct Carcinoma In-Situ (DCIS) of the Female Breast. Studienleitung: V. Strnad, Erlangen, und C. Polgár, Budapest; Förderung durch die Deutsche Krebshilfe e.V.; FKZ 10 6288.
- Multizentrische, randomisierte Phase II Studie: Simultane Radiochemotherapie mit Topotecan versus alleinige Radiotherapie beim Glioblastoma multiforme. Studienleitung: G. Grabenbauer; Förderung durch Fa. GlaxoSmithKline.
- Adjuvante simultane Radiochemotherapie versus adjuvante Radiotherapie bei operablen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region in den UICC-Stadien III und IV A + B (ohne M1) mit hohem Rezidivrisiko (ADJUHNO) Studienleitung: R. Fietkau, Rostock (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e.V. Projekt-Nr.: 70-2140), Studienteilnahme.
- Phase II Studie zur simultanen Radiochemotherapie, gefolgt von einer systemischen Therapie mit Gemcitabine und Cisplatin beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Studienleitung: V. Strnad, Erlangen, und P. Bölcskei, Nürnberg; Förderung durch Fa. Lilly Deutschland
- Pilotstudie: Untersuchungen zum klinischen Einsatz bildgebender Verfahren (US, CT, MR und PET usw.) zur Optimierung der Planung der Brachytherapie bei gynäkologischen, urologischen und HNO-Tumoren. Studienleitung: A. Seeger, V. Strnad, Erlangen, Förderung durch Fa. Nucletron AG.
- Multizenterstudie der Phase III: Hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapie (HART) mit Mitomycin C5-FU versus Cisplatin 5-FU bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren" (ARO 04-01. Studienleitung: V. Budach, Berlin; Förderung durch die Deutsche Krebshilfe e.V., Projekt-Nr.: 70-3103), Studienteilnahme.
- Phase III Multicenter Trial: Radiation dose intensity study in breast cancer young women: a randomized phase III trial of additional dose to the tumor bed. Studienleiter: H. Bartelink, Amsterdam, Studienteilnahme
- Randomisierte Phase III Studie zur Radiochemotherapie inoperabler Kopf-Hals-Tumoren der Stadien III und IVA-B: Reduktion der Strahlendosis im Rahmen der Radiochemotherapie (RCT) mit Taxol/ Cisplatin im Vergleich zu einer Standard-RCT mit 5-FU/Cisplatin. Studienleitung: G. Grabenbauer und H. Iro; Förderung durch die Deutsche Krebshilfe e.V., Projekt-Nr. 10 7028

1. Preservation of organ function by multimodal treatment concepts

It has been the continuing policy of the Department to prospectively evaluate radiochemotherapy 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.

- Phase II-trial of neoadjuvant radiochemotherapy and adjuvant Capecitabine plus Oxaliplatin in advanced rectal cancer UICC II/III
- Phase I/II trial: neoadjuvant chemoradiation with Capecitabine, Oxaliplatin, and Cetuximab in cases with advanced rectal cancer, UICC stage II/III.
- Prospective multicenter phase III-trial of pre- versus postoperative radiochemotherapy in patients with operable rectal cancer of stage II/III (CAO/ARO/AIO-Protocol of the German Cancer Society)
- Prospective randomized multicenter phase III-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)
- International prospective, multicenter phase II-trial of postoperative interstitial radiation in low-risk breast cancer following breast conserving surgery. German-Austrian Partial Breast Irradiation Trial.
- Phase III Multicenter Trial: Interstitial Brachytherapy Alone versus External Beam Radiation Therapy after Breast Con-

serving Surgery for Low Risk Invasive Carcinoma and Low Risk Duct Carcinoma In-Situ (DCIS) of the Female Breast.
- Prospective, randomised and multicenter phase II-trial: radiotherapy alone versus radiochemotherapy with Topotecan in patients with glioblastoma multiforme (ARO-Protocol of the German Cancer Society)
- 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 II-trial of definitive radiochemotherapy for inoperable lung cancer stage IIIB patients.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. F. Guedea, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spanien

Prof. Dr. B. Minsky, University of Chicago, Medical Center, Chicago, U.S.A.

Prof. Dr. Á. Mayer, Municipal Center of Oncoradiology, Budapest, Ungarn

Prof. Dr. C. Polgár, Municipal Center of Oncoradiology, Budapest, Ungarn

Prof. Dr. R. Pötter, Universitätsklinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, AKH, Wien, Österreich

Prof. Dr. F. Sedlmayer, Universität Salzburg,Österreich

Prof. Dr. J. Vorlicek, Universität Brünn, Tschechische Republik

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ernst-Stecken A, Grabenbauer G, Iro H, Plasswilm L, Sauer R(2004) Phase II Trial of Hyperfractionated Accelerated Split-Course Radiochemotherapy with 5-FU and Cis-DDP in Advanced Head and Neck Cancer Results and Toxicity. Strahlenther Onkol 180: 805-810

Martin NE, Brunner TB, Kiel KD, DeLaney TF, Regine WF, Mohiuddin M, Rosato EF, Haller DG, Stevenson JP, Smith D, Pramanik B, Tepper J, Tanaka WK, Morrison B, Deutsch P, Gupta AK, Muschel RJ, McKenna WG, Bernhard EJ, Hahn SM (2004) A phase I trial of the dual farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase inhibitor L-778,123 and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Clin Cancer Res 10: 5447-54

Ott OJ, Pötter R, Hammer J, Hildebrandt G, Lotter M, Resch A, Pöhls U, Beckmann M, Sauer R, Strnad V (2004) Accelerated partial breast irradiation with 192-Iridium multicatheter PDR-/HDR-brachytherapy. Preliminary Results of the German-Austrian Multicenter Trial. Strahlenther Onkol 180: 642-649

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351: 1731-40

Strnad V, Ott OJ, Pötter R, Hildebrandt G, Hammer J, Resch A, Lotter M, Ackermann S, Beckmann M, Sauer R (2004) A German-Austrian Multicenter Phase II Trial: Interstitial Brachytherapy Only After Breast Conserving Surgery – An Interim Analysis. J Brachytherapy 3: 115-119

Strnad V (2004) Treatment of Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer. Indications, Technical Aspects, and Results of Interstitial Brachytherapy. Strahlenther Onkol 180: 710-717

Brunner TB, Merkel S, Grabenbauer GG, Meyer T, Baum U, Papadopoulos T, Sauer R, Hohenberger W (2005) Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62: 1021-9

Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G et al. (2005) Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol 20: 1125-35

Grabenbauer GG, Kessler H, Matzel KE, Sauer R, Hohenberger W, Schneider ICH (2005) Tumor Site Predicts Outcome After Radiochemotherapy in Squamous-Cell Carcinoma of the Anal Region: Long-Term Results of 101 Patients. Dis Colon Rectum 48: 1742-51

Hahn BM, Schrell UMH, Sauer R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Grabenbauer GG (2005) Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. J Neurooncol 74: 157-64

Kopp J, Strnad V, Bach AD, Sauer R, Horch RE (2005) Vacuum application increases therapeutic safety and allows intensified local radiation treatment of malignant soft tissue tumors Strahlenther Onkol 2005; 181: 124-130

Ott OJ, Pötter R, Hildebrandt G, Hammer J, Lotter M, Beckmann M, Sauer R, Strnad V (2005) Partial Breast Irradiation for Early Breast Cancer: 3-Year Results of the German-Austrian Phase II-Trial. Fortschr Röntgenstr 177: 962-967

Ott OJ, Schulz-Wendtland R, Uter W, Pfahlberg A, Beckmann MW, Sauer R, Strnad V (2005) Fat necrosis after breast conserving surgery and interstitial brachytherapy and/or external beam irradiation in women with breast cancer. Strahlenther Onkol 181: 638-644

Polgár C, Strnad V, Major T (2005) Brachytherapy for Partial Breast Irradiation: The European Experience. Semin Radiat Oncol 5: 116-122

Rödel C, Martus P, Papadoupolos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C (2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 23: 8688-96

Rödel C, Sauer R (2005) What is the role of radiotherapy in bladder-preserving cancer therapy? Nat Clin Pract Oncol 2: 4-5

Rödel C, Weiss C, Sauer R (2005) Organ preservation by combined modality treatment in bladder cancer: the European perspective. Semin Radiat Oncol 15: 28-35

Sauer R, Wenz F, Strnad V, Haase W, Souchon R, Sautter-Bihl ML (2005), Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs. Strahlenther Onkol 181: 417-423

Strnad V, Melzner W, Geiger M, Zenk J, Waldfahrer F, Lotter M, Ott O, Seeger A, Iro H, Sauer R (2005) Role of interstitial PDR-brachytherapy in the treatment of oral and oropharyngeal cancer: A single-institute experience of 236 patients. Strahlenther Onkol 181: 762-767

Tacev T, Ptackova B, Strnad V (2005) Hypoxic versus Normoxic External-Beam Irradiation of Cervical Carcinoma Combined with Californium-252 Neutron Brachytherapy. Comparative Treatment Results of a 5 Year Randomized Study. Strahlenther Onkol 181: 273-284

Tacev T, Strnad V, Ptackova B (2004) Californium-252 versus conventional gamma radiation in the brachytherapy of advanced cervical carcinoma: comparative treatment results of a 10-year, randomized study. Nuclear Instr Methods Phys Res 213: 629-632

Wasserman TH , Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, Strnad V (2005) Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 985-990

Windschall A, Ott OJ, Sauer R, Strnad V(2005) Radiation Therapy and Simultaneous Chemotherapy for Recurrent Cervical Carcinoma. Strahlenther Onkol 181: 545-550

Brunner TB, Tinkl D, Grabenbauer GG, Meyer T, Brueckl WM, Sauer R (2006) Maintenance chemotherapy after chemoradiation improves survival of patients with locally advanced pancreatic carcinoma: a retrospective analysis of prospectively recruited patients. Strahlenther Onkol 182: 210-5

Geiger M, Ludwig M , Burckhard G, Müller RG, Scheinert D, Daniel WG, Sauer R, Strnad V (2006) Intracoronare Brachytherapie nach de-novo Stent-Implantation – Langzeitergebnisse der EVEREST-Studie. Strahlenther Onkol 182: 9-15

Rödel C, Weiss C, Sauer R (2006) Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. J Clin Oncol 24: 5536-44

Seeger AR, Windschall A, Lotter M, Mehlhorn G, Beckmann MW, Strnad V (2006) The Role of Interstitial Brachytherapy in the Treatment of Vaginal and Vulvar Malignancies. Strahlenther Onkol 182: 142-148

Strnad V (2006) Intraoperative Radiotherapy (IORT) with 50-kV X-Ray Machines as Boost in Breast Cancer – More Questions than Answers. Onkologie 29: 73-75

Weiss C, Wolze C, Engehausen DG, Ott OJ, Krause FS, Schrott KM, Dunst J, Sauer R, Rodel C (2006) Radiochemotherapy after transurethral resection for high-risk T1 bladder cancer: an alternative to intravesical therapy or early cystectomy ? J Clin Oncol 24: 2318-24

2. Molekularbiologische Marker für die Prädiktion der Tumorantwort nach Radio- und Chemotherapie

Nicht alle Patienten profitieren gleichermaßen, von einer Radio- oder Radiochemotherapie Die Identifikation von Patientensubgruppen, deren Tumor im Rahmen multimodaler Konzepte nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen oder ein hohes Metastasierungspotential haben, ist daher von großer klinischer Bedeutung. Einen experimentellen Schwerpunkt der Klinik bildet die Untersuchung von Faktoren, die eine Prädiktion der individuellen Tumorantwort ermöglichen können. Untersucht werden Faktoren auf RNA-Ebene und auf Ebene der Proteinexpression bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms und nach Bestrahlung entsprechender Zelllinien (Teilprojekt 6 des Nationalen Genomforschungsnetzwerk „Krebs" des Bundesministerium für Bildung), beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (Kooperation mit dem Institut für Pathologie und der Urologischen Klinik der Universität Erlangen) und bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx (Kooperation mit dem Institut für Pathologie, der Klinik für MKG-Chirurgie und der HNO-Klinik der Universität Erlangen).

2. Molecular markers for the prediction of tumor response following radio- and chemotherapy

This translational research project focuses on the identification of markers 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 Federal University of Education and Research). 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, University of Pennsylvania, Philadelphia, U.S.A.

Prof. Dr. H.-M. Huang, University of Missouri-Columbia, U.S.A.

Prof. Dr. W. Shipley, Massachusetts General Hospital, Boston, U.S.A.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brunner TB, Hahn SM, McKenna WG, Bernhard EJ (2004) Radiation sensitization by inhibition of activated Ras. Strahlenther Onkol 180: 731-40

Schreiber FS, Deramaudt TB, Brunner TB, Boretti MI, Gooch KJ, Stoffers DA, Bernhard EJ, Rustgi AK (2004) Successful growth and characterization of mouse pancreatic ductal cells: functional properties of the Ki-RAS(G12V) oncogene. Gastroenterology 127: 250-60

Rödel F, Hoffmann J, Distel L, Herrmann M, Noisternig T, Papadopoulos T, Sauer R, Rödel C, (2005) Survivin as a radio-resistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. Cancer Res 65: 4881-87

Rödel F, Franz S, Sheriff A, Gaipl U, Heyder P, Hildebrandt G, Schultze-Mosgau S, Voll RE, Herrmann M, (2005) The CFSE distribution assay is a powerful technique for the analysis of radiation induced cell death and survival on a single cell level. Strahlenther Onkol 181: 456-62

Weiss C, Rödel F, Wolf I, Papadopoulos T, Engehausen D, Schrott KM, Sauer R, Rödel C, (2005) Combined modality treatment and organ preservation in bladder cancer: Do molecular markers predict outcome? Strahlenther Onkol 181: 213-22

Baierlein SA, Distel L, Weiss C, Rödel C, Sauer R, Rödel F (2006) Combined effect of Tumor Necrosis Factor-alpha and Ionizing Radiation on the induction of apoptosis in B5637 bladder carcinoma cells. Strahlenther Onkol 182: 467-472

Grabenbauer GG, Lahmer G, Distel L, Niedobitek G (2006) Tumor-infiltrating cytotoxic T cells but not regulatory T cells predict outcome in anal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 12: 3355-60

3. Einfluss niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf Entzündungsvorgänge

Die niedrig dosierte Radiotherapie wird bei der Behandlung degenerativer, inflammatorischer und hyperproliferativer, so genannter gutartiger Erkrankungen klinisch eingesetzt. Dennoch existieren bisher wenige experimentelle Untersuchungen zu den zu Grunde liegenden strahlenbiologischen Mechanismen. Ein bedeutender Beitrag zur Klärung der Strahleneffekte gelang durch Untersuchungen an Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Transkriptionsfaktoren an einem invitro Modell (PBMC und Endothelzellen) als Teilprojekt B05 des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF). Dabei konnte insbesondere eine wesentliche Rolle des Transforming Growth Factors Beta 1 (TGF-ß1) für eine verminderte Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen mit einem lokalen Minimum nach Bestrahlung mit 0,5 Gy nachgewiesen werden.

3. 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 invitro model (PBMC and endothelial function). This project was supported by the Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF Nr. B05).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Matzer SP, Rödel F, Strieter RM, Röllinghoff M, Beuscher HU (2004) Constitutive expression of CXCL2/MIP-2 is restricted to a Gr-1high, CD11b+, CD62L high subset of bone marrow derived granulocytes. Int Immunol 16: 1675-83

Rödel F, Hantschel M, Herrmann M, Schultze-Mosgau S, Hildebrandt G, Rödel C, Sauer R, Voll RE (2004) Dose dependent biphasic induction and transcriptinal activity of nuclear factor kappa B (NF-kB) in EA.hy.926 endothelial cells after low-dose X irradiation. Int J Radiat Biol 80: 115-23

Rödel F, Schaller U, Herrmann M, Schultze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L, Voll R, Sauer R, Hildebrandt G, (2004) Following low dose irradiation the induction of TGFß1 and NF-kB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion. Strahlenther Onkol 180: 197-200

4. Normalgewebs-Sensibilität bei Tumorpatienten

1-5 % aller Tumorpatienten reagieren auf eine hochdosierte Bestrahlung mit starken akuten und chronischen Nebenwirkungen der RTOG-Grade 3-4. Bekannt ist bisher nur, dass hierzu Patienten mit Kollagenosen und angeborenen Immundefizienzen (Ataxia teleangiectatica, Nijmegen-Breakage-Syndrom) gehören. Ziel ist die Etablierung validierter Testverfahren, zunächst an lymphoblastoiden Zelllinien von Patienten, aber auch an Lymphozyten bei einer größeren Patientengruppe. Zu den Testmethoden, von denen die beste Vorhersagbarkeit der individuellen Strahlenempfindlichkeit erwartet wird, zählen die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Zellzyklusanalysen sowie die Quantifizierung der DNA-Doppelstrangbrüche über -H2AX-Färbungen sowie mit der Konstant-Feld-Elektrophorese.

4. 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. Carl N Sprung, Peter MacCallum Cancer Centre, and Department of Biochemistry and Molecular Biology, Melbourne University, Melbourne / Victoria, Australien.

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Keller U, Grabenbauer G, Kuechler A, Sauer R, Distel L (2004) Technical report. Radiation sensitivity testing by fluorescence in-situ hybridization: how many metaphases have to be analysed? In J Radiat Biol 80: 615-20

Keller U, Grabenbauer G, Kuechler A, Sprung CN, Muller E, Sauer R, Distel L (2005) Cytogenetic instability in young patients with multiple primary cancers. Cancer Genet Cytogenet 157: 25-32

Distel LV, Neubauer S, Keller U, Sprung C, Sauer R, Grabenbauer GG (2006) Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer patients and cancer susceptibilty syndrome patients. Radiother Oncol 81: 257-263

Kaminski BC, Grabenbauer GG, Sprung CN, Sauer R, Distel LV (2006) Inter-relation of apoptosis and DNA double-strand breaks in patients with multiple primary cancers. Eur J Cancer Prev 15: 274-82

Schilling S, Keller U, Sprung CN, Weise A, Grabenbauer GG, Sauer R, Distel L (2006) Breakpoint locations within chromosomes 1, 2, and 4 of patients with increased radiosensitivity. Cancer Genet Cytogenet 168: 1-10

5. Wundheilung nach Bestrahlung und Operation

Die führende, dosislimittierende Spättoxizität nach hochdosierter Radiotherapie ist nach wie vor die Fibrose, welche durch zusätzliche chirurgische Maßnahmen noch verstärkt wird. Im Rahmen eines IZKF-Teilprojektes (B34) wurde im Tiermodell die Expression verschiedener Zytokine (TGF-ß1-3, VEGF), von Zytokinrezeptoren (TGF-ß-Rezeptor II) und von intrazellulären Signalfaktoren der TGF-ß-Signalkaskade (Smad-3, 4, 7) nach Strahlentherapie und anschließender Operation (Transplantation eines Gewebelappens) untersucht. Zusätzlich wurde die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention mittels neutralisierender Antikörper für TGFß-ß1 eruiert. Diese Untersuchungen mit dem Ziel einer Modulation der radiogenen Fibrose auch am Menschen wurden in Kooperation mit der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, der Abteilung für Plastische und Handchirurgie und dem Institut für Pathologie durchgeführt.

5. 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 like TGF beta1-3, TGF betaRII, 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.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lehner B, Bauer J, Rödel F, Grabenbauer GG, Schultze-Mosgau S (2004) Radiation-induced impairment of osseous healing with vascularized bone transfer: Experimental model using a pedicled tibia flap in rats. Int J Oral Maxillofac Surg 33: 486-92

Schultze-Mosgau S, Bläse M, Grabenbauer GG, Wehrhahn F, Kopp J, Amman K, Rodemann HP, Rödel F (2004) Smad-3 and Smad-7 expression following anti-Transforming Growth Factor beta 1 (TGFβ1)-treatment in irradiated rat tissue. Radiother Oncol 70: 249-59

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rödel F, Amann K, Radespiel-Troger M, Kopp J, Grabenbauer G (2004) Anti-TGF beta1 antibody for modulation of expression of endogenous transforming growth factor beta 1 to prevent fibrosis after plastic surgery in rats. Br J Oral Maxillofac Surg 42: 112-9

Wehrhan F, Rödel F, Grabenbauer GG, Amann K, Brückl W, Schultze-Mosgau S (2004) Transforming growth factor beta 1 dependent regulation of Tenascin-C in radiation impaired wound healing. Radiother Oncol 72: 297-303

Schultze-Mosgau S, Lehner B, Rodel F, Wehrhan F, Amann K, Kopp J, Thorwarth M, Nkenke E, Grabenbauer G (2005) Expression of bone morphogenic protein 2/4, transforming growth factor-beta1, and bone matrix protein expression in healing area

between vascular tibia grafts and irradiated bone experimental model of osteonecrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1189-96

Schultze-Mosgau S, Kopp J, Thorwarth M, Rodel F, Melnychenko I, Grabenbauer GG, Amann K, Wehrhan F (2006) Plasminogen activator inhibitor-I-related regulation of procollagen I (alpha1 and alpha2) by antitransforming growth factor-beta1 treatment during radiation-impaired wound healing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64: 280-288

6. Stereotaktische Radiotherapie und Radiochirurgie

Durch die DFG-Förderung (HBFG 131/912-1, Körperstereotaxie-System) des für die Stereotaxie und Radiochirurgie dedizierten Linearbeschleunigers NOVALIS konnten verschiedene Protokolle an intra- und extrakraniellen Targets begonnen werden. Es handelt sich um Behandlungsprotokolle für intrazerebrale Metastasen, für Meningeome, Hypophysenadenome, arterio-venöse Malformationen, Akustikusneurinome und primäre und sekundäre Lungentumoren (Lungenmetastasen) sowie Lebermetastasen. Neben externen Lagerungsungenauigkeiten ist bei Präzisionsbestrahlungen im Körperstammbereich vor allem die Atemverschieblichkeit innerer Organe limitierend. Es wird daher versucht, die Atemverschieblichkeit zu quantifizieren und zu minimieren, um kleine atemverschiebliche Zielvolumina hochpräzise bestrahlen zu können: sogenanntes Gating und Tumortracking nach Einbringung röntgendichter Marker in die Tumoren in Lunge und Leber. Die Forschungsschwerpunkte von physikalisch-technischer Seite betreffen die Integration biologischer Bildgebung in die Bestrahlungsplanung (Positronenemissionstomographie, Magnetenzephalographie, funktionelle Kernspintomographie). Algorithmen zur Überlagerung der verschiedenen Bilddatensätze stehen zur Verfügung. Sie werden bezüglich ihrer Genauigkeit miteinander verglichen und optimiert. Ferner werden kontinuierlich Verfahren zur Überprüfung der Positioniergenauigkeit eingesetzt. Mit Förderung durch den Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum (ELAN - Programm) werden mittels fraktionierter stereotaktischer Radiochirurgie am Hippocampus des Rattengehirns Dosis-Wirkungs-Kurven, Toleranzdosen und Auswirkungen auf die Neuroneogenese untersucht.

6. 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 neurinoma 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, Academic Hospital V.U.B., Brüssel, Belgien

Prof. Dr. P. Okunieff, University of Rochester, U.S.A.

Prof. Dr. J. Rock, Henry Ford Hospital, Detroit, U.S.A.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Ganslandt O, Mueller R, Fahlbusch R, Sauer R, Grabenbauer G (2005) Radiosurgery of Small Skull-Base Lesions. No Advantage for Intensity-Modulated Stereotactic Radiosurgery Versus Conformal Arc Technique. Strahlenther Onkol 181: 336-344

Brunner TB, Ernst-Stecken A, Jeske I, Grabenbauer GG, Sauer R, Distel L (2006) Molecular verification of stereotactic radiotherapy in rats using ATMpS1981 immunofluorescence. Radiother Oncol 79: 109-14

Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Mueller R, Ganslandt O, Sauer R, Grabenbauer G (2006) Dose escalation in large anterior skull-base tumors by means of IMRT. First experience with the Novalis system. Strahlenther Onkol 182: 183-9

Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Mueller R, Sauer R, Grabenbauer G (2006) Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Primary and Secondary Intrapulmonary Tumors: First Results of a Phase I/II Study. Strahlenther Onkol 182: 696-702

Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, Sauer R, Grabenbauer G (2006) Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: Results and toxicity. Radiother Oncol 81: 18-24

Grabenbauer GG, Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Ganslandt O (2006) Radiosurgery of functioning pituitary adenomas: Comparison of different treatment techniques including Dynamic and Conformal Arcs, Shaped Beams and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 33-9

Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, Grabenbauer G, Fahlbusch R (2006) Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. Neurosurgery 58: 1108-18; discussion 1108-18

7. Lokoregionale Tiefenhyperthermie: tri- und quadrimodale Therapiekonzepte

Der regionalen Tiefenhyperthermie kommt im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte von fortgeschrittenen, soliden Tumoren eine zunehmende Bedeutung zu. Hier sind multizentrische Protokolle in die European Society of Hyperthermia and Oncology (ESHO) eingebracht worden, die der Behandlung des malignen Melanoms, des Rektum-, Blasen-, und Zervixkarzinoms sowie des Weichtelsarkoms gewidmet sind. Von physikalisch-technischer Seite werden Forschungsziele der invasiven und nicht-invasiven Thermometrie in vivo und invitro verfolgt. Daneben findet eine Optimierung der Applikatoren- und Antennenkonstellation in Kollaboration mit der Technischen Fakultät der Universität Erlangen statt.

7. Deep Regional Hyperthermia: tri- and quadrimodality treatment approaches

Deep regional hyperthermia more and more becomes meaningful in the context of multimodality treatment approaches of solid tumours. From our institute, multi-centric treatment protocols for rectal, bladder, and cervical cancer, as well as malignant melanoma and soft tissue sarcoma were initiated within the framework of the European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO). Furthermore, the development and improvement of techniques for invasive and non-invasive thermometry in vivo and invitro are important issues of research. Moreover, a

constant quality assurance and optimization process in regard to hyperthermia wave applicators has been established together with the technical faculty of the University Erlangen-Nürnberg.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. O. Dahl, Haukeland University Hospital, Bergen, Norwegen

Prof. Dr. J. van der Zee, Erasmus MC-Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, Niederlande

Prof. Dr. E. Jones, M.D. Ph.D., Duke University, Durham, NC, USA

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 133.002 € 2005: 144.975 € 2006: 365.065 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 274.113 € 2005: 390.133 € 2006: 196.320 €

Berufungen / Appointments

Priv.-Doz. Dr. med. C. Rödel: W3-Professur an der Universität Frankfurt/Main (2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. T. Brunner: Klinische und präklinische Untersuchungen zur Steigerung der Effizienz der Radiotherapie beim duktalen Adenokarzinom des Pankreas (14.12.2005)

Dissertationen / Doctorate theses

Arampatzis, Stefan: Radiotherapie des medialen Lymphabflusses beim Brustbrebs.

Baierlein, Sammy: Kombinierter Effekt von Tumor Nekrose Faktor alpha und ionisierender Strahlung auf die Induktion von Apoptose in 5637 Harnblasenkarzinomzellen.

Dietel, Katrin E.: Tumorinfiltrierende T-Lymphozyten und ihre prognostische Bedeutung beim Plattenepithelkarzinom des Oropharynx.

Fuchs, Sabine: Langzeitergebnisse der Radio- und Radiochemotherapie des Nasopharynxkarzinoms.

Haas, Joachim: Spontane und strahleninduzierte Apoptose in kolorektalen Karzinomzellen mit unterschiedlicher Strahlensensibilität: Der Apoptoseinhibitor Survivin als Resistenzfaktor.

Hahn, Barbara: Phase II-Studie zur Radiochemotherapie des Meningeoms mit Hydroxy-Harnstoff.

Hoffmann, Jörg: Prädiktive Relevanz des Apoptoseinhibitors Survivin für das Therapie- ansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms.

Jeddi, Mansureh: Langzeitresultate der Radiochemotherapie des Analkanal- und perianalen Hautkarzinoms.

Kaminski, Britta: Zusammenhang von Apoptose und DNA-Doppelstrangbrüchen in Patienten mit multiplen Tumoren.

Keller, Ulrike: Validierung und erste klinische Anwendung der 3-Farb-FISH Untersuchung.

Kley, Nicole: Transforming Growth Factor-beta 1 vermindert die Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen nach niedrig dosierter Bestrahlung.

Lahmer, Godehard: Tumorinfiltrierende T-Lymphozyten und ihre Bedeutung für das Ansprechen der Radiochemotherapie beim Analkarzinom.

Reinhold, Christian: Die Radiotherapie der Temporallappen-Epilepsie.

Schaller, Ulrich: Die Induktion von Transforming Growth factor beta 1 verläuft parallel zu einer biphasischen Kinetik der Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen nach niedrig dosierter Strahlentherapie.

Schilling, Silke: Strukturelle Aberrationen der Chromosomen 1, 2 und 4 bei Patienten mit erhöhter Strahlensensibilität.

Steinkirchner, Susanne: Gemcitabine-induzierte Á-H2AX Foci 24h nach Behandlung in Fibroblasten und Pankreastumorzellinien.

Wistop, Anja: Individuelle Radiosensibilität korreliert nicht mit strahleninduzierter Apoptose in lymphoblastoiden Zelllinien oder CD3+ Lymphozyten.

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. H. Baust

Dr. med. T. Brunner

Dr. med. A. Fahrig

Dr. med. O. Ott

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

Prof. Dr. R. Sauer
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik (DEGRO, Vorstandsamitglied)
Bayerische Röntgengesellschaft (Ehrenmitglied 2004)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (Vorstandsmitglied bis 2006)
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
Radiological Society of North America (Honory Member)
Ungarische Gesellschaft für Radiologie und Onkologie (Ehrenmitglied 1999)
Ungarische Krebsgesellschaft (Ehrenmitglied 2001)
Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Verantwortlicher Schriftleiter, Strahlentherapie und Onkologie
Mitherausgeber, Aktuelle Onkologie
Mitherausgeber, Senologie
Mitherausgeber, InFo Onkologie
Spartenherausgeber, TumorDiagnostik & Therapie
Editorial Board, European Journal of Cancer
Editorial Board, American Journal of Clinical Oncology
Wissenschaftlicher Beirat, HNO
Wissenschaftlicher Beirat, Medizinische Klinik
Editorial Board, Best practice onkologie

Prof. Dr. G. Grabenbauer
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Prof. Dr. R. Müller
American Association of Physicists in Medicine (AAPM)

Prof. Dr. V. Strnad
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. R. Sauer: Ehrenmitglied der Bayerischen Röntgengesellschaft 2004
Prof. Dr. R. Sauer: Deutscher Krebspreis 2004
Prof. Dr. R. Sauer: Johann-Georg-Zimmermann-Medaille 2005/2006
PD Dr. C. und PD Dr. F. Rödel: Hermann-Holthusen-Preis der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (2004)
Prof. Dr. V. Strnad: Best oral presentation, 26th Annual Meeting of American Brachytherapy Society (2005)
Dr. O. Ott: Für die deutsch-österreichische Studiengruppe „Teilbrustbestrahlung". Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Senologie (2006)
Hans-Langendorf-Preis für Strahlenbiologie, 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie in Erfurt 2004. B. Kaminski, L. Distel, U. Keller, G. G. Grabenbauer, R. Sauer. Genetische Instabilität in Patienten mit multiplen Tumoren und deren mögliche Ursache
Hans-Langendorf-Preis für Strahlenbiologie, 11. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie in Karlsruhe 2005. T. Brunner, A. Ernst-Stecken, G. Niedobietek, R. Janka, U. Lamprecht, G. Grabenbauer, L. Distel, R. Sauer. Molekulare Verifikation stereotaktischer Radiotherapie bei Ratten unter Verwendung von pS1981ATM Immunofluoreszenz.
Promotionspreis der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 2006. A. Wistop, L. Distel, R. Sieber, E. Müller, G.G. Grabenbauer, R. Sauer. Individuelle Radiosensibilität korreliert nicht mit strahleninduzierter Apoptose in lymphoblastoiden Zelllinien oder $CD3^+$- Lymphozyten.

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

29. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung mit ESO-D Kurs: „Weichteil- und Knochensarkome und aktuelle Grundlagen aus Strahlenphysik und Strahlenbiologie" (2.-3.4.2004)

30. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung mit ESO-D Kurs: „Maligne Hirntumoren" (17.-18.9.2004)

10. Interdisziplinäres Symposium „Interdisziplinäre Onkologie – Rothenburg 2005", Rothenburg o.d.T. (7.-9.4.2005)

31. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung mit ESO-D Kurs: „Brachytherapie mit Teaching-Kurs: Brachytherapie des Mammakarzinoms" (22.9.-24.9.2005)

32. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung mit ESO-D Kurs: „Prostatakarzinom, Zervix- und Endometriumkarzinom, Techniken der externen Radiotherapie und der interstitiellen Brachytherapie" (10.-11.3.2006)

11. Interdisziplinäres Symposium „Interdisziplinäre Onkologie – Rothenburg 2006", Rothenburg o. d. T. (21.-23.9.2006)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Fortbildungen dienstags (16:15-17:25 Uhr) und Freitags (15:30-17:00 Uhr), ganzjährig für die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Klinik sowie alle radioonkologischen Kollegen in der Region.

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Microselectron-PDR Afterloading-Gerät

System für die Oberflächen- und interstitielle Hyperthermie

Novalis-Body-System ExacTrac: Ergänzungsbeschaffung zum Novalis Shaped Beam Surgery System

Kinder- und Jugendklinik

Department of Paediatrics

Loschgestr. 15, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33118
Fax: ++49 (0)9131 / 85-33113
http://www.kinderklinik.imed.uni-erlangen.de
E-Mail: wolfgang.rascher@kinder.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dötsch, Jörg Prof. Dr. med.
E-Mail: joerg.doetsch@kinder.imed.uni-erlangen.de
Hartner, Andrea PD Dr. rer. nat.
E-Mail: andrea.hartner@rzmail.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Rascher, Wolfgang *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. Dr. h. c.	wolfgang.rascher@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33112
Dötsch, Jörg	Prof. Dr. med.	joerg.doetsch@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33117
Beck, Jörn-Dirk	Prof. Dr. med. *bis 09/2006*	joern.beck@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33781
Dörr, Helmut G. *Pfizer-Stiftungsprofessur*	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
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
Hartner, Andrea	PD Dr. rer. nat.	andrea.hartner@rzmail.uni-erlangen.de	-33978
Kandler, Michael	PD Dr. med. *bis 03/2006*	michael.kandler@kinder.imed.uni-erlangen.de	- 32020
Knerr, Ina	PD Dr. med.	ina.knerr@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33712
Koch, Andreas	PD Dr. med.	andreas.koch@kinder.imed.uni-erlangen.de	-36078
Köhler, Henrik	PD. Dr. med.	henrik.koehler@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33737
Langer, Thorsten	PD Dr. med.	thorsten.langer@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33783
Meißner, Udo	PD Dr. med. *bis 06/2006*	udo.meissner@kinder.imed.uni-erlangen.de	-36873
Schneider, Holm	PD Dr. med.	hschneid@molmed.uni-erlangen.de	-29101
Schroth, Michael	PD Dr. med.	michael.schroth@kinder.imed.uni-erlangen.de	-32020
Stachel, Klaus-Daniel	PD Dr. med.	daniel.stachel@kinder.imed.uni-erlangen.de	-32062
Struwe, Ellen	PD Dr. med.	ellen.struwe@kinder.imed.uni-erlangen.de	-33978
Trollmann, Regina	PD Dr. med.	regina.trollmann@kinder.imed.uni-erlangen.de	

Forschungsschwerpunkte

- Pädiatrische Onkologie
- Neonatologie / IUGR
- Herz-Kreislauf / Niere-Stoffwechsel-Endokrinologie / Gastroenterologie
- Medizintechnik: Strahlenfreie Bildgebung / Silberkatheter
- Klinische Pharmakologie / Klinische Studien / Infektiologie

Research Focus

- Pediatric Oncology
- Neonatology / IUGR
- Heart-Circulation / Kidney-Metabolic diseases-Endocrinology / Gastroenterology
- Medical technique: Radiation-free imaging / Silver Catheters
- Clinical Pharmacology / Clinical Studies / Infectiology

1. Pädiatrische Onkologie

Molekulare Leukämiediagnostik

Chromosomale Aberrationen sind ein charakteristisches Merkmal maligner Zellen und können zum hochsensitiven Nachweis von Leukämiezellen benutzt werden. Die Bruchpunktdiagnostik auf DNA-Ebene wurde als Routinemethode entwickelt und wird zur Bestimmung der residualen Leukämiezellzahl (MRD-Diagnostik) bei multizentrischen Therapiestudien der GPOH für die häufigsten Leukämie-assoziierten chromosomalen Translokationen [z.B. t(4;11), t(9;11), t(8;21) und t(12;21)] des Kindesalters evaluiert (Dr. M. Metzler, PD Dr. Th. Langer, Prof. Dr. R. Repp). Mit dem Lehrstuhl für Genetik (Prof. Dr. G. Fey) besteht eine enge Zusammenarbeit.

Langzeitfolgen nach Behandlung maligner Erkrankungen

Im Auftrag der Fachgesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) wurde eine Arbeitsgemeinschaft (Prof. Dr. J.D. Beck, Prof. Dr. H.G. Dörr, PD Dr. Th. Langer, Dr. Paulides) gegründet, die Folgeerkrankungen (Spätfolgen) in der Nachsorge analysiert. Das Ziel dieses „Late Effects Surveillance System" (LESS) ist das Erkennen, Behandeln und Vermeiden von Spätfolgen. 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. B. Plattig, Kooperation mit Frau Dr. Calaminus, Düsseldorf). Die Rolle der Pharmakogenetik bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie im Kindesalter, behandelt gemäß den ALL-BFM und CoALL Therapiestudien, wird in Zusammenarbeit mit Dr. Th. Rau, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität Hamburg, untersucht.

Zelltherapie

In der Arbeitsgruppe Zelltherapie (Prof. Dr. W. Holter, Dr. M. Lehner, PD Dr. D. Stachel, Dr. Marco Bailo) wird ein serumfreies Kultursystem zur Differenzierung von dendritischen Zellen (DCs) entwickelt, das für die invitro Expansion von Tumor- und Virusspezifischen zytotoxischen T-Zellen (CTLs) verwendet wird. Weiterhin wurde systematisch die Differenzierung humaner DCs in Antwort auf Toll-like-Rezeptor (TLR) Stimulation untersucht. Am Institut für Virologie (PD Dr. Armin Ensser, Prof. Dr. B. Fleckenstein) haben wir die Immortalisierung humaner CTLs mittels Herpes Virus Saimiri (HVS) optimiert und die Transformationseffizienz bestimmt. Die transformierten CTLs wurden phänotypisch (u.a. Vß Muster, Memory Marker) und funktionell (Zytotoxizitätsassays, EliSpot, ELISA) charakterisiert. Weiterhin wurde die Differenzierung humaner virusspezifischer CTLs untersucht. Diese Arbeiten dienen der Entwicklung adoptiver Therapieverfahren.

1. 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. Break point diagnosis on DNA level was developed to be used as a routine method. 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, PD Dr. Th. Langer, Prof. Dr. R. Repp). There is a close cooperation with Prof. Dr. G. Fey (Department of Genetics, University Erlangen-Nuremberg).

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, Prof. Dr. H.G. Dörr, PD Dr. Th. Langer, Dr. M. Paulides) was established with the aim to detect, treat and prevent long term effects. 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). The role of pharmacogenetic aspects of high dose methotrexate therapy in children is studied in collaboration with Dr. Th. Rau, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hamburg.

Cell therapy

The Laboratory of Cellular Therapy (Prof. Dr. W. Holter, Dr. M. Lehner, PD Dr. D. Stachel, Dr. Marco Bailo) has developed a serumfree culture system to generate monocyte-derived dendritic cells (DCs) for the in vitro expansion of tumor- and virus-specific cytotoxic T-cells (CTLs). The differentiation of human DCs was systematically studied in response to toll-like-receptor (TLR) stimulation. Together with the Institute of Virology (PD Dr. A. Ensser, Prof. Dr. B. Fleckenstein) we have optimized the immortalisation of human CTLs by Herpes Virus Saimiri (HVS). Transformed CTLs were characterized phenotypically and functionally. These studies aim to further develop adoptive immunotherapies.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Jadwiga Chroboczek, Grenoble, Frankreich

Prof. Dr. Mel F. Greaves, London, England

Dr. O. Majdic, Wien, Österreich

Prof. Dr. Mats Ohlin, Lund, Schweden

Prof. Dr. Renate Panzer-Grümayer, Wien, Östereich

Dr. Ornella Parolini, Brescia, Italien

Prof. Dr. Rob Pieters, Rotterdam, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Langer T, Stöhr W, Bielack S, Paulussen M, Treuner J, Beck JD (2004) Late effects surveillance system for sarcoma patients. Pediatr Blood Cancer 42: 373-379

Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A (2004) High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. Genes Chromosomes Cancer 39: 167-169

Metzler M, Niemeyer C, Meerpohl J, Ludwig WD, Reinhardt D, Viehmann S, Borkhardt A, Stanulla M, Schrappe M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Beck JD, Rascher W, Repp R, Langer T (2004) Emergence of translocation (9;11) positive leukemia during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 41: 291-296

Metzler M, Brehm U, Langer T, Viehmann S, Borkhardt A, Stanulla M, Schrappe M, Harbott J, Beck JD, Rascher W, Repp R (2004) Asymmetric multiplex-polymerase chain reaction – a high throughput method for detection and sequencing genomic fusion sites in (4;11). Brit J Haematol 124: 47-54

Felzmann T, Hüttner K, Breuer S, Wimmer D, Ressmann G, Wagner D, Paul P, Lehner M, Heitger A, Holter W (2005) Semi-mature IL-12 secreting dendritic cells present exogenous antigen to trigger cytolytic immunity. Cancer Immunol Immunother 54: 769-80

Langer T, Stöhr W, Paulides M, Kremers A, Göbel U, Beck JD (2005) Prospective multicentre registration of major late sequelae in sarcoma patients using the Late Effects Surveillance System (LESS). Klin Padiatr 217: 176-181

Lehner M, Morhart P, Stilper A, Holter W (2005) Functional characterization of monocyte-derived dendritic cells generated under serumfree culture conditions. Immunology Letters 99: 209-16

Stachel D, Leipold A, Kuhlen M, Gravou-Apostolatou C, Hirv K, Bader P, Niemeyer C, Beck J, Holter W (2005) Simultaneous control of fulminant relapse of Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) and GvHD III early after unrelated donor BMT with 6-mercaptopurine (6-MP). J Pediatr Hematol Oncol 27: 672-4

Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, Beck JD (2005) Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: A report from the Late effects Surveillance System. Cancer Invest 23: 201-207

Metzler M, Luedecke DK, Saeger W, Grueters A, Haberl H, Kiess W, Repp R, Rascher W, Doetsch J (2006) Low prevalence of Gs alpha mutations in somatotroph adenomas of children and adolescents. Cancer Genet Cytogenet 166:146-151

Metzler M, Forster A, Pannell R, Arends MJ, Daser A, Lobato MN, Rabbitts TH (2006) A conditional model of MLL-AF4 B-cell tumourigenesis using invertor technology. Oncogene 25: 3093-3103

Metzler M, Mann G, Monschein U, Lodzinski M, Gall C, Flohr T, Viehmann S, Langer T, Schrappe M, Gadner H, Haas OA, Panzer-Grumayer ER (2006) Minimal residual disease analysis in children with (12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia: comparison of Ig/TCR rearrangements and the genomic fusion gene. Haematologica 91: 683-686

Paulides M, Stohr W, Bielack S, Jurgens H, Koscielniak E, Klingebiel T, Zimmermann R, Stachel D, Langer T, Beck JD (2006) Prospective evaluation of hepatitis B, C and HIV infections as possible sequelae of antineoplastic treatment in paediatric sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. Oncol Rep 15: 687-691

Paulides M, Kremers A, Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Beck JD, Langer T (2006) Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: A report of the Late Effects Surveillance System (LESS). Pediatr Blood Cancer 46: 489-495

Rau T, Erney B, Göres R, Eschenhagen T, Beck J, Langer T (2006) Association of an ABCC2 polymorphism with increased methotrexate plasma concentrations in pediatric patients with ALL. Clin Pharmacol Ther 80: 468-476

Stohr W, Paulides M, Brecht I, Kremers A, Treuner J, Langer T, Beck JD (2006) Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS). J Cancer Res Clin Oncol 132: 35-40

Volkl TM, Langer T, Aigner T, Grees H, Beck JD, Rauch AM, Dorr HG (2006) Klinefelder syndrome and mediastinal germ cell tumors. Am J Med Genet A 140: 471-481

2. Neonatologie / IUGR

Beatmungstraumatische pulmonale Entzündungsreaktion / B-Streptokokkensepsis

Übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung neuer Therapiestrategien zur Reduktion des Beatmungstraumas bei Frühgeborenen (PD Dr. M. Kandler, Dr. M. Chada, PD Dr. E. Struwe, Dr. S. Nögel, Prof. Dr. J. Dötsch, Prof. Dr. W. Rascher). Im neonatalen Schweine-Modell eines respiratory distress Syndroms durch Surfactantmangel führte die intrapulmonale und intravenöse Anwendung von Kineret, einem IL-1b-Rezeptor-Antagonisten zu einer deutlich verminderten Entzündungsreaktion in der Lunge, die als wesentlicher Faktor in der Entstehung einer bronchopulmonalen Dysplasie gesehen wird. Weitere Untersuchungen wurden an einem Modell der B-Streptokokkensepsis vorgenommen. Die Applikation von B-Streptokokken im Tiermodell führt zu einem raschen Kreislaufversagen.

Plazentadysfunktion / Plazentahypoxie

Die Arbeitsgruppe untersucht zum einen die Auswirkungen akuter und chronischer Hypoxie auf das endokrine plazentare Milieu und die Vorhersagemöglichkeit endokrin-metabolischer Langzeitfolgen (Prof. Dr. J. Dötsch, PD Dr. I. Knerr, Dr. C. Plank, PD Dr. U. Meißner, PD Dr. E. Struwe, PD 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. Ausserdem wurden molekulare Mechanismen der humanen Plazentaentwicklung und ihre Störbarkeit durch Substratmangel, erhöhte Glukosekonzentrationen oder andere Metabolite bzw. toxische Stimuli untersucht. Im Zentrum der Studien standen hierbei das plazentare Fusionsprotein Syncytin und sein Rezeptor (PD 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 (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. Ch. Plank, PD Dr. U. Meißner, PD Dr. A. Hartner). Zum einen wird die Frage untersucht, in wie fern beim Menschen die intrauterine Wachstumsrestriktion Folgeerkrankung für Herz-Kreislauf, Niere und endokrine Funktion nach sich zieht. Die Untersuchungen sind vor allem um eine multizentrische Studie, die in Zusammenarbeit zwischen Geburtshelfern und Pädiatern erfolgt gruppiert. Beteiligt sind PD Dr. E. Struwe, Dr. H. Blessing, Dr. A. Stuppy. Der zweite Bereich beschäftigt sich vor allem tierexperimentell mit den Mechanismen der fetalen Programmierung und Interventionsmöglichkeiten in diesen Bereichen (Dr. Ch. Plank, Dr. K. Benz, Dr. K. Nüsken, Dr. S. Nögel, Dr. I. Östreicher).

Perinatale hypoxisch-ischämische Gehirnschädigung

Die Arbeitsgruppe Neuropädiatrie (PD Dr. R. Trollmann; Dipl.-Biol. C. Schneider, Dr. E. Nüsken; Prof. Dr. D. Wenzel) beschäftigt sich mit der Früherkennung und Protektion von perinatalen ZNS-Läsionen durch akute und chronische Hypoxie. Hypoxie-induzierbare Transkriptionsfaktoren und vasoaktive Faktoren, die in der frühen Hypoxieadaptation entscheidend sind, wurden als plazentare Indikatoren einer schwerwiegenden perinatalen ZNS-Hypoxie beim Neugeborenen charakterisiert. In Kooperation mit dem Veterinärphysiologischen Institut der Universität Zürich hat die Arbeitsgruppe ein Tiermodell zur perinatalen Hypoxie bei der Maus etabliert. Das Modell dient zur Analyse molekularer Effekte von Hypoxie auf das unreife Ge-

hirn sowie zur Überprüfung neuer, potentieller neuroprotektiver Therapieansätze (z.B. Erythropoietin, Levetirazetam).

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 Therapiekonzept in zwei sich ergänzenden Projekten (Prof. Dr. H. Schneider): 1. Evaluierung pränataler Gentherapiestrategien für die Behandlung der Epidermolysis bullosa und 2. Induktion spezifischer Immuntoleranz durch Antigenexposition *in utero*.

2. Neonatology / IUGR

Ventilation-induced pulmonary inflammation / group b streptococcal sepsis
Aim of the group is to develop new therapeutic strategies to reduce ventilation-induced lung injury in preterm neonates (PD Dr. M. Kandler, Dr. M. Chada, PD Dr. E. Struwe, Dr. S. Nögel, Prof. Dr. J. Dötsch, Prof. Dr. W. Rascher). In our neonatal surfactant-depleted piglet model of a respiratory distress syndrome intrapulmonary and intravenous application of Kineret, a IL-1b receptor antagonist diminished pulmonary inflammation, which is considered as one of the essential factors in the development of bronchopulmonary dyplasia. Further studies were performed in a model of group b streptococcal sepsis. Group b streptococci application leads to systemic hypotension and rapid cardiovascular failure.

Placental dysfunction / placental hypoxia
In this group both the effect of acute and chronic hypoxia on the endocrine system of the placenta as well as the possibility of a prediction of endocrine and metabolic long-term consequences are studied (Prof. Dr. J. Dötsch, PD Dr. I. Knerr, Dr. C. Plank, PD Dr. U. Meißner, PD Dr. E. Struwe, PD Dr. R. Trollmann). Besides the pathophysiological mechanisms induced by hypoxia, current investigations are focused on the prognostic value of these mechanisms with regard to development of hypoxic-ischemic encephalopathy, and on the so called 'fetal programming' which plays a major role in development of the metabolic syndrome. Molecular mechanisms of human placental development and their disturbance by substrate deficiency, elevated glucose concentrations, toxic stimuli, or other metabolites have been studied. The placental fusion protein syncytin and its receptor was focus of basic science studies (PD Dr. I. Knerr, C. Weigel).

Endocrine regulation of body composition and blood pressure (metabolic syndrome) following intrauterine growth retardation
Studies in this field are designed to elucidate mechanisms of the metabolic consequences of intrauterine growth retardation and to evaluate possible new therapeutic stategies (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. Ch. Plank, PD Dr. U. Meißner, PD Dr. A. Hartner). The issue of to what extent intrauterine growth retardation in humans leads to cardiovascular, renal and endocrine sequelae will be clarified. These investigations are in concert with a multicentric study in collaboration with obstetrics and pediatrics. Investigators involved are PD Dr. E. Struwe, Dr. H. Blessing, Dr. A. Stuppy. Another focus are animal experiments on the mechanisms of fetal programming and interventional options of reprogramming (Dr. Ch. Plank, Dr. K. Benz, Dr. K. Nüsken, Dr. S. Nögel, Dr. I. Östreicher).

Perinatal hypoxic-ischemic brain injury
The main purpose of the research program of the Neuropediatric study group (PD Dr. R. Trollmann, C. Schneider, Dr. E. Nüsken, Prof. Dr. D. Wenzel) is to gain insight into early identification and protection of perinatal brain injury acquired by acute and chronic hypoxia. The group tries to establish early indicators of the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns at risk. A mouse model of perinatal hypoxia was established in cooperation with the Institute of Veterinary Physiology of the University of Zurich to analyze effects of severe hypoxia on mouse brain at distinct developmental stages. Specific aims are to characterize molecular effects of hypoxia on the developing brain and to investigate the neuroprotective potential of pharmacological options (e.g. erythropoietin, levetiracetam).

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 therapeutic concept is being investigated in two complementary projects (Prof. Dr. H. Schneider): 1. Evaluation of prenatal approaches to gene therapy of epidermolysis bullosa and 2. Induction of specific immune tolerance by intrauterine exposure to the antigen.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. B. Lachmann, Departrnent Rotterdam, Niederlande

Prof. Dr. C. Coutelle, London, England

Dr. G. Meneguzzi, Nizza, Frankreich

Dr. A. M. Douar, Evry, Frankreich

Prof. Dr. R. Simmons, Philadelphia, USA

Prof. E. Beinder, Zürich, Schweiz

Prof. Dr. Gassmann, Zürich, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Von der Hardt K, Kandler MA, Brenn G, Scheuerer K, Schoof E, Dotsch J, Rascher W (2004) Comparison of aerosol therapy with different perfluorocarbons in surfactant-depleted animals. Crit Care Med 32: 1200-6

Von der Hardt K, Kandler MA, Chada M, Cubra A, Schoof E, Amann K, Rascher W, Dotsch J (2004) Brief adrenomedullin inhalation leads to sustained reduction of pulmonary artery pressure. Eur Respir J 24: 615-23

Von der Hardt K, Kandler, MA, Fink L, Schoof E, Dotsch J, Brandenstein O, Bohle RM, Rascher W (2004) High frequency oscillatory ventilation suppresses inflammatory response in lung tissue and microdissected alveolar macrophages in surfactant depleted piglets. Pediatr Res 55: 339-46

Knerr I, Huppertz B, Weigel C, Dötsch J, Wich C, Schild RL, Beckmann MW, Rascher W (2004) Endogenous retroviral syncytin: compilation of experimental research on syncytin and its possible role in normal and disturbed human placentogenesis. Mol Hum Reprod 10: 581-588

Muhle C, Jiang QJ, Charlesworth A, Bruckner-Tuderman L, Meneguzzi G, Schneider H (2004) Novel and recurrent mutations in the laminin-5 genes causing lethal junctional epidermolysis bullosa: molecular basis and clinical course of Herlitz disease. Hum Genet 116: 33-42

Mühle C, Khrenov AV, Saenko EL, Klinge J, Schneider H (2004) Characterization of polyclonal factor VIII-inhibitory antibodies. Hemophilia Symp 34: 142-153

Mühle C, Schulz-Drost S, Khrenov A, Saenko EL, Klinge J, Schneider H (2004) Epitope mapping of polyclonal clotting factor VIII-inhibitory antibodies using phage display. Thromb Haemost 91: 619-625

Jakob M, Muhle C, Park J, Weiss S, Waddington S, Schneider H (2005) No evidence for germ-line transmission following prenatal and early postnatal AAV-mediated gene delivery. J Gene Med 7: 630-7

Knerr I, Meißner U, Hashemolhosseini S (2005) Syncytin and GCMa: Key regulators in human placental physiology and in pre-eclampsia. Curr Women's Health Reviews 1: 161-8

Knerr I, Schubert SW, Wich C, Amann K, Aigner T, Vogler T, Jung R, Dötsch J, Rascher W, Hashemolhosseini S (2005) Stimulation of GCMa and syncytin via cAMP mediated PKA signaling in human trophoblastic cells under normoxic and hypoxic conditions. FEBS Lett 579: 3991-8

Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober E, Rascher W, Holl RW (2005) The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 48: 2501-4

Meißner U, Hänisch C, Östreicher I, Knerr I, Hofbauer K-H, Blum, WF, Allabauer I, Rascher W, Dötsch J (2005) Differential regulation of leptin synthesis in rats during short term hypoxia and short term carbon monoxide inhalation. Endocrinology 146: 215-20

Muhle C, Neuner A, Park J, Pacho F, Jiang Q, Waddington SN, Schneider H (2006) Evaluation of prenatal intra-amniotic LAMB3 gene delivery in a mouse model of Herlitz disease. Gene Ther 13:1665-76

Plank C, Hartner A, Marek I, Östreicher I, Struwe FG, Amann K, Hilgers KF, Rascher W, Dötsch J (2006) Intrauterine growth retardation aggravates the course of acute mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat. Kidney Int 70: 1974-82

Trollmann R, Bakker B, Lundberg M, Dörr HG (2006) Growth in prepubertal children with myelomeningocele (MMC) on growth hormone (GH): The KIGS experience. Pediatr Rehabil 9: 144-8

3. Herz-Kreislauf / Niere-Stoffwechsel-Endokrinologie / Gastroenterologie

Angeborene Herzfehler

In der Arbeitsgruppe (Prof. Dr. H. Singer, Priv.-Doz. Dr. A. Koch) werden in zwei Projektschwerpunkten zum einen 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.

Nephrologie

Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Erforschung der Progression renaler Erkrankungen und renoprotektive Mechanismen. Zum einen wird die Regulation der mesangialen Proliferation bei der chronischen IgA Nephritis untersucht, einer im Kindesalter häufigen chronischen Krankheit mit beträchtlicher Morbidität (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. Ch. Plank, Prof. Dr. W. Rascher). Darüberhinaus wird die Bedeutung von Zell-Matrix-Interaktionen für Entstehung und Progression von Nierenerkrankungen untersucht (PD Dr. A. Hartner). Eine pathologische Matrixvermehrung ist bei vielen Nierenerkrankungen zu finden. Schreitet sie fort, kann sie zu Einschränkungen der Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit führen. Ein weiterer Fokus sind genetisch bedingte Fehlbildungssyndrome der Niere. Ziel der Gruppe (Dr. B. Utsch, S. Karle) ist es, Mutationen zu finden, die an der Entstehung von Dent's Disease, Epispadien und Nephronophthise/Joubert Syndrom beteiligt sind.

Leptinresistenz

Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 stellen gesundheitspolitische Probleme mit zunehmender Relevanz dar. Pathophysiologisch zugrunde liegen unter anderem Leptin- und Insulinrezeptorresistenz und gestörte Insulinsekretion. Wenig untersucht ist die Rolle von postnataler und intrauteriner Hypoxie für diese Mechanismen. Zentrale Hypothese des Projektes der Arbeitsgruppe (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. D. Klaffenbach) ist, dass intrauterine und postnatale Hypoxie an der Entstehung von Leptin- und Insulinrezeptorresistenz und der Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz beteiligt sind. Langfristiges Ziel dieses Projektes ist es, durch eine bessere Kenntnis der Rolle von Hypoxie bei Leptinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 präventive Strategien zur Vermeidung von Erkrankungen wie Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen entwickeln zu können.

Stoffwechselstörungen

Die Gruppe von PD Dr. I. Knerr beschäftigt sich mit den Gebieten Neugeborenen-Screening und Follow-up, sowie benignen Phänotypen metabolischer Erkrankungen (C. Weigel, im Rahmen eines bundesweiten Netzwerkes, des BMBF-geförderten METABNET), außerdem mit Fettsäurenoxidationsstörungen, Aminoacidopathien, Organoacidopathien und mitochondrialen Stoffwechselstörungen. Zudem erfolgten biochemische und molekulargenetische Untersuchungen zum Glutamat-Stoffwechsel in Kooperation mit Prof. Gibson, Pittsburgh, USA. Die Arbeitsgruppe führte im Rahmen eines vom StMGEV geförderten Projektes Arbeiten zur Prävalenz und Komorbidität kindlicher Adipositas durch.

Klinische Chemie

Die Schwerpunkte der Arbeitsgruppe von Dr. M. Rauh liegen auf der Entwicklung und Evaluierung neuer laborchemischer Methoden mittels Tandem-Massenspektrometrie. Die Tandemmassenspektrometrie ist eine vielversprechende Technik für die spezifische, schnelle und einfache Bestimmung von Metaboliten und Analyten im Bereich der Steroid-analytik, des therapeutischen Drugmonitorings und des selektiven Stoffwechselscreenings. Ein weiterer Fokus liegt auf der Entwicklung von Applikationen für die Peptidanalytik. Darüberhinaus befasst sich die Arbeitsgruppe mit den diagnostischen Möglichkeiten der Speichelanalyse.

Endokrinologie

Die Arbeitsgruppe (Prof. Dr. H. G. Dörr) befasst sich mit den Folgen von Hirntumorerkrankungen auf das Wachstum und das

Endokrinium. Im Rahmen der pharmako-epidemiologischen Verlaufsuntersuchung (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 Dokumentation und Evaluation der pränatalen Therapie bei Adrenogenitalem Syndrom und 21-Hydroxylase-Defekt in Deutschland.

Gastroenterologie
Die Forschungsprojekte der Gruppe (PD Dr. H. Köhler, Dr. H.-G. Topf, Dr. M. Gröschl) beschäftigen sich mit der Interaktion von Bakterien, intestinalen Epithelzellen und neutrophilen Granulozyten. Im Vordergrund steht die Erforschung antiinfektiöser und antiinflammatorischer Prozesse auf zellulärer Ebene. Schwerpunkte sind: 1) Entwicklung und Evaluation v.a. von Speichel- und Stuhlanalytik. 2) Expression und Sezernierung von Peptiden durch Speicheldrüsen und gastrointestinale Epithelien und ihre Bedeutung auf Proliferation und Immunabwehr im Lumen des Gastrointestinaltraktes z. B. bei NEC und Morbus Crohn. 3) Interventionelle therapeutische endoskopische Verfahren bei Kindern- und Jugendlichen sowie der oesophagealen Funktionsdiagnostik mittels Impedanzmessung.

3. Heart-Circulation / Kidney-Metabolic diseases-Endocrinology / Gastroenterology

Pediatric Cardiology
In different projects the regulation of the B- type natriuretic peptide (BNP) in patients with congenital heart disease or acquired cardiac diseases are investigated (Prof. Dr. H. Singer, Priv.-Doz. Dr. A. Koch). In addition, correlations between genotype and cardiac phenotype are studied in children with Noonan syndrome (cooperation with Institute of Human Genetics, University of Erlangen) and in children with conotruncal heart disease (cooperation with Institute of Human Genetics, University of Erlangen and Department of Pediatric Cardiology, University of Tübingen), especially in patients with Tetralogy of Fallot.

Nephrology
One focus of the group is investigating progression of renal disease and mechanisms of renoprotection. On the one hand, the regulation of mesangial proliferation is studied in chronic IgA nephritis, a common chronic disease in childhood of considerable morbidity (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. Ch. Plank, Prof. Dr. W. Rascher). On the other hand, the contribution of cell-matrix interactions for development and progression of renal disease is investigated (PD Dr. A. Hartner). A pathologic matrix expansion is hallmark of many renal diseases. Persisting matrix expansion can lead to reduction of renal function or even culminate in end stage renal disease requiring dialysis. Another focus of interest are congenic malformations of the kidney. Aim of the group (Dr. B. Utsch, S. Karle) is to identify mutations, which give rise to Dent's Disease, Epispadia and nephronophtisis/Joubert Syndrom.

Leptinresistence
Adipositas and Diabetes mellitus type 2 represent health political problems of increasing relevance. Their pathophysiological basis is, among others, formed by leptin- and insulinreceptor resistence and disturbed insulin secretion. Little research has been done regarding the role of postnatal and intrauterine hypoxia for these mechanisms. It is the central hypothesis of the project of the study group (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. D. Klaffenbach) that intrauterine and postnatal hypoxia are involved in the development of leptin- and insulinreceptor-resistence as well as in the development of a defective glucose tolerance. The long-term objective of this project is to be able to develop preventive strategies to avoid diseases like adipositas and its subsequent diseases by a better knowledge of the role of hypoxia in leptin-resistence and diabetes mellitus type 2.

Metabolism
PD Dr. Knerr's research is focused on newborn screening and follow-up investigations of inborn errors of metabolism including benign metabolic phenotypes (in collaboration with the national METABNET which is BMBF-funded). A primary objective is to understand mechanisms of metabolic disorders such as fatty acid oxidation defects, aminoacidopathies, organoacidopathies and mitochondrial dysfunction. Neurometabolic disorders and glutamate metabolism were studied in conjunction with Prof. Gibson, Pittsburgh, USA. The research of PD Dr. Knerr on pediatric obesity and co-morbidity was funded by the StMGEV.

Clinical chemistry
The main interest of Dr. Rauh's study group are the development and evaluation of new chemical laboratory methods using a tandem mass spectrometer, which presents a promising technology for the precise, simple and fast determination of metabolites and substances in steroid analysis, therapeutic drug monitoring and selective metabolic screening. Further projects focus on the quantification of peptides by LC/MS/MS. In addition, the study group is concerned with the diagnostic application of the analysis of saliva.

Endocrinology
The group (Prof. Dr. H. G. Dörr) is working on the effects of brain tumors on growth and the endocrine system. 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 documentation and evaluation of prenatal treatment für adrenogenital syndrome and 21 hydroxylase deficiency in Germany.

Gastroenterology
The main research interest of the group (PD Dr. H. Köhler, Dr. H.-G. Topf, Dr. M. Gröschl) are inflammatory mechanisms and innate immunity of the GI tract. Current projects are: 1) Stool and salivary analysis as innovative tools in the pediatric laboratory. 2) Role of salivary and epithelial peptides in the GI immune response and epithelial proliferation with respect to the

pathogenesis of necrotising enterocolitis (NEC) and Crohn disease. 3) Interventional endoscopy and multichannel intraluminal esophageal impedance.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Dieter Reinhardt, Montreal, Canada

Prof. Dr. Ulrich Mueller, San Diego, USA

PD Dr. Johannes Schittny, Bern, Schweiz

Prof. Dr. Friedhelm Hildebrandt, Ann Arbor, USA

Prof. Dr. Gibson, Pittsburgh, USA

Prof. Dr. Pearl, Washington, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D (2004) Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatr Nephrol 19: 794-7

Cesnjevar R, Harig F, Raber A, Strecker T, Fischlein T, Koch A, Weyand M, Pfeiffer S (2004) Late pulmonary valve replacement after the correction of Fallot's tetralogy. Thorac Cardiov Surg 52: 23-28

Gröschl M, Uhr, M, Kraus T (2004) Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. Clin Chem 50: 457-8

Hartner A, Eifert T, Haas CS, Tuysuz C, Hilgers KF, Reinhardt DP, Amann K (2004) Characterization of the renal phenotype in a mouse model of Marfan Syndrome. Virchow's Archiv 445: 382-388

Innis JW, Mortlock D, Chen Z, Ludwig M, Williams ME, Williams TM, Doyle CD, Shao Z, Glynn M, Mikulic D, Lehmann K, Mundlos S, Utsch B (2004) Polyalanine expansion in HOXA13: three new affected families and the molecular consequences in a mouse model. Hum Mol Genet 13: 2841-51

Ludwig M, Utsch B (2004) Dent disease-like phenotype and the chloride channel ClC-4 (CLCN4) gene. Am J Med Genet A 128: 434-5

Marx M, Plank C, Zimmermann B, Graupner M, Kiehntopf M, Dötsch J (2004) End-stage renal failure as manifestation of adolescent cystinosis. Eur J Pediatr 163: 260-1

Nüsken KD, Gröschl M, Rauh M, Stöhr W, Rascher W, Dötsch J (2004) Effect of renal failure and dialysis on circulating ghrelin concentration in children. Nephrol Dial Transplant 19: 2156-7

Rohrer TR, Gassmann KF, Rauch A, Pfeiffer RA, Dörr HG (2004) Growth of heterokaryotic monozygotic twins discordant for Ullrich-Turner Syndrome: during the first years of life. Am J Med Genetics 126A: 78-83

Schoof E, Stuppy A, Harig F, Carbon R, Horbach T, Stöhr W, Rascher W, Dötsch J (2004) Comparison of leptin gene expression in different adipose tissues in children and adults. Eur J Endocrinol 150: 579-84

Utsch B, Albers N, Ludwig M. Genetic and molecular aspects of hypospadias (2004) Eur J Pediatr Surg 14: 297-302

Völkl, TMK; Schwöbel K; Simm D; Beier C; Rohrer TR; Dörr HG (2004) Spontaneous growth hormone secretion and IGF1:IGFBP3 molar ratios in children born small for gestational age (SGA). Growth Hormone & IGF Research 14: 455-461

Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, Dötsch J, Reis A, Müntefering H, Neumann LM (2004) Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: An autosomal recessive syndrome. Am J Med Genet 130A: 138-45

Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Müntefering H, Fenski R, Pitz S, Schumacher V, Royer-Pokora B, Wühl E, Cochat P, Bouvier R, Kraus C, Mark K, Madlon H, Dötsch J, Rascher W, Maruniak-Chudek I, Lennert T, Neumann LM, Reis A (2004) Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. Hum Mol Genet 13: 2625-32

Dörr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch CJ, Said E, Sander S, Schwarz HP, Stahnke N, Steinkamp H, Ranke MB for the German IGLU Foloow-up Study (2005) Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. Human Reproduction 20: 1418-1421

Dötsch J, Hohenberger I, Riepe FG, Sippell WG, Dörr HG (2005) Serum cortisol and cortisone levels in newborns with congenital adrenal hyperplasia before the start of therapy. J Endocrinol Invest 28: 413-416

Gröschl M, Topf HG, Kratzsch J, Dötsch J,Rascher W, Rauh M (2005) Salivary leptin induces increased expression of growth factors in oral keratinocytes. J Mol Endocrinol 34: 353-366

Gröschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klußmann S, Dötsch J, Rascher W, Rauh M. (2005) Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role on the proliferation of oral keratinocytes. Clin Chem 54: 997-1006

Klaffenbach D, Rascher W, Röllinghoff M, Dötsch J, Schnare M, Meißner U (2005) Regulation and signal transduction of Toll-like receptors in human chorioncarcinoma cell lines. Am J Reprod Immunol 53: 77-84

Knerr I, Schirl C, Horbach T, Stuppy A, Carbon R, Rascher W, Dötsch J (2005) Maturation of the expression of adrenomedullin, endothelin-1 and nitric oxide synthases in adipose tissues from childhood to adulthood. Int J Obes Relat Metab Disord. 29: 275-80

Knerr I, Topf HG, Hablawetz B, Stohr W, Dötsch J, Rascher W, Lederer P (2005) Early factors influencing body weight and prevalence of overweight in 4610 children prior to school entry in the Erlangen district. Gesundheitswesen. 67: 183-8

Koch A, Singer H (2005) Plasma levels of B-type natriuretic peptide in children and adolescents with aortic valve stenosis. Eur Heart J 26: 1688-1689

Ludwig M, Doroszewicz J, Seyberth HW, Bökenkamp A, Balluch B, Nuutinen M, Utsch B, Waldegger S (2005) Functional evaluation of Dent's disease-causing mutations: Implications for ClC-5 channel trafficking and internalization. Hum Genet 117: 228-37

Meißner U, Hänisch C, Knerr I, Hofbauer KH, Blum WF, Allabauer I, Rascher W, Dötsch J (2005) Differential regulation of leptin synthesis in rats during short-term hypoxia and short-term carbon monoxide inhalation. Endocrinology 146: 215-220

Meißner U, Spranger R, Lehner M, Allabauer I, Rascher W, Dötsch J (2005) Hypoxia Induced Leptin Production In Human Trophoblasts Is Does Not Protect From Apoptosis Eur J Endocrinology 153: 455-461

Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, Muerb U, O'Toole JF, Helou J, Attanasio M, Utsch B, Sayer JA, Lillo C, Jimeno D, Coucke P, De Paepe A, Reinhardt R, Klages S, Tsuda M, Kawakami I, Kusakabe T, Omran H, Imm A, Tippens M, Raymond PA, Hill J, Beales P, He S, Kispert A, Margolis B, Williams DS, Swaroop A, Hildebrandt F (2005) Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. Nat Genet 37: 282-8

Plank C, Hartner A, Klanke B, Geissler B, Porst M, Amann K, Hilgers KF, Rascher W, Dötsch J (2005) Adrenomedullin reduces mesangial cell number and glomerular inflammation in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 68: 1086-1095

Porst M, Daniel C, Plank C, Schocklmann HO, Reinhardt DP, Hartner A (2005) Induction and coexpression of latent transforming growth factor beta-binding protein 1 (LTBP-1) and fibrillin-1 in experimental Glomerulonephritis. Nephron (Exp Nephrol) 102: e99-e104

Rauch A, Zink S, Zweier C, Thiel CT, Koch A, Rauch R, Lascorz J, Hüffmeier U, Weyand M, Singer H, Hofbeck M (2005) Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. J Med Genet 42: 871-876

Völkl T, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dörr HG, Singer H (2005) Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner Syndrome – the Erlangen experience. Clin Cardiol 28: 88-92

Völkl TMK, Haas S, Dörr, HG (2005) Spontaneous prolactin secretion in growth hormone deficient children. Hormone and Metabolic Research 37: 118-122

Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, Tagariello A, Zerres K, Durie PR, Beier M, Hulskamp G, Guzman C, Rehder H, Beemer FA, Hamel B, Vanlieferinghen P, Gershoni-Baruch R, Vieira MW, Dumic M, Auslender R, Gil-da-Silva-Lopes VL, Steinlicht S, Rauh M, Shalev SA, Thiel C, Ekici AB, Winterpacht A, Kwon YT, Varshavsky A, Reis A (2005) Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). Nat Genet 37: 1345-1350

Benz K, Plank C, Griebel M, Montoya C, Dötsch J, Klare B (2006) MMF introduction stabilizes and subsequent CSA reduction slightly improves kidney function in pediatric renal transplant patients – a retrospective analysis. Ped. Transplantation 10: 331-6

Benz K, Plank C, Amann K, Mucha B, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2006) Hypergonadotropic hypogonadism and renal failure due to WT1 mutation. Nephrol Dial Transplant 21: 1716-8

Dittrich K, Knerr I, Rascher W, Dötsch J (2006) Transient insulin-dependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment. Pediatric Nephrol 21: 98-61

Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W. (2006) Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? Nephrol Dial Transplant 21: 1761-3

Gröschl M, Rauh M (2006) Influence of commercial collection devices for saliva on the reliability of salivary steroids analysis. Steroids 71: 1097-1100

Gröschl M, Topf HG, Rauh M, Kurzai M, Rascher W, Köhler H (2006) Postprandial response of salivary ghrelin and leptin to carbohydrate uptake. Gut 55: 433-434

Hartner A, Porst M, Klanke B, Cordasic N, Veelken R and Hilgers KF (2006) Angiotensin II formation in the kidney contributes to nephrosclerosis in Ren-2 hypertensive rats. Nephrol Dial Transplant 21: 1778-1785

Hartner A, Schaefer L, Porst M, Cordasic N, Gabriel A, Klanke B, Reinhardt DP, Hilgers KF (2006) Role of fibrillin-1 in hypertensive and diabetic glomerular disease. Am J Physiol Renal Physiol 290: F1329-36

Knerr I, Herzog D, Rauh M, Rascher W, Horbach T (2006) Leptin and ghrelin expression in adipose tissues and serum levels in gastric banding patients. Eur J Clin Invest 36: 389-394

Koch A, Zink S, Singer H (2006) B type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. Eur Heart J 27: 861-866

Koch A, Rauh M, Zink S, Singer H (2006) Decreasing ratio of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide according to age. Acta Paediatr 95: 805-809

Plank C, Benz K, Amann K, Nüsken KD, Dittrich K, Rascher W, Sauerstein K, Stuppy A, Klare B, Dötsch J (2006) Stable graft function after reduction of calcineurin inhibitor dosage in paediatric kidney transplant patients. Nephrol Dial Transplant 21: 2930-7

Porst M, Plank C, Bieritz B, Konik E, Fees H, Dötsch J, Hilgers KF, Reinhardt DP, Hartner A (2006) Fibrillin-1 regulates mesangial cell attachment, spreading, migration and proliferation. Kidney Int 69: 450-6

Rauh M, Gröschl M, Rascher W, Dörr HG (2006) Automated, fast and sensitive quantification of 17alpha-hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. Steroids 71: 450-458

Rauh M, Stachel D, Kuhlen M, Gröschl M, Holter W, Rascher W (2006) Quantification of busulfan in saliva and plasma in haematopoietic stem cell transplantation in children : validation of liquid chromatography tandem mass spectrometry method. Clin.Pharmacokinet 45: 305-316

Sayer JA, Otto EA, O'toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C, Hennies HC, Helou J, Attanasio M, Fausett BV, Utsch B, Khanna H, Liu Y, Drummond I, Kawakami I, Kusakabe T, Tsuda M, Ma L, Lee H, Larson RG, Allen SJ, Wilkinson CJ, Nigg EA, Shou C, Lillo C, Williams DS, Hoppe B, Kemper MJ, Neuhaus T, Parisi MA, Glass IA, Petry M, Kispert A, Gloy J, Ganner A, Walz G, Zhu X, Goldman D, Nurnberg P, Swaroop A, Leroux MR, Hildebrandt F (2006) The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. Nat Genet 38: 674-81

Schroth M, Plank C, Rauh M, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2006) Pediatric renal allograft transplantation does not normalize the increased cortisol/cortisone ratios of chronic renal failure. Eur.J.Endocrinol 154: 555-561

Struwe E, Krammer K, Doetsch J, Metzler M, Dörr HG, Cesnjevar R, Rascher W, Koch A (2006) No evidence for angiotensin type 2 receptor gene polymorphism in intron 1 in patients with coarctation of the aorta in Ullrich-Turner syndrome. Pediatr Cardiol 27: 636-639

Trollmann R, Bakker B, Lundberg M, Dörr HG (2006) Growth in prepubertal children with myelo-meningocele (MMC) on growth hormone (GH): the KIGS experience. Pediatric Rehabilitation 9: 144-148

Utsch B, Sayer JA, Attanasio M, Pereira R, Eccles M, Otto EA, Hildebrandt F (2006) Identification of the First AHI1 Gene Mutations in Families with Joubert Syndrome and Nephronophthisis. Ped Nephrol 21: 1040-4

Utsch B, DiFeo A, Kujat A, Karle S, Schuster V, Lenk H, Jacobs U, Müller M, Dötsch J, Rascher W, Reutter H, Martignetti JA, Ludwig M, Tröbs RB (2006) Bladder Exstrophy and Epstein Type Congenital Macrothrombocytopenia – Evidence for a Common Cause? Am J Med Genet A 140: 2251-53

Utsch B, Bokenkamp A, Benz MR, Besbas N, Dotsch J, Franke I, Frund S, Gok F, Hoppe B, Karle S, Kuwertz-Broking E, Laube G, Neb M, Nuutinen M, Ozaltin F, Rascher W, Ring T, Tasic V, van Wijk JA, Ludwig M (2006) Novel OCRL1 mutations in patients with the phenotype of Dent disease. Am J Kidney Dis 48: 942,e1-14

Völkl TMK; Simm D; Beier C; Dörr HG (2006) Obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 117: e98-105

Völkl TMK; Langer T; Aigner T; Greeß H; Beck JD; Rauch AM; Dörr HG (2006) Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. American Journal of Medical Genetics, 140 : 471-481

Völkl TMK; Haas B; Beier C; Simm D; Dörr HG (2006) Catch-down growth during infancy of children born small (SGA) or appropriate (AGA) for gestational age with short statured parents. Journal of Pediatrics 148 : 747-752

Völkl TMK; Simm D; Dötsch J; Rascher W; Dörr HG (2006) Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91: 4888-4956

Zimmermann B, Plank C, Konrad M, Stöhr W, Gravou-Apostolatou C, Rascher W, Dötsch J (2006) Efficacy of hydrochlorothiazide in hypercalciuria due to claudin-16 mutation. Nephrol Dial Transplant 21: 2127-32

4. Medizintechnik: Strahlenfreie Bildgebung / Silberkatheter

Schnelle Magnetresonanztomographie-Verfahren

Ziel des Vorhabens ist die Entwichlung und Erprobung schneller kernspintomographischer Untersuchungstechniken, um damit die Anwendung ionisierender Strahlung im diagnostischen Bereich bei Kindern zu reduzieren und Untersuchungstechniken zu optimieren (Prof. Dr. Th. Rupprecht, Dr. M. Zapke geb. Wagner). Ausserdem wurde eine Methodik zur qualitativen und quantitativen Darstellung der regionalen Lungenventilation im Niederfeld entwickelt und die Methode anschließend für herkömmliche Hochfeldscanner weiterentwickelt (Prof. Dr. Th. Rupprecht, Dr. M. Zapke geb. Wagner, Dr. H.-G. Topf).

Entwicklungsprojekt antimikrobielle Kunststoffe und Oberflächen

In den letzten Jahren wurde eine patentrechtlich geschützte Technologie entwickelt, die es gestattet, Kunststoffe antimikrobiell auszustatten. Die Technologie beruht auf der Imprägnierung der Kunststoffe (Polyurethan, Silikon) mit Billiarden von Nanopartikeln von Silber. Weitere Verbesserungen dieser Technologie führten zur Entwicklung eines Kunststoffes mit aktiviertem Nanosilber, das am Träger fest fixiert ist bzw. mit Legierungen mit verschiedenen anderen Schwermetallen. Diese antimikrobiell ausgestatteten Kunststoffe sind CE zertifiziert und werden in zentralen Venenkathetern, in Transurethralkathetern, Ureterstents und in externen Ventrikeldrainagen erfolgreich klinisch eingesetzt (Prof. Dr. J. Guggenbichler).

4. Radiation-free Imaging / silver catheters

Fast magnetic resonance imaging techniques

The aim of the study was to develop fast magnetic resonance imaging techniques to minimize diagnostic radiation in paediatric patients. A fast chest MRI technique was introduced (Prof. Dr. Th. Rupprecht, Dr. M. Zapke geb. Wagner). Furthermore a technique to investigate regional lung function and ventilation quantitatively was developed for low-field scanners and in a follow-up project modified for use in high-field MR scanners (Prof. Dr. Th. Rupprecht, Dr. M. Zapke geb. Wagner, Dr. H.-G. Topf).

Development of antimicrobial plastic materials and surfaces

A technology to endow implantable biomaterials with antimicrobial activity has been developed. An extensive material screening program disclosed that activated nanosilver as well as alloys with various other heavy metals resulted in a substantial improvement of the antimicrobial activity with excellent biocompatibility. Antimicrobial biomaterials e.g. central venous catheters, transurethral catheters and external ventricular drainage systems are CE certified and successful on the market. (Prof. Dr. J. Guggenbichler).

Ausgewählte Publikationen / Selected Publications

Samuel U, Guggenbichler JP (2004) Prevention of catheter-related infections: the potential of a new nano-silver impregnated catheter. Int J Antimicrob Agents 23: 75-8

Kramer A, Guggenbichler JP, Heldt P, Junger M, Ladwig A, Weber U, Daeschlein G (2006) Hygienic relevance and risk assessment of antimicrobial-impregnated textiles. Curr Probl Dermatol. 33: 78-109

5. Klinische Studien

Klinische Pharmakologie

Die Klinik hat große Erfahrung in GCP-konformen Arzneimittelstudien an Kindern (Prof. Dr. W. Rascher, Dr. Ch. Plank, PD Dr. M. Schroth, Prof. Dr. J. Dötsch). Dazu wurden die Wissenschaftler systematisch in der Durchführung von Arzneimittelstudien an Kindern geschult. Dies nicht nur, um den hohen Anforderungen der Klinischen Zulassungsstudien zu genügen, sondern auch um diesen Standard auf die eigenen Investigator-iniziierten Studien auf hohem wissenschaftlichen Standard zu übertragen. Die Studienplanung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Institut fiir Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (Prof. Dr. O. Gefeller). In Zusammenarbeit mit dem Institut fiir Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen systematisch durch Intensiverfassung (klinisch-pharmakologische Visiten) untersucht.

Investigator-iniziierte Klinische Studien

- Vergleich eines kalziumfreien Phosphatbinders (Sevelamer) mit einem kalziumhaltigen Phosphatbinder (Kalziumazetat) in der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz (Phosphatbinderstudie) (Dr. Ch. Plank, Dr. K. Dittrich, Prof. Dr. J. Dötsch) 04/ 2002- 02/2004
- Wirkung von Erythropoetin auf die Körperzusammensetzung bei chronisch niereninsuffizienten Kindern und Jugendlichen (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. Wienholz, Dr. Ch. Plank) 04/2003-02/2004
- Multizentrische Studien zur Reduktion der Calcineurininhibitoren-Applikation und –toxizität bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen und Mycophenolatmofetil-Therapie (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. K. Benz, Dr. Ch. Plank, Dr. K. Nüsken) 01/2002 – 12/2004
- Kontrollierte, multizentrische Studie zur Initialbehandlung des steroidresistenten Syndroms im Kindes- und Jugendalter 02/2001-03/2005 (Ch. Plank, Prof. Dr. W. Rascher für Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie)
- International multicenter study/registry investigating bicarbonate-based solutions for chronic peritoneal dialysis (PD) **Part A:** International registry investigating the safety of bicarbonate-based solutions (Physioneal 35 and 40) in children and adolescents on chronic peritoneal dialysis **Part B:** International, randomized, multicenter cross-over study investigating the effect of bicarbonate-based solutions (Physioneal 35 vs. 40) on protein metabolism in children and adolescents on chronic peritoneal dialysis (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. B. Sauerstein, Dr. Ch. Plank, Dr. Roos) seit 2006
- Prospektive, randomisierte Multicenter- Studie zur Reduktion der Calcineurininhibitor-Toxizität in der steroidfreien Langzeitimmunsuppression mit Cyclosporin A und Mycophenolatmofetil bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. K. Benz, Dr. Ch. Plank, Dr. Roos) seit 2006
- Einsatz hyperton-hyperonkotischer Kochsalzlösungen in der pädiatrischen Intensivmedizin (PD Dr. M. Schroth, Prof. Dr. W. Rascher) seit 01/2003
- Intraoperative Applikation hyperton-hyperonkotischer Kochsalzlösungen bei Kindern an der Herz-Lungen-Maschine (PD Dr. M. Schroth, Prof. Dr. W. Rascher) seit 12/2005
- Einfluss hyperton-hyperonkotischer Kochsalzlösungen auf das plasmatische Gerinnungssystem (PD Dr. M. Schroth, Dr. H. G. Topf) seit 12/2006

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). Die Klinik partizipiert zum einen an Impfstudien und betreibt ein nach den Kriterien der Good Laboratory Practice (GLP) zertifiziertes Labor für die Bestimmung diverser Impftiter und entwickelt neue Nachweismethoden.

5. Clinical Studies

Clinical pharmacology

A variety of Good-Clinical-Practice (GCP) guided pharmacological studies are performed (Prof. Dr. W. Rascher, Dr. Ch. Plank, PD Dr. M. Schroth, Prof. Dr. J. Dötsch) not only to meet the high standards in clinical trials for approval of medications but also to apply this standard to our own investigator-initiated studies. 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 Pharmakologie und Toxikologie a systematic pharmaco-epidemiologic surveillance of side effects has been introduced.

Investigator-initiated Clinical Studies

- Comparison of calcium free phosphate binding (sevelamer) and calcium based phosphate binding (calcium acetate) for the therapy of hyperphosphataemia in children with chronic renal failure (Dr. Ch. Plank, Dr. K. Dittrich, Prof. Dr. J. Dötsch) 04/ 2002- 02/2004
- Effect of erythropoietin on the body composition of children and adolescents with chronic renal failure (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. Wienholz, Dr. Ch. Plank) 04/2003- 02/2004
- Reduction of calcineurin-inhibitor dosage and toxicity in children and adolescents after renal transplantation and mycophenolate mofetil therapy (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. K. Benz, Dr. Ch. Plank, Dr. K. Nüsken) 01/2002 – 12/2004
- Controlled, randomized multi centre trial on the initial therapy of children with primary steroid resistant nephrotic syndrome (Dr. Ch. Plank, Prof. Dr. W. Rascher für Arbeitsge-

meinschaft für Pädiatrische Nephrologie) 02/2001-03/2005
- International multi center study/registry investigating bicarbonate-based solutions for chronic peritoneal dialysis (PD) **Part A:** International registry investigating the safety of bicarbonate-based solutions (Physioneal 35 and 40) in children and adolescents on chronic peritoneal dialysis **Part B:** International, randomized, multicenter cross-over study investigating the effect of bicarbonate-based solutions (Physioneal 35 vs. 40) on protein metabolism in children and adolescents on chronic peritoneal dialysis (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. B. Sauerstein, Dr. Ch. Plank, Dr. Roos) seit 2006
- Prospective, controlled, randomized multi centre trial on the reduction of calcineurin inihibitor toxicity during the steroid free long term immunosuppression with ciclosporin A and mycophenolate mofetil in children and adolesctens after renal transplanation (Prof. Dr. J. Dötsch, Dr. K. Benz, Dr. Ch. Plank, Dr. Roos) seit 2006
- Hypertonic-hyperoncotic saline solutions in pediatric intensive care patients (PD Dr. M. Schroth, Prof. Dr. W. Rascher) since 01/2003
- Application of hypertonic-hyperoncotic saline solutions in children during cardiovascular surgery (PD Dr. M. Schroth, Prof. Dr. W. Rascher) since 12/2005
- Alteration of plasmatic coagulation system after the use of hypertonic-hyperoncotic saline solutions in children (Prof. Dr. W. Rascher, PD Dr. M. Schroth, Dr. H. G. Topf) since 12/2006

Vaccination studies

For several years the Hospital for Children and Adolescents has been planning and conducting studies to test the efficacy and safety of vaccines. (Prof. Dr. W. Rascher, Dr. I. Lorenz, Dr. M. Gröschl). Our Hospital participates in vaccination studies and runs a laboratory according to the guidelines for Good- Clinical-Practice (GCP) to measure vaccination titers according to the Good Laboratory Practice (GLP) standard and develops new detection methods.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics, Pearl River, NY, USA

Prof. Dr. Heininger, Kinderklinik bei der Basel, Basel, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dötsch J, Nüsken K, Schroth M, Rascher W, Meissner U (2005) Alterations of leptin and ghrelin serum concentrations in renal disease: simple epiphenomena? Pediatr Nephrol 20: 701-706

Schroth M, Rascher W, Rösch WH, Dötsch J (2005) Epstein-Barr virus (EBV) triggered rejection after kidney allograft transplantation. J Ped Urol 5: 359-60

Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S (2006) Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. Paediatr Anaesth 16: 333-7

Schroth M, Meißner U, Cesnjevar R, Weyand M, Rascher W, Klinge J (2006) Plasmatic factor XIII reduces pleural effusion in children after open heart surgery. Pediatr Cardiol 27: 56-60

Schroth M, Plank C, Meißner U, Eberle KP, Cesnjevar R, Weyand M, Dötsch J, Rascher W (2006) Hypertonic-Hyperoncotic Solutions improve cardiac function in children after open heart surgery. Pediatrics 118: e76-84

Schroth M, Plank C, Rauh M, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2006) Pediatric renal allograft transplantation does not normalize increased cortisol/cortisone ratios of chronic renal failure. Eur J Endocrinol 154: 555-61

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 832.092 € 2005: 1.003.234 € 2006: 801.507 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 1.218.532 € 2005: 1.152.087 € 2006: 1.159.216 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. Ina Knerr: Bedeutung des endogenen retroviralen Syncytius und seines Rezeptors ASCT 2 für die normale und die entwicklungsgestörte humane Plazentogenese (24.5.2004)

Dr. med. Katharina v. d. Hardt: Suppression der pulmonalen Entzündungsreaktion im neonatalen ARDS-Modell (18.05.2004)

Dr. med. Henrik Köhler: Antiinflamatorische und antiinfektiöse Mechanismen am intestinalen Epithel (16.7.2004)

Dr. med. Michael Schroth: Klinischer Einsatz hyperton-hyperonkotischer Kochsalzlösungen in der pädiatrischen Intensivmedizin (26.10.2005)

Dr. med. Michael Kandler: Beatmung mit aerosoliertem Perfluorcarbon: Aerosol-PFC (26.10.2005)

Dr. med. Thorsten Langer: Spätfolgen antineoplastischer Therapien im Kindes- und Jugendalter (12.07.2005)

Dr. med. Klaus-Daniel Stachel: Untersuchungen zur Einschätzung des Rezidivrisikos und zur Rezidivpathogenese der kindlichen akuten lymphatischen Leukämie (ALL) (12.07.2005)

Dr. med. Udo Meißner: Hypoxie und Insulin abhängige Regulation von Leptin und deren Folgen für die plazentare Proliferation (21.12.2005)

Dr. med. Ellen Struwe: Veränderung endokriner Parameter in der Plazenta bei intrauteriner Wachstumsrestriktion und bei Präeklampsie (16.05.2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Katalin Dittrich, 2004

Dr. med. Imke Lorenz, 2004

Dr. med. Thorsten Langer, 2004

Dr. med. Michaela Marx, 2005

Dr. med. Joachim Streble, 2005

Dr. med. Ute Wunsiedler, 2005

Dr. med. Christian Plank, 2006

Dr. med. Okan Toka, 2006

Dr. med. Udo Meißner, 2006

Dr. med. Grischa Lischetzki, 2006

Dr. med. Steffen Leidig, 2006

Dr. med. Boris Utsch, 2006

Dr. med. Diemud Simm, 2006

Dissertationen / Doctorate theses

Gassmann, Katja: Ergebnisse der Wachstumshormontherapie bei Mädchen mit Ullrich-Turner Syndrom unter besonderer Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels (2004)

Geiger, Olga: Längenwachstum mit Gewichtsentwicklung von Kindern mit hyperkinetischem Syndrom/Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung unter der Behandlung mit Methylphenidat (2004)

Lencer, Doerthe: Expression und Regulation von Zytokinrezeptor-mRNAs in Bronchialbiopsien von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (2004)

Plattig, Bernhard: Speichel-17-Hydroxprogesteron bei Kindern mit adrenogenitalem Syndrom und 21-hydroxylasedefekt. Bedeutung für die Therapieüberwachung (2004)

Stuppy, Anja: Regulation der Leptin-Genexpression im Fettgewebe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (2004)

Winkle, Jörg: Langzeitnachbeobachtung nach endoskopischer Antirefluxplastik (SEARP) bei vesikoureterorenalem Reflux (2004)

Bruder, Stefanie: Untersuchung der Herzfunktion von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter nach Behandlung mit Anthrazyklinen (2005)

Christ, Annabel: Betreuung von Kindern mit konnataler Hypothyreose – Erfahrungen der Universitätskinderklinik Erlangen (2005)

Gmelch, Kerstin: Nebennierenrindensteroidprofile im Plasma von Kindern mit M. Addison vor und nach Stimulation mit ACTH (2005)

Hömme, Meike: Bedeutung des „Regulators of G-Protein Signaling (RGS)-2 für die dynamische Regulation osteoblastärer Signalmechanismen (2005)

Meisinger, Ines: Postoperativer Verlauf von Ghrelin und Leptin nach kardiochirurgischen Eingriffen (2005)

Mostert, Marthe Katharina: Lymphozytensubpopulationen bei nierentransplantierten Kindern - Langzeitveränderungen nach Induktionstherapie mit polyklonalen Antilymphozytenantikörpern (2005)

Chada, Martin: Beeinflussung der pulmonalen Hypertonie durch inhalatives Adrenomedullin (2006)

Haas, Bettina: Wachstum von Kindern kleinwüchsiger Eltern in den ersten vier Lebensjahren in Abhängigkeit von Geburtslänge und –gewicht (2006)

Krammer, Karin: Einfluss des Polymorphismus an Position 1675 im Gen des Angiotensin II Typ 2 Rezeptors auf die Ausbildung einer Aortenisthmusstenose (2006)

Nüsken, Eva: Somatosensorisch evozierte Potentiale bei gesunden und entwicklungsgefährdeten Früh- und Neugeborenen in der frühen Neonatalperiode (2006)

Ross, Sophia: Erstellung eines Datenbanksystems zur Dokumentation und retrospektiven Erhebung von Patientendaten aus der Kindernephrologie der FAU Erlangen-Nürnberg (2006)

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 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. H-G. Dörr
Mitglied im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft rur 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

Prof. Dr. Dr. h. c. W. Rascher
Verleihung der Ehrendoktorwürde der Universität Pecs, Ungarn im März 2004

Prof. Dr. H-G. Dörr
"Obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency" der Autoren Völkl TMK, Simm D, Beier C und Dörr HG publiziert in Pediatrics, 117(1) 2006, Aufnahme der Arbeit in das Yearbook of Pediatric Endocrinology 2006 der European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE).
Judith-Esser-Mittag Preis 2005 der AG Kinder- und Jugendgynäkologie (1. Preis mit 4000 Euro) für die Arbeit über „Uterusgrößen von jungen Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom nach Wachstumshormon-Therapie und Östrogen-Substitution".

PD Dr. R. Trollmann
Trollmann R, Bani Hashemi S, Dötsch J, Rascher W, Wenzel D (2004) Induction of hypoxia-inducible factor-1· (HIF-1 ·) and adrenomedullin (ADM) in response to global rat CNS hypoxia. 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, 25.-28. März 2004, Bern. Neuropediatrics 35: 74. Posterpreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie
Bani Hashemi S, Dötsch J, Rascher W, Wenzel D, Trollmann R (2005) Genexpression Hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α)-regulierter vasoaktiver Faktoren im ZNS der Ratte unter isolierter globaler Hypoxie *in vivo*. 31. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, 21.-23.4.2005, Erlangen. Neuropediatrics 36: 135. Posterpreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Pädiatrische Pneumologie / Asthmateam: Moderne Allergiediagnostik und Therapie im Kindesalter, Aerosol-Medikation bei Kindern mit Asthma bronchiale. Informationstag Kinder- und Jugendklinik, 2004

Mitorganisation des Symposiums der AG Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. im Rahmen der Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Hamburg, 2004

Mitorganisation des 10-jährigen Jubiläumstreffen der AGS-Eltern- und Patienteninitiative in Berlin, 2004

Mitorganisation Erlanger Neuroendokrinologietag, 2004

„Bindungsentwicklung im Säuglings-/Kleinkindesalter und ihre Bedeutung für die zukünftige Entwicklung", Kinder- und Jugendklinik, 2004

Workshops über Psychotraumatologie, Traumatherapie und Traumaberatung mit Herrn L. Besser vom Zentrum für Psychotraumatologie und traumazentrierte Psychotherapie Niedersachsen, 2004 bis 2005

„Entwicklungsneurobiologische und psychopharmakologische Anmerkungen zur Entstehung und zur medikamentösen Behandlung von ADS", Kinder- und Jugendklinik, 2004

Infektionskrankheiten und Impfungen: Kinder- und Jugendklinik, 2005

AGS für Eltern und Betroffene – Drei-Ländertreffen in Konstanz, 2005

Eintagesveranstaltung über „Stabilisierung und Ressourcen in Heilberufen" mit Dozentin Frau Dr.med. Luise Reddemann, Psychotraumatologin, 2005

„Ernährungsbedingte Krankheit und krankheitsbedingte Ernährung bei Kindern und Jugendlichen", Erlangen, 2005.

Anlässlich der 100-Jahr-Feier der Kinderklinik Erlangen Fortbildung für Eltern über EMDR, Kinder- und Jugendklinik, 2005

8. Seminar des Arbeitskreises Nordbayerische Neuropädiater. Aspekte der idiopathisch-fokalen Epilepsien des Kindesalters. Kinder- und Jugendklinik, 2005

31. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Erlangen, 2005

Differentialdiagnose des inspiratorischen Stridors im Kindesalter: Fortbildung Kinder- und Jugendklinik, 2006

Fortbildungsveranstaltung „modernes Management von Asthma bronchiale im Kindesalter", Erlangen, 2006

Neues und Bewährtes zur Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter: Fortbildungsveranstaltung „modernes Management von Asthma bronchiale im Kindesalter" Erlangen, 2006

Fortbildung „Fütter-, Ess- und Gedeihstörung im Säuglings- und Kleinkindesalter. Ursachen, Differentialdiagnostik und Behandlung." Kinder- und Jugendklinik, 2006

Up-date Neuropädiatrie: Epilepsie und Kognition. 15 und 16. Neuropädiatrisches Seminar der Kinder- und Jugendklinik, 2004 und 2006

9. Seminar des Arbeitskreises Nordbayerische Neuropädiater. Epilepsie bei Jugendlichen. Kinder- und Jugendklinik,2006

EEG-Ausbildungseminar Erlangen-München, Kinder- und Jugendklinik, 2006-2007

4. Fortbildungskurs der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Erlangen, 2006

Hautklinik

Department of Dermatology

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:
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	Prof. Dr. med.	gerold.schuler@derma.imed.uni-erlangen.de	-33661
Vorstand der Klinik / Head of the Clinic			
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
Sticherling, Michael	Prof. Dr. med.	michael.sticherling@derma.imed.uni-erlangen.de	- 33887
Steinkasserer, Alexander	Prof. Dr. PhD.	alexander.steinkasserer@derma.imed.uni-erlangen.de	-36725
Leiter der Forschungsabteilung / Head of Research Unit			

Forschungsschwerpunkte

- Impfung mit Dendritischen Zellen (insbes. bei malignem Melanom)
- Immunologische Grundlagenforschung insbesondere auf dem Gebiete der Dendritischen Zellen, der Toleranzinduktion, der onkolytischen Adenoviren, der Allergie und HIV-1 vermittelten Signaltransduktion in T-Zellen
- Bullöse Dermatosen
- Epidermale Barriere und Irritation
- Berufs- und Umweltdermatologie, Dermatoepidemiologie
- Dermatologie und Internet, Medizin Informatik
- Klinische Forschung

Research Focus

- Dendritic Cell Vaccination (notably malignant melanoma)
- 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. Impfung mit Dendritischen Zellen

Ziel dieses Schwerpunktes ist die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer, auf dem Einsatz ex vivo generierter Dendritischer Zellen (DZ) beruhender 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, so dass längerfristig DZ auch zur Dämpfung überschießender Immunantworten und somit zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und Allergien eingesetzt werden sollen. 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. In einer randomisierten Phase II/III Multicenterstudie an 238 Patienten wurde die Wirksamkeit einer „first generation" DZ Vakzine im Vergleich gegen die Standardtherapie, eine Chemotherapie mit dem Alkylans DTIC bzw. Dacarbazin objektiv überprüft. Es ergab sich keine Überlegenheit der DZ Therapie, allerdings zeigten sich in der Subset-Analyse überraschende Befunde. So zeigte sich z.B. im DZ-Behandlungsarm ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einem HLA-A2+/B44- Typ sowie für Patienten, welche zu Beginn der Therapie einen guten Allgemeinzustand zeigten. Diese Beobachtungen werden das Design der Nachfolgestudien maßgeblich beeinflussen. Ebenfalls abgeschlossen sind die ersten Kohorten von 2 nach dem so genannten adaptiv-sequentiellen Design geplante Studien, in der zur Beladung der DZ RNA verwendet wurde, entweder kodierend für einzelne definierte Tumorantigene oder aus autologen Patiententumorzellen isolierte und dann mittels PCR amplifizierte RNA. Für die wegen der Melanin-Kontamination schwierige Gewinnung und PCR Amplifikation von „Total Tumor RNA" aus Melanomzellen wurde von Prof. Kämpgen in Kooperation mit der Projektgruppe „RNA Transfektion" (s. u.) eine eigene Methode entwickelt. Zur klinischen Umsetzung von in der Grundlagenforschung erarbeiteten Therapieansätzen wurden mehrere miteinander kooperierende Arbeitsgruppen etabliert.

Die Arbeitsgruppe **Experimentelle Immuntherapie** ist für die klinische Applikation der Methodik verantwortlich und züchtet in einem neu errichteten Laborgebäude in 8 spezialisierten Reinraumlaboratorien nach GMP (Good Manufacturing Practice) Standard die DZ aus Vorläufern des Blutes und belädt diese mit Antigen, d.h. sie stellt die Vakzine her. Für die aufwändige Umsetzung nach den neuesten regulatorischen Auflagen ist der Input von Dr. Brigitte Zuleger als QA (Quality Assurance) Beauftrage essentiell. 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 Ontak™ (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. Weiter wurde eine klinische Studie (Monocenter, Phase I) gestartet, bei der die Dendritischen Zellen mit definierter RNA für Tumorantigene (MAGE-3, MelanA und Survivin) sowie für das Molekül E/L-Selektin beladen wurden. Letzteres soll es (in diesem Fall) intravenös verabreichten Dendritischen Zellen ermöglichen, direkt aus dem Blut in sämtliche Lymphknoten des Körpers zu migrieren und dort T-Zellen zu stimulieren. Die klinische Umsetzung und Koordination der Studien mit Dendritischen Zellen wird von PD Dr. B. Schuler-Thurner geleitet, die auch die entsprechenden Studienprotokolle und Case Report Forms erstellt. Um die nationale und internationale Patienten-Rekrutierung kümmen sich PD Dr. B. Schuler-Thurner und Dr. M. Erdmann, die auch die klinische Betreuung der vakzinierten Patienten in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. E. Kämpgen (Leitung Melanomambulanz), Dr. M. Schmitt-Händle und den jeweiligen Ärzten und Oberärzten der Stationen tragen. Prof. E. Kämpgen koordiniert die Untersuchung der Immmunantworten in Patienten, das sog. Immunomonitoring. Das Routine-Immunomonitoring der in den klinischen Studien behandelten Patienten in Form von Elispot-Analysen und sog. MLPC Assays zur Erfassung von T-Zell Präkursorfrequenzen im Blut wird von Dr. I. Haendle, Dr. M. Schmitt-Händle und Dr. M. Erdmann durchgeführt, ihnen stehen Fr. W. Leisgang und Fr. S. Emmerling zur Seite. Prof. E. Kämpgen koordiniert detaillierte Immunanalysen (z.B. die Charakterisierung von Tetramer + T-Zellen mittels 8-Farben FACS-Färbung, in situ Analysen), um induzierte antigenspezifische Immunantworten im behandelten Patienten sowohl quantitativ als auch qualitativ näher zu charakterisieren. Zudem ist er auch für die Anzucht von Tumorzellen (benötigt für das Immunomonitoring bzw. als Antigenquelle) verantwortlich (TA Fr. T. Schunder und Fr. S. Baumann).

Neben der Durchführung von klinischen Studien und deren Auswertung sind präklinische Forschungen zur Erarbeitung verbesserter Impfstoffe von großer Bedeutung. So hat die Projektgruppe „RNA Transfektion" (Dr. N. Schaft und Dr. J. Doerrie, TA V. Beck, T. Schunder, S. Baumann) die RNA Transfektion

wesentlich verbessert und vor allem weltweit erstmalig die überraschende Entdeckung gemacht, dass entgegen bisheriger Annahmen die Transfektion von RNA in reife DZ besser ist als die in unreife DZ. Die verbesserte, auf einem speziellen Elektroporationsprotokoll basierende RNA Transfektion erlaubt inzwischen nicht nur die Expression von Antigenen in DZ, sondern auch die gezielte Modifikation von DZ durch Transfektion von RNA, die für bestimmte Membran- oder intrazelluläre Proteine kodiert. So konnte mittels RNA Transfektion an der DZ Oberfläche ein E/L Selektin Fusionsmolekül exprimiert werden, das DZ nach intravenöser Applikation in alle Lymphkonten leitet und die Vakzinationseffizienz massiv steigern sollte (Patent angemeldet). Wie oben bereits erwähnt wird dieser Ansatz derzeit klinisch erprobt. Die RNA-Technologie wurde ferner zur Transfektion von spezifischen T-Zellrezeptoren in beliebige T-Zell Populationen (Diplomanden B. Schulz und C. Hofmann) verwendet (Patent angemeldet), um die unverlässlichen humanen T-Zell Klone als „Read-out" System zu ersetzen und evtl. mit solchen T-Zellen gezielter neuer Spezifität eine adoptive T-Zell Therapie durchführen zu können. Des weiteren untersucht die RNA Gruppe auch die Verwendung von Fusionsmolekülen zur DZ Beladung mit definierten Antigenen über ein Targeting von DEC-205 Oberflächenmolekülen (Diplomandin K. Birkholz). Prof. E. Kämpgen leitet das Immunomonitoring (siehe oben) und konzentriert sich mit einem zweiten Team (Dr. D. Heise, Dr. M. Schmid und Dr. C. Erfurt, TA V. Beck, I. Müller) in Kooperation mit Prof. G. Fey (Lehrstuhl für Genetik, Naturwissenschaftliche Fakultät) und der „RNA Gruppe" auf den aufwendigen Vergleich diverser Techniken zur Beladung. Weitere wichtige Schwerpunkte sind die Optimierung der Zytokin- abhängigen Züchtung von DZ aus Monozyten und die profunde Testung verschiedene Reifungsstimuli für DZ (Zytokine, Toll-R Liganden, CD40L etc.) hinsichtlich deren Verwendbarkeit in der Klinik. Dr. Theiner und Dr. D. Dieckmann studieren (in Kooperation mit der Gruppe von PD Lutz und den TAs S. Dotterweich, E. Müller) regulatorische T-Zellen. Jüngst konnten Bedingungen definiert werden, unter denen regulatorische T-Zellen von ONTAK™ (denileukin difitox), einem rekombinanten Fusionsprotein aus Diphtherietoxin-Domänen und IL-2, eliminiert werden. Es wird auch versucht, neue für regulatorische T-Zellen spezifische Moleküle zu identifizieren. Projektleiter: Prof. Dr. G. Schuler

1. Dendritic Cell Vaccination

The aim of this project group 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 in the future possibly also 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 employed 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. A 238 patient randomized, multicenter phase II/III trial comparing the standard therapy regimen Dacarbazine versus vaccination with a first generation DC vaccine showed equivalence but no superiority of the DC vaccination. Interestingly, in the DC arm, a subset analysis showed that patients with an intact general health status at the onset or an HLA-A2+/B44- haplotype had a statistically significant survival advantage. These observations clearly point to immunological effects, and will obviously influence the design of upcoming trials. Additionally, we finalized two clinical trials using Dendritic Cells loaded with RNA for either defined tumor antigens (MAGE-3, MelanA or surviving) or autologous tumor RNA. The melanin contamination hampers the isolation and PCR amplification of total RNA from melanoma metastases. A new method was, therefore, developed by Prof. E. Kämpgen in cooperation with the "RNA Transfection" group (see below) to solve this challenging problem. Several groups have been established to translate basic principles into the clinic. The Experimental Immunotherapy-group 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. Dr. Brigitte Zuleger is responsible for quality assurance, and critical for the successful implementation of the stringent new EU regulations. 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 Ontak™ (denileukin-difitox), a substance which is targeted against cells carrying the interleukin-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 surviving +/- RNA for the molecule E/L Selectin, which enables Dendritic Cells (given in this case via the intravenous route) to migrate directly from blood to the patient's lymph nodes. Implementation and Coordiation of Clinical studies using Dendritic Cells is in the hands of PD Dr. B. Schuler-Thurner and Dr. M. Erdmann as well as the national and international recruitement of patients. Medical attendance of patients is carried out by PD Dr. B. Schuler-Thurner and Dr. M. Erdmann together with Prof. Dr. E. Kämpgen and Dr. M. Schmitt-Händle. Dr. I. Haendle and Dr. M. Schmitt-Händle together with Fr. W. Leisgang and Fr. S. Emmerling are performing the routine immunomonitoring using the elispot technique and the so-called MLPC assays to determine T-cell precursors frequency analyses in the peripheral blood. Detailed immunomonitoring (e.g. characterization of

tetramer + T-cells by 8 color FACS analyses, in situ T-cell analyses) is coordinated by Prof. Dr. E. Kämpgen to further characterize T-cell responses in quantitative as well as qualitative terms. He is also responsible together with S. Baumann and T. Schunder for the tumor cell culture laboratory. Besides, the performance and evaluation of clinical trials it is obviously crucial to establish principles for improved next generation DC vaccines. The project group "RNA transfection" (Dr. N. Schaft und Dr. J. Doerrie, TA V. Beck, T. Schunder, S. Baumann, I. Müller), for example, has markedly improved the RNA transfection approach to load DC with antigens. In contrast to common belief, they found that RNA transfection into mature rather than immature DC results in better vaccines. The improved, electroporation-based RNA transfection now allows besides the introduction of antigens also the expression of functionally relevant surface or intracellular molecules to modify the properties of DC. One example is the transfection with RNA coding for an E/L Selectin fusion molecule to allow DC to migrate into all lymph nodes after intravenous injection for enhanced vaccine efficacy. This approach (patent filed) is currently clinically tested as mentioned above. Initiated by N. Schaft RNA transfection was also successfully used to introduce new T-cell receptors into bulk - T-cells (patent filed) (diploma students B. Schulz und C. Hofmann). These transfected T-cells then display a redirected specificity, and can be used as experimental "read-out" systems instead of difficult to grow human T-cell clones. In addition, they might prove useful for adoptive T-cell therapy to treat tumors and infections. The "RNA group" is also comparing RNA transfection to other loading strategies for defined antigens, notably the use of fusion molecules to load DC via targeting of DEC-205 surface molecules on DC (diploma student K. Birkholz). Prof. E. Kämpgen is leading the immunomonitoring group (see above). With a second team (Dr. D. Heise, Dr. M. Schmid and Dr. C. Erfurt, TA V. Beck, I. Müller) he is working on identifying the optimal strategy to load DC with the total antigenic repertoire of tumors. This is done in cooperation with Prof. G. Fey (Insititute of Genetics, Faculty of Natural Sciences) and the "RNA group". The group also strives to optimize the cytokine dependent generation of DC from monocytes and to identify by extensive comparisons the best maturation stimuli (cytokines, Toll-R ligands, CD40L etc.) with emphasis on their clinical usefulness. Dr. Theiner and Dr. D. Dieckmann (in cooperation with PD Dr. Lutz´s group and supported by TA S. Dotterweich, E. Müller) are studying human regulatory T-cells. Recently it could be elucidated under which conditions regulatory T-cells are sensitive to ONTAK™ (denileukin difitox), a recombinant fusion protein that contains the catalytical and membrane translocation domain of diphtheria toxin fused to human IL-2. This is of crucial importance for ongoing trials using ONTAK™ to deplete regulatory T-cells. Another focus is the identificatuion of novel molecules specific for these cells. Principal investigator: Prof. Dr. G. Schuler

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. R. M. Steinman, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. J. Banchereau, Dr. Karolina Palucka, Baylor Institute for Immunology Research, Dallas, Texas, USA

Prof. Dr. T. Boon, 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, Dr. Jurgen Corthals, Free University of Brussels, Belgien

Prof. Dr. C. G. Figdor, Tumor Immunology, University Hospital Nijmegen, Nijmegen, Niederlande

Prof. Dr. A. McMichael and Dr. V. Cerundolo, Inst. of Molecular Medicine, Univ. Oxford, Großbritannien

Prof. Dr. Eli Gilboa, Center for Genetic and Cellular Therapies, Duke Univ., Durham, NC, USA

Prof. Drs. P. Fritsch, N. Romani, Dept. of Dermatology, Univ. of Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Prof. Thomas Gajewski, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA.

PD Christoph Renner, Universitätsspital Zürich, Schweiz.

Prof. Laurence Zitvogel, Institut, Gustave-Roussy, Paris, Frankreich

Professor Dr. S. Van Gool, Pediatric Hematooncology, University Hospital Gasthuisberg, Laboratory of Experimental Immunology, Leuven, Belgien

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Berger TG, Haendle I, Schrama D, Luftl M, Bauer N, Pedersen Ls LO, Schuler-Thurner B, Hohenberger W, Straten PP, Schuler G, Becker JC (2004) Circulation and homing of melanoma-reactive T-cells to both cutaneous and visceral metastases after vaccination with monocyte-derived dendritic cells. Int J Cancer 111: 229-237

De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, Demaerel P, Flamen P, Rutkowski S, Kaempgen E, Wolff JE, Plets C, Sciot R, Van Gool SW (2004) Transient local response and persistent tumor control in a child with recurrent malignant glioma: treatment with combination therapy including dendritic cell therapy. Case report. J Neurosurg 100: 492-7

Eggert AO, Andersen MH, Voigt H, Schrama D, Kampgen E, Straten PT, Becker JC (2004) Characterization of mouse MAGE-derived H-2Kb-restricted CTL epitopes. Eur J Immunol 34: 3285-3290

Ju XS, Hacker C, Scherer B, Redecke V, Berger T, Schuler G, Wagner H, Lipford GB, Zenke M (2004) Immunoglobulin-like transcripts ILT2, ILT3 and ILT7 are expressed by human dendritic cells and down-regulated following activation. Gene 331: 159-164

Luftl M, Schuler, Jungbluth AA (2004) Melanoma or not? Cancer testis antigens may help. Br J Dermatol 151: 1213-1218

Rutkowski S, De Vleeschouwer S, Kaempgen E, Wolff JE, Kuhl J, Demaerel P, Warmuth-Metz M, Flamen P, Van Calenbergh F, Plets C, Sorensen N, Opitz A, Van Gool SW (2004) Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma, a feasibility study. Br J Cancer 91: 1656-1662

Schrama D, Xiang R, Eggert AO, Andersen MH, Pedersen Ls LO, Kampgen E, Schumacher TN, Reisfeld RR, Becker JC (2004) Shift from systemic to site-specific memory by tumor-targeted IL-2. J Immunol 172: 5843-5850

Schultz ES, Schuler-Thurner B, Stroobant V, Jenne L, Berger TG, Thielemanns K, Van Der BP, Schuler G (2004) Functional analysis of tumor-specific Th cell responses detected in melanoma patients after dendritic cell-based immunotherapy. J Immunol 172: 1304-1310

Berger TG, Strasser E, Smith R, Carste C, Schuler-Thurner B, Kaempgen E, Schuler G (2005) Efficient elutriation of monocytes within a closed system (Elutratrade mark) for clinical-scale generation of dendritic cells. J Immunol Methods 298: 61-72

Dieckmann D, Schultz ES, Ring B, Chames P, Held G, Hoogenboom HR, Schuler G (2005) Optimizing the exogenous antigen loading of monocyte-derived dendritic cells. Int Immunol 17: 621-635

Dieckmann D, Plottner H, Dotterweich S, Schuler G (2005) Activated CD4+ CD25+ T cells suppress antigen-specific CD4+ and CD8+ T-cells but induce a suppressive phenotype only in CD4+ T-cells. Immunology 115: 305-314

Jachimczak P, Apfel R, Bosserhoff AK, Fabel K, Hau P, Tschertner I, Wise P, Schlingensiepen KH, Schuler-Thurner B, Bogdahn U (2005) Inhibition of immunosuppressive effects of melanoma-inhibiting activity (MIA) by antisense techniques. Int J Cancer 113: 88-92

Maczek C, Berger TG, Schuler-Thurner B, Schultz ES, Hamann A, Dunbar PR, Cerundolo V, Steinkasserer A, Schuler G (2005) Differences in phenotype and function between spontaneously occurring melan-A-, tyrosinase- and influenza matrix peptide-specific CTL in HLA-A*0201 melanoma patients. Int J Cancer 115: 450-455

Meyer RG, Britten CM, Siepmann U, Petzold B, Sagban TA, Lehr HA, Weigle B, Schmitz M, Mateo L, Schmidt B, Bernhard H, Jakob T, Hein R, Schuler G, Schuler-

Thurner B, Wagner SN, Drexler I, Sutter G, Arndtz N, Chaplin P, Metz J, Enk A, Huber C, Wolfel T (2005) A phase I vaccination study with tyrosinase in patients with stage II melanoma using recombinant modified vaccinia virus Ankara (MVA-hTyr). Cancer Immunol Immunother 54: 453-467

Otto K, Andersen MH, Eggert A, Keikavoussi P, Pedersen LO, Rath JC, Bock M, Brocker EB, Straten PT, Kampgen E, Becker JC (2005) Lack of toxicity of therapy-induced T-cell responses against the universal tumour antigen survivin. Vaccine 23: 884-889

Roeder C, Schuler-Thurner B, Berchtold S, Vieth G, Driesch P, Schuler G, Luftl M (2005) MAGE-A3 is a frequent tumor antigen of metastasized melanoma. Arch Dermatol Res 296: 314-319

Schaft N, Dorrie J (2005) Strategies for immune intervention. Cancer Immunol Immunother 1-11

Schaft N, Dorrie J, Thumann P, Beck VE, Muller I, Schultz ES, Kampgen E, Dieckmann D, Schuler G (2005) Generation of an Optimized Polyvalent Monocyte-Derived Dendritic Cell Vaccine by Transfecting Defined RNAs after Rather Than before Maturation. J Immunol 174: 3087-3097

Schuler-Thurner B, Schuler G. (2005) Vaccination therapy of melanoma. J Dtsch Dermatol Ges 3: 630-645

Zhang Y, Renkvist N, Sun Z, Schuler-Thurner B, Glaichenhaus N, Schuler G, Boon T, Van Der BP, Colau D (2005) A polyclonal anti-vaccine CD4 T cell response detected with HLA-DP4 multimers in a melanoma patient vaccinated with MAGE-3. DP4-peptide-pulsed dendritic cells. Eur J Immunol 35: 1066-1075

Dorrie J, Wellner V, Kampgen E, Schuler G, Schaft N (2006) An improved method for RNA isolation and removal of melanin contamination from melanoma tissue: Implications for tumor antigen detection and amplification. J Immunol Meth 313: 119-128

Enk AH, Becker JC, Schuler G (2006) Immunotherapy of malignant melanoma - Basic principles and novel therapeutic approaches. J Dtsch Dermatol Ges 4: 635-644

Garbe C Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R (2006) Brief guidelines: malignant melanoma of the skin. J Dtsch Dermatol Ges 4: 344-349

Greiner S, Humrich JY, Thuman P, Sauter B, Schuler G, Jenne L (2006) The highly attenuated vaccinia virus strain modified virus Ankara induces apoptosis in melanoma cells and allows bystander dendritic cells to generate a potent anti-tumoral immunity. Clin Exp Immunol 146: 344-353

Humrich JY, Humrich JH, Averbeck M, Thumann P, Termeer C, Kampgen E, Schuler G, Jenne L (2006) Mature monocyte-derived dendritic cells respond more strongly to CCL19 than to CXCL12: consequences for directional migration. Immunology 117: 238-247

Romer W, Nomayr A, Greess H, Fiedler E, Platsch G, Schuler-Thurner B, Pfahlberg A, Hothorn T, Schuler G, Hornegger J, Bautz W, Kuwert T (2006) Retrospective interactive rigid fusion of (18)F-FDG-PET and CT. Additional diagnostic information in melanoma patients. Nuklearmedizin 45: 88-95

Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Brocker EB, Grabbe S, Rittgen W, Edler L, Sucker A, Zimpfer-Rechner C, Berger T, Kamarashev J, Burg G, Jonuleit H, Tuttenberg A, Becker JC, Keikavoussi P, Kampgen E, Schuler G (2006) Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. Ann Oncol 17: 563-70

Schaft N, Dorrie J (2006) Strategies for immune intervention. Cancer Immunol Immunother 55: 612-622

Schaft N, Dorrie J, Muller I, Beck V, Baumann S, Schunder T, Kampgen E, Schuler G (2006) A new way to generate cytolytic tumor-specific T-cells: electroporation of RNA coding for a T-cell receptor into T lymphocytes. Cancer Immunol Immunother 55: 1132-1141

Schaft N, Lankiewicz B, Drexhage J, Berrevoets C, Moss DJ, Levitsky V, Bonneville M, Lee SP, McMichael AJ, Gratama JW, Bolhuis RL, Willemsen R, Debets R (2006) T cell re-targeting to EBV antigens following TCR gene transfer: CD28-containing receptors mediate enhanced antigen-specific IFN{gamma} production. Int Immunol 18: 591-601

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].

2. Experimentelle Dermatologie

Dieser Bereich umfasst die immunologische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Dendritischen Zellen, der Toleranzinduktion, der onkolytischen Adenoviren, der Allergie sowie der DZ-vermittelten Signaltransduktion. 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. Dipl. Ing. E. Zinser, Dr. C. Wiethe, Dr. M. Lechmann, Dipl. Biol. N. Kotzor, Dipl. Biol. M. Stein, Vet. med. B. Horstmann, TA Fr. K. Blume, TA Fr. A. Golka) stehen neue, funktionell relevante Moleküle der Dendritischen Zelle im Mittelpunkt. Ein Schwerpunkt ist hierbei die Erforschung der biologischen Funktion und der Signaltransduktion eines der besten Marker für reife DZ, dem Oberflächenmolekül CD83. Hierbei konnten wir erstmals u.a. mittels CD83 spezifischer siRNAs 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. M. Kummer, Dipl. Biol. J. Eisenmann, Dipl. Biol. A. Theodoridis, TA Fr. N. Turza, TA Fr. P. Mühl-Zürbes) 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 via Ubiquitinilierung und Abbau durch das zelluläre Proteasom degradiert wird. Dies geht interessanterweise mit einer verminderten T-Zell-Stimulation einher. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass HSV-1 auch die Chemokin-vermittelte DZ-Wanderung und somit einen ganz essentiellen Weg der Aktivierung des Immunsystems gegen virale Erreger, blockiert. Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. M. Lutz (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 ergaben, 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 antigenspezi-

fisch 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, der 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. Die Arbeitsgruppe Virustherapie von Dr. D. M. Nettelbeck (Dipl. Biol. I. Knippertz, Dipl. Biol. D. Kosmides, Dipl. Biol. M. Rohmer, Dipl. Biol. S. Schierer, Cand. Biol. C. Quirin, TA Fr. Hesse, TA Fr. Mainka) entwickelt rekombinante Adenoviren für neue molekulare Therapiekonzepte: zur Tumorvakzinierung sowie zur viralen Tumorzellyse. In dem Projekt „genetische Tumorvakzinierung mit replikationsdefizienten Adenoviren" wurde zunächst der Promotor des DZ-Reifungsmarkers CD83 charakterisiert. Durch Expression des CD40L in von Monozyten generierten DCs wurde eine Reifung dieser Zellen erzielt und dieser Vorgang genauer analysiert. Letztlich wurde eine Strategie zur simultanen Expression multipler Gene (für Antigene, Immunregulatoren, Survival-Faktoren) in einem adenoviralen Vektor etabliert. Im Projekt „Onkolytische Vakzinierung" wurde im humanen System in vitro eine anti-tumorale Immunaktivierung durch onkolytische, also tumorselektiv replikationsfähige und lytische Adenoviren untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass zuvor entwickelte und optimierte, melanom-selektive Adenoviren weder in DCs replizieren noch für DCs toxisch sind. Eine komplette Reifung der DCs durch Adenoviren wurde nicht beobachtet. Die Fähigkeit von DCs durch Cytokine zu reifen und cytotoxische T-Zellen zu aktivieren wurde durch die onkolytischen Viren aber auch nicht inhibiert. Das Projekt „Onkolytische Adenoviren" hat die weitere Verbesserung dieser Therapeutischen Viren zum Ziel. Hierzu wurden neue Strategien zur Expression therapeutischer Gene, für eine Kombinationstherapie mit Cytostatika und für einen selektiven Zelleintritt dieser Viren entwickelt. Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe „Experimentelle Allergologie" von Frau Priv.-Doz. Dr. med. Mahler (TA A. Wüst , Dipl. Biol. R. Kammermeier) 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 Forschungsschwerpunkt sind Verbesserung der Diagnostik von Typ IV-Allergien, Allergieprävention und Prävention von Berufsdermatosen. Projektleiter: Prof. Dr. A. Steinkasserer

2. Experimental Dermatology

This reserach unit focuses on the basic research of dendritic cells, induction of tolerance, oncolytic adenoviruses, allergy and DC-mediated signalling events. The aim of this research area is several fold. The establishment of new scientific 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. Dipl. Ing. E. Zinser, Dr. Carsten Wiethe, Dr. M. Lechmann, Dipl. Biol. N. Kotzor, Dipl. Biol. M. Stein, vet. med. B. Horstmann, TA Fr. K. Blume, TA Fr. A. Golka) focuses on new, functionally relevant DC-specific molecules. A major aim is the functional characterization and elucidation of signal transduction events for CD83 which is one the best known marker for mature DC. In this respect, using CD83-specifif siRNAs, 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 complietely blocks DC-mediated T-cell stimulation in vitro but also in vivo. The project group "DC and viruses" (Dr. A. Prechtel, Dr. M. Kummer, Dipl. Biol. J. Eisenmann, Dipl. Biol. A. Theodoridis, TA Fr. N. Turza, TA Fr. P. Mühl-Zürbes) 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. In addition we could show that HSV-1 interferes with the chemokine mediated DC-migration. 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 that TNF-stimulated DC are indeed semi-mature, as they express surface markers of mature DC but do not produce relevant 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 show 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 there are also partially mature DC, which resembles very much our in vitro generated tolerogenic semi-mature DC. The absence of these semi-mature 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 induction in the lymph node. The research unit "virotherapy" headed by Dr. D. M. Nettelbeck (Dipl. Biol. I. Knippertz, Dipl. Biol. D. Kosmides, Dipl. Biol. M. Rohmer, Dipl. Biol. S. Schierer, Cand. Biol. C. Quirin, TA Fr. Hesse, TA Fr. Mainka) endeavors the development of recombinant adenoviruses for novel therapeutic strategies of tumor vaccination and viral cell lysis. With the first project, genetic tumor vaccination with replication-deficient adenoviruses, we characterized the promoter of the DC marker CD83. Expression of CD40L in monocyte-derived DCs resulted in maturation of these cells. This process was analyzed. Finally, a strategy for simultaneous expression of multiple genes, encoding antigens, immunoregulators or survival factors, was established. The second project, oncolytic vaccination, aims at the induction of anti-cancer immune responses by oncolytic adenoviruses, which feature tumor-selective replication and cell lysis. We showed that previously developed and optimized, melanoma-targeted oncolytic adenoviruses did not replicate in DCs, nor did they cause cytotoxicity. DCs were able to mature by external maturation stimulus and to induce activation of cytotoxic T-cell in the presence of oncolytic viruses. The third project, oncolytic adenoviruses, aims at further optimization of these therapeutic agents. Towards this goal, we developed new strategies for transgene expression by replication-competent adenoviruses, for combination therapy with cytostatic drugs, and for selective viral cell entry. The major reserch interest of Priv.-Doz. Dr. med. Mahler's group Experimental Allergology (A. Wüst (Technician), Dipl. Biol. R. Kammermeier) 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, allergy prevention and prevention of occupational skin diseases. Principal investigator: Prof. Dr. A. Steinkasserer

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. N. Bhardwaj, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. G. Stingl, Department of Dermatology, Univ. of Vienna, Vienna, 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. 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

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

Dr. Michael Sixt, Lund Universität, Schweden

Dr. Jean Davoust, Genenthon, Paris, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Banerjee NS, Rivera AA, Wang M, Chow LT, Broker TR, Curiel DT, Nettelbeck DM (2004) Analyses of melanoma-targeted oncolytic adenoviruses with tyrosinase enhancer/promoter-driven E1A, E4, or both in submerged cells and organotypic cultures. Mol Cancer Ther 3: 437-449

Breidenbach M, Rein DT, Wang M, Nettelbeck DM, Hemminki A, Ulasov I, Rivera AR, Everts M, Alvarez RD, Douglas JT, Curiel DT (2004) Genetic replacement of the adenovirus shaft fiber reduces liver tropism in ovarian cancer gene therapy. Hum Gene Ther 15: 509-518

Hock BD, Haring LF, Steinkasserer A, Taylor KG, Patton WN, McKenzie JL (2004) The soluble form of CD83 is present at elevated levels in a number of hematological malignancies. Leuk Res 28: 237-241

Kanazawa N, Tashiro K, Inaba K, Lutz MB, Miyachi Y (2004) Molecular cloning of human dectin-2. J Invest Dermatol 122: 1522-1524

Korn T, Nettelbeck DM, Volkel T, Muller R, Kontermann RE (2004) Recombinant bispecific antibodies for the targeting of adenoviruses to CEA-expressing tumour cells: a comparative analysis of bacterially expressed single-chain diabody and tandem scFv. J Gene Med 6: 642-651

Kotzor N, Lechmann M, Zinser E, Steinkasserer A (2004) The soluble form of CD83 dramatically changes the cytoskeleton of dendritic cells. Immunobiology 209: 129-140

Lutz MB (2004) IL-3 in dendritic cell development and function: a comparison with GM-CSF and IL-4. Immunobiology 209: 79-87

Mahler V, Drexler H (2004) Berufsdermatologisch relevante Typ-I-Allergien. Hautarzt 55: 34-41.

Mahler V, Vrtala S, Kuss O, Diepgen T, Suck R, Cromwell O, Fiebig H, Hartl A, Thalhamer J, Schuler G, Kraft D, Valenta R (2004) Vaccines for birch pollen allergy based on genetically engineered hypoallergenic derivatives of the major birch pollen allergen, Bet v 1. Clin Exp Allergy 34: 115-122

Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Moller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M, Geier M, Eisemann J, Turza N, Saunier B, Steinkasserer A, Becker S, Bates P, Hofmann H, Pohlmann S (2004) DC-SIGN and DC-SIGNR Interact with the Glycoprotein of Marburg Virus and the S Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. J Virol 78: 12090-12095

Nettelbeck DM, Rivera AA, Kupsch J, Dieckmann D, Douglas JT, Kontermann RE, Alemany R, Curiel DT (2004) Retargeting of adenoviral infection to melanoma: combining genetic ablation of native tropism with a recombinant bispecific single-chain diabody (scDb) adapter that binds to fiber knob and HMWMAA. Int J Cancer 108: 136-145

Rein DT, Breidenbach M, Nettelbeck DM, Kawakami Y, Siegal GP, Huh WK, Wang M, Hemminki A., Bauerschmitz GJ, Yamamoto M, Adachi Y, Takayama K, Dall P, Curiel DT (2004) Evaluation of tissue-specific promoters in carcinomas of the cervix uteri. J Gene Med 6: 1281-1289

Rivera AA, Wang M, Suzuki K, Uil TG, Krasnykh V, Curiel DT, Nettelbeck DM (2004) Mode of transgene expression after fusion to early or late viral genes of a conditionally replicating adenovirus via an optimized internal ribosome entry site in vitro and in vivo. Virology 320: 121-134

Rivera AA, Davydova J, Schierer S, Wang M, Krasnykh V, Yamamoto M, Curiel DT, Nettelbeck DM (2004) Combining high selectivity of replication with fiber chimerism for effective adenoviral oncolysis of CAR-negative melanoma cells. Gene Ther 11: 1694-1702

Schiavoni I, Trapp S, Santarcangelo AC, Piacentini V, Pugliese K, Baur A, Federico M (2004) HIV-1 Nef enhances both membrane expression and virion incorporation of Env products. A model for the Nef-dependent increase of HIV-1 infectivity. J Biol Chem 279: 22996-23006

Witte V, Laffert B, Rosorius O, Lischka P, Blume K, Galler G, Stilper A, Willbold D, d'-Aloja P, Sixt M, Kolanus J, Ott M, Kolanus W, Schuler G, Baur AS (2004) HIV-1 Nef mimics an integrin receptor signal that recruits the polycomb group protein Eed to the plasma membrane. Mol Cell 13: 179-190

Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, Weng A, Stumpf C, Raaz D, Ludwig J, Berger T, Steinkasserer A, Daniel WG, Garlichs CD (2004) HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. Atherosclerosis 172: 85-93

Zhu ZB, Makhija SK, Lu B, Wang M, Kaliberova L, Liu B, Rivera AA, Nettelbeck DM, Mahasreshti PJ, Leath CA III, Yamaoto M, Alvarez RD, Curiel DT (2004) Transcriptional targeting of adenoviral vector through the CXCR4 tumor-specific promoter. Gene Ther 11: 645-648

Zhu ZB, Makhija SK, Lu B, Wang M, Kaliberova L, Liu B, Rivera AA, Nettelbeck DM, Mahasreshti PJ, Leath CA, Barker S, Yamaoto M, Li F, Alvarez RD, Curiel DT (2004) Transcriptional targeting of tumors with a novel tumor-specific survivin promoter. Cancer Gene Ther 11: 256-262

Zinser E, Lechmann M, Golka A, Lutz MB, Steinkasserer A (2004) Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis by soluble CD83. J Exp Med 200: 345-351

Zinser E, Turza N, Steinkasserer A (2004) CNI-1493 mediated suppression of dendritic cell activation in vitro and in vivo. Immunobiology 209: 89-97

Becker D, Mahler V, Szliska C, Loffler H, Brasch J, Hillen U, Schnuch A, Elsner P (2005) The concentration of para-phenylenediamine (PPD) for routine patch testing in a standard series needs to be redefined. Contact Dermatitis 53: 186-187

Berger T, Stockfleth E, Meyer T, Kiesewetter F, Funk JO (2005) Multiple disseminated large-cell acanthomas of the skin associated with human papillomavirus type 6. J Am Acad Dermatol 53:335-337

Berger TG, Dieckmann D, Efferth T, Schultz ES, Funk JO, Baur A, Schuler G (2005) Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma--first experiences. Oncol Rep 14: 1599-1603

Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lahti A, Mahler V, Maibach HI, Menne T, Wilkinson JD (2005) Monitoring the European standard series in 10 centres 1996-2000. Contact Dermatitis 53: 146-149

Kleindienst P, Wiethe C, Lutz MB, Brocker T (2005) Simultaneous induction of CD4 T-cell tolerance and CD8 T-cell immunity by semimature dendritic cells. J Immunol 174: 3941-3947

Lechmann M, Kotzor N, Zinser E, Prechtel AT, Sticht H, Steinkasserer A (2005) CD83 is a dimer: Comparative analysis of monomeric and dimeric isoforms. Biochem. Biophys Res Commun 329: 132-139

Lu B, Makhija SK, Nettelbeck DM, Rivera AA, Wang M, Komarova S, Zhou F, Yamamoto M, Haisma HJ, Alvarez RD, Curiel DT, Zhu ZB (2005) Evaluation of tumor-specific promoter activities in melanoma. Gene Ther 12: 330-338

Maczek C, Berger TG, Schuler-Thurner B, Schultz ES, Hamann A, Dunbar PR, Cerundolo V, Steinkasserer A, Schuler G (2005) Differences in phenotype and function between spontaneously occurring melan-A-, tyrosinase- and influenza matrix peptide-specific CTL in HLA-A*0201 melanoma patients. Int J Cancer 115: 450-455

Mahler V (2005) Evidence-based treatment of skin diseases caused by herpesvirus. Hautarzt 56: 241-250

Menges M, Baumeister T, Rossner S, Stoitzner P, Romani N, Gessner A, Lutz MB (2005) IL-4 supports the generation of a dendritic cell subset from murine bone marrow with altered endocytosis capacity. J Leukoc Biol 77: 535-543

Plaza T, Mahler V (2005) Anaphylactic shock due to French galette. Type I allergic reaction to buckwheat. Hautarzt 56: 160-163

Prechtel AT, Turza NM, Kobelt DJ, Eisemann JI, Coffin RS, McGrath Y, Hacker C, Ju X, Zenke M, Steinkasserer A (2005) Infection of mature dendritic cells with herpes simplex virus type 1 dramatically reduces lymphoid chemokine-mediated migration. J Gen Virol 86: 1645-1657

Rein DT, Breidenbach M, Kirby TO, Han T, Siegal GP, Bauerschmitz GJ, Wang M, Nettelbeck DM, Tsuruta Y, Yamamoto M, Dall P, Hemminki A, Curiel DT (2005) A fiber-modified, secretory leukoprotease inhibitor promoter-based conditionally replicating adenovirus for treatment of ovarian cancer. Clin Cancer Res 11: 1327-1335

Rossner S, Voigtlander C, Wiethe C, Hanig J, Seifarth C, Lutz MB (2005) Myeloid dendritic cell precursors generated from bone marrow suppress T cell responses via cell contact and nitric oxide production in vitro. Eur J Immunol 35: 3533-3544

Schnuch A, Kelterer D, Bauer A, Schuster C, Aberer W, Mahler V, Katzer K, Rakoski J, Jappe U, Krautheim A, Bircher A, Koch P, Worm M, Loffler H, Hillen U, Frosch PJ, Uter W (2005) Quantitative patch and repeated open application testing in methyldibromo glutaronitrile-sensitive patients. Contact Dermatitis 52: 197-206

Sixt M, Kanazawa N, Selg M, Samson T, Roos G, Reinhardt DP, Pabst R, Lutz MB, Sorokin L (2005) The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node. Immunity 22: 19-29

Voigtlander C, Harrer T, Schneider L, Schulze-Koops H, Niedobitek G, Luftl M (2005) Diffuse large B-cell lymphoma on the back of a patient with AIDS: successful treatment by the CD20 monoclonal antibody rituximab. Int J Dermatol 44: 976-978

Volk AL, Rivera AA, Page GP, Salazar-Gonzalez JF, Nettelbeck DM, Matthews QL, Curiel DT (2005) Employment of microarray analysis to characterize biologic differences associated with tropism-modified adenoviral vectors: utilization of non-native cellular entry pathways. Cancer Gene Ther 12: 162-174

Bauerschmitz GJ, Guse K, Kanerva A, Menzel A, Herrmann I, Desmond RA, Yamamoto M, Nettelbeck DM, Hakkarainen T, Dall P, Curiel DT, Hemminki A (2006) Triple-Targeted Oncolytic Adenoviruses Featuring the Cox2 Promoter, E1A Transcomplementation, and Serotype Chimerism for Enhanced Selectivity for Ovarian Cancer Cells. Mol Ther 14: 164-74

Baumjohann D, Lutz MB (2006) Non-invasive imaging of dendritic cell migration in vivo. Immunobiology 211: 587-597

Baumjohann D, Hess A, Budinsky L, Brune K, Schuler G, Lutz MB (2006) In vivo magnetic resonance imaging of dendritic cell migration into the draining lymph nodes of mice. Eur J Immunol 36: 2544-55

Brasch J, Weichenthal M, Szliska C, Loffler H, Koch P, Grabbe J, Mahler V, Kreilgard B, Hoeck U (2006) Positive patch test reactions to nickel sulphate are not modified by neighbouring negative fragrance patch tests. A multicenter-study by the German contact dermatitis research group. Acta Derm Venereol 86: 345-347

Chaipan C, Soilleux EJ, Simpson P, Hofmann H, Gramberg T, Marzi A, Geier M, Stewart EA, Eisemann J, Steinkasserer A, Suzuki-Inoue K, Fuller GL, Pearce AC, Watson SP, Hoxie JA, Baribaud F, Pohlmann S (2006) DC-SIGN and CLEC-2 mediate human immunodeficiency virus type 1 capture by platelets. J Virol 80: 8951-8960

Diepgen TL, Bruynzeel DP, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Goncalo M, Goossens A, Lahti A, Mahler V, Menne T, White IR, Wilkinson JD (2006) Mercaptobenzothia-

zole or the mercapto-mix: which should be in the standard series? Contact Dermatitis 55: 36-38

Feser A, Krauss N, Mahler V (2006) Feasibility of IgG determination for chronic gastrointestinal disorders? Allergologie 29: 22-26

Frick JS, Zahir N, Muller M, Kahl F, Bechtold O, Lutz MB, Kirschning CJ, Reimann J, Jilge B, Bohn E, Autenrieth IB (2006) Colitogenic and non-colitogenic commensal bacteria differentially trigger DC maturation and Th cell polarization: An important role for IL-6. Eur J Immunol 36: 1537-1547

Hock BD, O'Donnell JL, Taylor K, Steinkasserer A, McKenzie JL, Rothwell AG, Summers KL (2006) Levels of the soluble forms of CD80, CD86, and CD83 are elevated in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients. Tissue Antigens 67: 57-60

Le LQ, Mahler V, Lorenz Y, Scheurer S, Biemelt S, Vieths S, Sonnewald U (2006) Reduced allergenicity of tomato fruits harvested from Lyc e 1-silenced transgenic tomato plants. J Allergy Clin Immunol 118: 1176-1183

Mahler V, Gutgesell C, Valenta R, Fuchs T (2006) Natural rubber latex and hymenoptera venoms share ImmunoglobinE-epitopes accounting for cross-reactive carbohydrate determinants. Clin Exp Allergy 36: 1446-1456

Prechtel AT, Turza NM, Theodoridis AA, Kummer M, Steinkasserer A (2006) Small interfering RNA (siRNA) delivery into monocyte-derived dendritic cells by electroporation. J Immunol Methods 311: 139-152

Prechtel AT, Chemnitz J, Schirmer S, Ehlers C, Langbein-Detsch I, Stulke J, Dabauvalle MC, Kehlenbach RH, Hauber J (2006) Expression of CD83 is regulated by HuR via a novel cis-active coding region RNA element. J Biol Chem 281: 10912-10925

Theiner G, Gessner A, Lutz MB (2006) The mast cell mediator PGD(2) suppresses IL-12 release by dendritic cells leading to Th2 polarized immune responses in vivo. Immunobiology 211: 463-472

Voigtlander C, Rossner S, Cierpka E, Theiner G, Wiethe C, Menges M, Schuler G, Lutz MB (2006) Dendritic cells matured with TNF can be further activated in vitro and after subcutaneous injection in vivo which converts their tolerogenicity into immunogenicity. J Immunother 29: 407-415

Yilmaz A, Reiss C, Weng A, Cicha I, Stumpf C, Steinkasserer A, Daniel WG, Garlichs CD (2006) Differential effects of statins on relevant functions of human monocyte-derived dendritic cells. J Leukoc Biol 79: 529-538

Zinser E, Lechmann M, Golka A, Hock B, Steinkasserer A (2006) Determination of the inhibitory activity and biological half-live of soluble CD83: Comparison of wild type and mutant isoforms. Immunobiology 211: 449-453

3. Bullöse Dermatosen

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Hertl befasst sich mit der zellulären Immunpathogenese des Pemphigus vulgaris (PV) und bullösen Pemphigoids (BP). Diese stellen die häufigsten und am stärksten ausgeprägtesten blasenbildenden Autoimmunerkrankungen der Haut dar. Sie werden durch Auto-Antikörper, welche bei PV gegen Desmoglein 3 (Dsg3) und Dsg1, Komponenten des desmosomalen Adhäsionskomplexes und bei BP gegen hemidesmosomale Proteine, BP Antigen 1 (oder BP230) und BP Antigen 2 (oder BP180 oder Kollagen XVII), 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-Zelllinien 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.

3. Bullous Dermatosis Research

The research group of Prof. Dr. M. Hertl 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Jenne L, Sauter B, Thumann P, Hertl M, Schuler G (2004) Successful treatment of therapy-resistant chronic vegetating pyoderma gangrenosum with infliximab (chimeric antitumour necrosis factor antibody). Br J Dermatol 150: 380-382

Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Hofmann SC, Hunziker T, Bernard P, Treudler R, Zouboulis CC, Schuler G, Borradori L, Hertl M (2004) BP230- and BP180-specific auto-antibodies in bullous pemphigoid. J Invest Dermatol 122: 1413-1422

Veldman C, Hohne A, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M (2004) Type I regulatory T-cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. J Immunol 172: 6468-6475

Veldman CM, Gebhard KL, Uter W, Wassmuth R, Grotzinger J, Schultz E, Hertl M (2004) T-cell recognition of desmoglein 3 peptides in patients with pemphigus vulgaris and healthy individuals. J Immunol 172: 3883-3892

Bekou V, Thoma-Uszynski S, Wendler O, Uter W, Schwietzke S, Hunziker T, Zouboulis CC, Schuler G, Sorokin L, Hertl M (2005) Detection of laminin 5-specific autoantibodies in mucous membrane and bullous pemphigoid sera by ELISA. J Invest Dermatol 124: 732-740

Gebhard KL, Veldman CM, Wassmuth R, Schultz E, Schuler G, Hertl M (2005) Ex vivo analysis of desmoglein 1-responsive T-helper (Th) 1 and Th2 cells in patients with pemphigus foliaceus and healthy individuals. Exp Dermatol 14: 586-592

Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Hertl M (2005) Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. Br J Dermatol 152: 552-555

Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Simon M (2005) Annular erythema associated wih pruritus in a 69-year-old female. Hautarzt 56: 378-380

Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M (2005) Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 52: 522-526

Jacobi A, Shuler G, Hertl M (2005) Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. Br J Dermatol 153: 448-449

Eming R, Rech J, Barth S, Kalden JR, Schuler G, Harrer T, Hertl M (2006) Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption. Dermatology 212: 177-187

Jacobi A, Mahler V, Schuler G, Hertl M (2006) Treatment of inflammatory dermatoses by tumour necrosis factor antagonists. J Eur Acad Dermatol Venereol 20: 1171-1187

Niedermeier A, Worl P, Barth S, Schuler G, Hertl M (2006) Delayed response of oral pemphigus vulgaris to rituximab treatment. Eur J Dermatol 16: 266-270

Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M (2006) Autoreactive T and B Cells from Bullous Pemphigoid (BP) Patients Recognize Epitopes Clustered in Distinct Regions of BP180 and BP230. J Immunol 176: 2015-2023

Veldman C, Pahl A, Beissert S, Hansen W, Buer J, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M (2006) Inhibition of the transcription factor Foxp3 converts desmoglein 3-specific type 1 regulatory T-cells into Th2-like cells. J Immunol 176: 3215-3222

4. Tissue Engineering

Die Arbeitsgruppe „Tissue Engineering" von Dr. med. Anke Hartmann (Dipl. Biol. Monika Ums, TA Elisabeth Derow) beschäftigt sich im aktuellen Projekt „Gewinnung, Kultur und Charakterisierung follikulärer Stammzellen für die Rekonstruktion menschlicher Haut" (BMBF-Förderprogramm Tissue Engineering, Projektbeginn zum 01.01.2006) mit der Charakterisierung, Isolation und Expansion von Keratinozytenvorläufer- bzw. Stammzellen. Ziel ist dabei mithilfe klonaler epidermaler Stammzellen der äußeren Haarwurzelscheide aus epilierten Haaren und Kopfhautbiopsaten eine therapeutische Rekonstruktion der Epidermis aus proliferativ aktiven und langlebigen Keratinozyten zu erreichen. Das Verfahren stellt eine Weiterentwicklung bisheriger Transplantationskonzepte auf Basis von aus epilierten Haaren rekonstruierten Sheetgrafts (EpiDex) sowie Suspensionskulturen interfollikulärer Keratinozyten aus Körperhautbiopsien (BioSeed-S) dar. Ziel dieses Projekt ist es, durch Optimierung des Ausgangsmaterials bzw. der Zellquelle, Isolations- und Kulturverfahren einen hohen Anteil an follikulären Stammzellen zu erhalten und diese für die autologe Transplantation von Sheetgrafts wie Suspensionskulturen mit Matrixsupport zu nutzen. Auf Basis in der Literatur bislang im murinen System identifizierter Stammzellmarker des Haarfollikels wurden zunächst Kopfhautproben aus Patientenmaterial auf die Expression und Lokalisation follikulärer Stammzellmarker untersucht. Am Paraffinschnitt wurden dabei Cytokeratin 15, 19, Follistatin, Nestin, CD200, CD63, CD29 (ß1-Integrin), CD71 (Transferrin) und CD34, als Marker für Stammzellen bzw. transient amplifizierende Zellen, sowie als Marker speziell für den Wulstbereich entsprechend charakterisiert. Nachfolgend wurden aus epilierten Haaren, aus Körperhaut und aus Kopfhaut isolierte epidermale bzw. follikuläre Keratinozyten im Kulturverlauf über mehrere Passagen hinsichtlich ihrer Stammzell- und Differenzierungseigenschaften sowie des Klonalitätsverhaltens (colony forming efficiency) hin untersucht. Dabei interessiert neben der Abhängigkeit von Ausgangsmaterial und Isolationsverfahren der Einfluss bestimmter Kulturbedingungen sowie Feederzellen auf die Ausbeute und den Erhalt von follikulären Stammzellen.

4. Tissue Engineering

The research unit „Tissue Engineering" headed by Dr. med. Anke Hartmann (Dipl. Biol. Monika Ums, TA Elisabeth Derow) studies the characterization, isolation, and expansion of epidermal stem cells and transient amplifying cells (Grand: "Isolation, culturing, and characterization of follicular stem cells for the reconstruction of human skin"; BMBF-Förderprogramm Tissue Engineering, initiated 01.01.2006). The main objective of the project is to optimize the therapeutic reconstruction of the epidermis by using proliferative active keratinocyte stem cells of the outer root sheet of the epilated hair follicle as well as stem cells from biopsies of the scalp region. The technique is a further development of previous concepts of transplantations based on sheet grafts reconstructed from epilated hairs (EpiDex) as well as on suspensions of interfollicular keratinocytes (BioSeed-S). The aim of the project is to augment the proportion of follicular stem cells for transplantation procedures by optimizing the source material and the technique of isolation and culturing. Based on literature data concerning markers of stem cells identified in murine hair follicles we studied the expression and localization of markers of follicular stem cells in biopsies from human scalp. In paraffin sections we investigated expression of cytokeratin 15, 19, follistatin, nestin, CD200, CD63, CD29 (ß1-Integrin), CD71 (transferrin), and CD34 as potential markers of stem cells, transient amplifying cells, and markers for the special bulge region, respectively. Stem cell characteristics, differentiation and colony forming efficiency of epidermal and follicular keratinocytes isolated from epilated hairs, skin and scalp were investigated. The influence of the isolation protocol, culture conditions, and the use of feeder cells on yield and preservation of stem cells will be tested.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

HartmannA, Hofmann UB, Bröcker EB, Hamm H (2004) Postnatal confirmation of prenatally diagnosed trisomy 20 mosaicism in a patient with linear and whorled nevoid hypermelanosis. Ped Dermatol 21: 636- 641

Hartmann A, Bröcker EB, Becker JC (2004) Hypopigmentary disorders: Current pharmacological treatments and future directions. Drugs 64: 89- 107

Hartmann A, Lurz Ch, Hamm H, Bröcker EB, Hofmann UB (2005) Narrow-band versus broad-band UVB phototherapy in combination with calcipotriol versus placebo in vitiligo. Int J Dermatol 44: 736-742

Hartmann A, Boukamp P, Friedl P (2006) Confocal reflection imaging of 3D fibrin polymers. Blood Cells, Mol Dis 36:191-3

5. Epidermale Barriere, Irritationsforschung, Berufsdermatologie

Die Forschergruppe um Frau Prof. Dr. M. Fartasch beschäftigt sich mitfolgenden Forschungsbereichen: 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. In diesem Zusammenhang wird u.a. die Rolle der Hämoxygenase 1 (HO-1) bei der epidermale Entzündung an noxigen vorbehandelten Keratinozytenkulturen anhand von molekularbiologischen, immunologischen und morphologischen Methoden untersucht. 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. Forschungsbereiche: Perkutane Penetration und cutane Absorption/Adsorption. In-vivo Untersuchungen zur perkutanen Penetration und Resorption exogen aufgebrachter Arbeitsstoffe beim Menschen oder Tier werden mit Hilfe der Mikrodialyse in-vivo durchgeführt. Darüber hinaus wird dies auch mittels Mikrodialyse an der menschlichen Epidermis 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).

5. 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, Vogt T, Worm M, Ruzicka T, Altmeyer PJ, Schneider D, Weidinger G, Braeutigam M (2004) Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. Dermatology 208: 365-372

Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M (2004) Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. Neurology 62: 212-217

Fartasch M (2004) The epidermal lamellar body: a fascinating secretory organelle. J Invest Dermatol 122: XI-XII

Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J, Coenraads PJ, Schuttelaar ML, Elsner P, Fartasch M, Mahler V, Belloni FA, Frosch PJ, Fuchs T, Johansen JD, Menne T, Jolanki R, Krecisz B, Kiec-Swierczynska M, Larese F, Orton D, Peserico A, Rantanen T, Schnuch A (2005) The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 -- first results of the European Surveillance System on Contact Allergies. Contact Dermatitis 53: 136-145

Schnuch A Lessmann H, 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, Wallenstein G, Uter W (2005) Designation of substances as skin sensitizing chemicals: a reply. Hum Exp Toxicol 24: 157-159

Klede M, Schmitz H, Goen T, Fartasch M, Drexler H, Schmelz M (2005) Transcutaneous penetration of toluene in rat skin a microdialysis study. Exp Dermatol 14: 103-108

6. Weitere Forschungsprojekte

Es werden noch weitere Forschungsprojekte in Bezug auf Latexallergie (Dr. U. Koch) sowie von Priv.-Doz. Dr. G. Heyer bezüglich Schmerz und Juckreiz durchgeführt.

6. Additional research

Additional projects concentrate on latex allergy (Dr. U. Koch), and cutaneous neurogenic inflammation (itch) (Priv.-Doz. Dr. G. Heyer).

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 1.939.110 € 2005: 1.877.957 € 2006: 2.143.927 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 948.486 € 2005: 507.853 € 2006: 183.178 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Michael Sticherling, W2-Professur für Dermatologie an der Hautklinik, Erlangen (2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Schuler-Thurner Beatrice: Vakzinationstherapie des malignen Melanoms mit dendritischen Zellen (25.4.2005)

Dr. Thomas Berger: Optimierung von immuntherapeutischen Interventionen beim malignen Melanom (9.05.2006)

Dr. Lars Jenne: Antigenbeladung Dendritischer Zellen zur Induktion von anti-Tumoralen und anti-Parasitären Immunitäten (20.12.2006)

Dr. Sybille Thoma-Uszynski: Von der nativen Immunität zur organspezifischen Autoimmunkrankheit (03.07.2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. Wörl, 2006

Dr. Seybold, 2006

Dr. Bussmann, 2006

Dr. Ina Haendle, 2006

Dissertationen / Doctorate theses

Trapp, Susanne Dr. rer. nat.: Strukturveränderugen des HIV nef Proteins durch die Posporylierung des Serin 6 2004

Witte, Vanessa Dr. rer. nat.: HIV-1 Nef mediated signaling (2004)

Epp, Raffael Dr. med. dent: Frequenz und Bedeutung der Paraphenylendiamin-Allergie im Kollektiv der Hautklinik Erlangen und IVDK (2005)

Theiner, Gabi Dr. rer. nat.: Modulation der T-Helferzell Immunantwort durch Signale von Toll-like Rezeptoren und Mastzellmediatoren auf Dendritische Zellen (2005)

Zinser, Elisabeth Dr. Ing.: Functional characterization of CD83 on Dendritic Cells in vivo (2005)

Blazek, Tino Dr. rer. nat.: Einfluss von HIV-1 auf die CD4 Expression von Dendritischen Zellen (2006)

Cierpka, Eva Dr. vet. med.: Interaktion von Dendritische Zellen mit Mycobacterium tuberculosis und Pertussis Toxin und deren Einfluß auf die Induktion der EAE (2006)

Friedrich, Christine Dr. med: Prognose der Hymenopterengift-Allergie unter SIT (2006)

Kuhn, Patrick Dr. med. dent.: Bedeutung der Epikutantestung von patienteneigenen Substanzen bei der Aufklärung allergischer Kontaktekzeme (2006)

Horstmann, Brigitte Dr. vet. med.: Immunomodulation of Dendritic Cells using small molecular weight inhibitors in vitro and in vivo (2006)

Kammermeier, Robert Dr. rer. nat.: Molekulare und immunologische Charakterisierung hochmolekularer Panallergene (2006)

Kußberger, Marion Dr. med: Bestimmung des in vivo Sensibilisierungspotentials von Surrogatproteinen in Latex-Handschuhen in einem Mausmodell (2006)

Maronna, Andreas Dr. med.: Ex vivo Isolation und Charakterisierung von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen unter spezifischer Immuntherapie bei Typ I-Allergie auf Inhalationsallergene (2006)

Seidel, Andraes Dr. med. dent.: Prognose von Berufsdermatosen- eine Follow-up Untersuchung des Nordbayernregisters (2006)

Ums, Monika Dr. rer. nat.: Isolation und Charakterisierung follikulärer und interfollikulärer Keratinozytenstammzellen aus humaner Haut und Kopfhaut (2006)

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

Mitglied der Kommission für Lehre und Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen

Mitglied des ELAN-Ausschusses (Vergabe des Drittmittelbonus) der Med. Fakultät Erlangen

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

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. Anke Hartmann, Posterpreis anlässlich der 43. Tagung der DDG, 2005

Prof. Dr. Gerold Schuler, Deutscher Krebspreis 2006

Prof. Dr. Alexander Steinkasserer, „Paul Langerhans Preis" der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), 2006

Dr. Niels Schaft, Posterpreis anlässlich der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), 2006

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

DC-THERA EU-Netzwerk GMP-Workshop, Erlangen, Juni 26-28, 2006

DC-THERA EU-Netzwerk GCP-Workshop, Erlangen, November 27-28, 2006

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Patientenaufklärungskampagne „Sonne ohne Reue" 14. Juli 2004

Patientenaufklärungskampagne „Sonne ohne Reue" 15. Juni 2005

Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie
Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Department of Ear, Nose, and Throat – Head and Neck Surgery
Chair of Otorhinolaryngology

Waldstraße 1, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33141
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36857

Ansprechpartner / Contact:
Priv. Doz. Dr. med. Christoph Alexiou
Dr. med. Klaus Bumm
Prof. Dr. med. Heinrich Iro
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33141
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36857

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Iro, Heinrich *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	heinrich.iro@uk-erlangen.de	-33141
Zenk, Johannes	Prof. Dr. med.	johannes.zenk@uk-erlangen.de	-33792
Hoppe, Ulrich	Prof. Dr.-Ing. Dr. rer. med.	ulrich.hoppe@uk-erlangen.de	-33826
Schick, Bernhard	Priv. Doz. Dr. med.	bernhard.schick@uk-erlangen.de	-33143
Alexiou, Christoph	Priv. Doz. Dr. med.	christoph.alexiou@uk-erlangen.de	-33142

Forschungsschwerpunkte

- Ultraschall und Endoskopie
- Audiologie, Laryngologie, Otologie, Somnologie
- Computerassistierte Chirurgie/Robotik
- Plastische Chirurgie
- Molekulare Medizin/Allergologie
- Juveniles Angiofibrom
- Magnetisches Drug Targeting

Research Focus

- Ultrasound and Endoscopy
- Audiology, Laryngology, Otology, Somnology
- Computer assisted surgery/Robotic
- Plastic Surgery
- Molecular Medicine/Allergology
- Juvenile Angiofibroma
- Magnetic Drug Targeting

1. Ultraschall und Endoskopie

Im Mittelpunkt der Untersuchung mit dem diagnostischen Ultraschall steht die Gewebedifferenzierung verschiedener Tumorentitäten und der Lymphknoten am Hals. Hierzu stehen derzeit Ultraschallgeräte der neuesten Generation zur Verfügung. Basierend auf Arbeiten der Arbeitsgruppe über die Kontrastmittelkinetik bei Tumoren in der Ohrspeicheldrüse, wurde mit entsprechender Software die Anflutungskurve im Tumor der Speicheldrüsen untersucht. Hierbei ergab sich ein interessanter Ansatz zur Differenzierung zwischen Zystadenolymphom, pleomorphen Adenom und Malignomen. Darüber hinaus konnten im Rahmen gleiche Untersuchungen der Kontrastmittelkinetik in der Kernspintomographie erfolgen. In einer ähnlichen Technik wurden darüber hinaus Halslymphknoten bei HNO-Tumorpatienten mit entsprechender Software und Ultraschallkontrastmittel untersucht. Basierend auf diesen Auswertungen wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum (Direktor Professor Dr. Ermert) die Auswertung von Ultraschallbefunden durch eine künstliche Intelligenz untersucht. Ein weiteres Arbeitsgebiet der Arbeitsgruppe stellt die Diagnostik und Therapie des Speichelsteinleidens dar. Neben der sonographischen Darstellung von Steinen wurden Grundlagenuntersuchungen zur Anwendbarkeit von Endoskopen in Speicheldrüsenausführungsgängen durchgeführt. In Kooperation mit der Industrie konnten nach Erproben mehrerer Prototypen für die Speichelgangsendoskopien neue Miniaturendoskope in den Markt eingeführt werden. Mit Hilfe des zusätzlich zur Verfügung bestehenden Instrumentariums wie Steinfangkörbchen, Fasszange, Lithologiebürste und Laserfaser, können nicht nur diagnostische, sondern interventionelle Eingriffe beim Speichelsteinleiden wie auch bei anderen Obstruktionen der abführenden Speichelgänge eingesetzt werden. Basierend auf Voruntersuchung hinsichtlich von Leptin und Ghrelin im Bereich der Speicheldrüsen, wird derzeit noch eine Untersuchung der Speichelchemie sowie eine sonographische Speicheldrüsenbiometrie und Serologie bei Patienten mit Adipositas und Ess- störungen. Weitere Arbeiten mit Leptin und Ghrelin sowie deren Rezeptoren befasste sich derzeit mit der Möglichkeit der verschiedenen Exposionen in verschiedenen Parotistumoren sowie der Exposition im Speichel als möglichen Tumormarker.

1. Ultrasound and Endoscopy

The focus of the department of ultrasound is the differentiation of malign and benign soft tissues by means of ultrasound techniques. 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 with equipment integrated software tools and the use of new ultrasonic contrast media of the third generation. Ultrasound contrast agent is used to study angioarchitecture and circulation dynamics in tumors of the salivary gland. In the distinction of benign and malignant cervical lymph nodes the blood circulation behavior of the intraoperative results is compared. 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 co-operation with industrial partners was the development of a new high flexible endoscope for salivary gland ducts. 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.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Mc Gurk, Salivary Research Unit, Maxillofacial Surgery, Guy's, King's and St Thomas' Dental Institute, King's College, London, UK

Prof. O. Nahlieli, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Zenk J, Bozzato A, Winter M, Gottwald F, Iro H (2004) Extracorporeal shock wave lithotripsy of submandibular stones: evaluation after 10 years. Ann Otol Rhinol Laryngol 113: 378-83

Zenk J, Gottwald F, Bozzato A, Iro H (2004) Submandibular sialoliths. Stone removal with organ preservation. HNO 53: 243-9

Zenk J, Koch M, Bozzato A, Iro H (2004) Sialoscopy—initial experiences with a new endoscope Br J Oral Maxillofac Surg 42: 293-8

Koch M, Zenk J, Bozzato A, Bumm K, Iro H (2005) Sialoscopy in cases of unclear swelling of the major salivary glands. Otolaryngol Head Neck Surg 133: 863-8

Zenk J, Bozzato A, Steinhart H, Greess H, Iro H (2005) Metastatic and inflammatory cervical lymph nodes as analyzed by contrast-enhanced color-coded Doppler ultrasonography: quantitative dynamic perfusion patterns and histopathologic correlation. Ann Otol Rhinol Laryngol 114: 43-7

Iro H, Dlugaiczyk J, Zenk J (2006) Current concepts in diagnosis and treatment of sialolithiasis. Br J Hosp Med (Lond) 67: 24-8

2. Audiologie

Die wichtigste soziale Funktion des Hörens ist das Verstehen gesprochener Sprache. Bislang sind die Mechanismen der Sprachperzeption nur unzureichend geklärt. In der Arbeitsgruppe werden Biosignale, wie otoakustische Emissionen oder EEG-Signale, während definierter akustischer Stimulation aufgezeichnet und analysiert. Mit modernen Methoden der Biosignalverarbeitung werden spezifische Signalparameter bestimmt und extrahiert. Die Signalparameter werden mit den Sprachverständnisleistungen in Beziehung gesetzt. Es zeigte sich, dass diese Messungen auch für den Nachweis der auditorischen Verarbeitung bei Cochlear Implant Patienten genutzt werden können.

2. Audiology

The most important function of the auditory system for communication is the perception of speech. Until now, the underlying mechanisms for speech perception are only rudimentary understood. In the research group biosignals as otoacoustic emissions and EEG signals are derived during acoustic stimulation with distinct speech signals. Modern methods of biosignal processing are used in order to determine and extract speech specific parameters. These parameters are compared with the actual speech perception abilities in normally hearing subjects and hearing impaired subjects. Further studies will focuse on the investigation of cochlear implant subjects.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Cochlear Ltd. London

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kummer P, Burger M, Schuster M, Eysholdt U, Hoppe U (2006) Cortical auditory evoked potentials to acoustic changes in speech stimuli in children. Folia Phoniatr Logop 58: 175-85

Rosanowski F, Eysholdt U, Hoppe U (2006) Influence of leisure-time noise on outer hair cell activity in medical students. Int Arch Occup Environ Health 80: 25-31

3. Laryngologie

Endoskopische, ebenso wie akustische Stimmuntersuchungen im klinischen Umfeld, basieren im Allgemeinen auf der stationär gehaltenen Phonation eines Vokales, weil die Konstanz der Parameter Tonhöhe und Lautstärke die Analyse erleichtert. Gerade die dynamischen Variationen von Frequenz und Intensität, wie sie zur Prosodie und Intonation bei der menschlichen Kommunikation genutzt werden, sind mit dieser Methode jedoch nicht erfassbar. Von daher sind nicht-stationäre Stimmgebungsprozesse für die Beurteilung der Stimme in den Punkten Qualität und Leistungsfähigkeit von großer Bedeutung. Moderne Untersuchungsmethoden, wie die Hochgeschwindigkeitsglottographie, gestatten eine Visualisierung der Stimmentstehung auch unter dynamischen nicht-stationären Untersuchungsbedingungen. Diese Aufnahmen konnten mittels eines physikalischen Modells bei zahlreichen gesunden und pathologischen Stimmen ausgewertet und interpretiert werden. Das Kernziel des Projekts ist die modellbasierte Klassifizierung von zeitveränderlichen Stimmgebungsprozessen. Die biomechanischen Modellsimulationen sollen ein tieferes Verständnis für die dynamischen Einstellvorgänge der Stimme bei der nicht-stationären Sprachlautbildung eröffnen. Zur Klassifizierung werden nicht-stationäre Schwingungsmuster aus Hochgeschwindigkeits-Aufnahmen (HG-Aufnahmen) der Stimmlippen herangezogen und durch die kombinierte Auswertung des dazugehörigen akustischen Signals unterstützt. Dabei soll die Klassifizierung eine quantitative Bewertung der nicht-stationären Schwingungsmuster ermöglichen und damit die Grundlage für ein klinisches Diagnoseverfahren sowie zur Therapiekontrolle von Stimmstörungen geschaffen werden.

3. Laryngology

The endoscopic and acoustic investigation of voice disorders is usually based upon sutained phonation, because the currently available analysis is only possible for stationary signals. However, the dynamic variation of frequency and intensity are substantial for real life speech as for prosody and cannot be measured with the current analysis methods. Modern techniques as the high-speed glottography allow the visualisation of the voice source even when non-stationary processes take place. A recently developed model was used to explain normal and pathological voices for sustained phonation. The main goal of the project is the model-based of time dependent processes of voicing. The numeric simulations will provide a deeper insight in the fine adjustment of muscle tension etc. Non stationary vibration pattern serve as a data base for analysis. They will be combined with the acoustic signal. Hence, a quantitative Assessment of non stationary recordings will be enabled. This will be the basis for a clinical diagnostic tool for voice disorders.

Internationale Kooperationen / International collaborations

D. Berry, UCLA, Los Angeles, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lohscheller J, Dollinger M, Schuster M, Schwarz R, Eysholdt U, Hoppe U (2004) Quantitative investigation of the vibration pattern of the substitute voice generator. IEEE Trans Biomed Eng 51: 1394-400

Rasp O, Lohscheller J, Doellinger M, Eysholdt U, Hoppe U (2006) The pitch rise paradigm: a new task for real-time endoscopy of non-stationary phonation. Folia Phoniatr Logop 58: 175-85

Schwarz R, Hoppe U, Schuster M, Wurzbacher T, Eysholdt U, Lohscheller J (2006) Classification of unilateral vocal fold paralysis by endoscopic digital high-speed recordings and inversion of a biomechanical model. IEEE Trans Biomed Eng 53: 1099-108

Wurzbacher T, Schwarz R, Dollinger M, Hoppe U, Eysholdt U, Lohscheller J (2006) Model-based classification of nonstationary vocal fold vibrations. J Acoust Soc Am 120: 1012-27

4. Otologie

Die Untersuchung von VASP-/- Mäusen erbrachten die Befunde einer verzögerten Hörentwicklung, einer erhöhten Lärmempfindlichkeit und einer fehlenden kompensierenden MENA-Proteinexpression in den Pfeilerzellen bei Verlust der VASP-Expression. Die verzögerte Hörentwicklung bei VASP-/- Mäusen war auf molekularer Ebene mit einer verzögerten Entwicklung von Aktinfilamentbildungen im äußeren Pfeilerkopf assoziiert. Elektronenmikroskopische Untersuchungen fanden Hinweise auf die Ausbildung eines Gelenks zwischen der inneren und äußeren Pfeilerzelle. Basierend auf diesen Befunden wurde ein neues Modell der Innenohrmechanik entwickelt, welches erstmalig durch die Berücksichtigung einer Gelenkstruktur im Corti-Organ, die bereits aufgrund mathematischer Überlegungen geforderte Rotationskomponente bei Auslenkung der Basilarmembran, erklären kann. Untersuchungen zur Entwicklung neuer Innenohrvektoren konnten zeigen, dass Cy3-markierte Silika-Nanopartikel bei Platzierung an der Rundfenstermembran von den neuronalen Strukturen des Innenohres aufgenommen werden. Unter der Einwirkung eines

Magnetfeldes zeigten Eisennanopartikel bei Platzierung an der Rundfenstermembran einen guten Übertritt in das Innenohr.

4. Otology

Analysis of VASP-/- mice found delayed hearing onset, increased noise sensitivity, and loss of MENA protein expression in outer pillar cells in the absence of VASP expression. Delayed hearing onset was associated on the molecular level with a delay of actin filament formation in the outer pillar head plate. Electron scanning microscopy found evidence for a joint-like connection between the inner and outer pillar head plates. Based on these findings a new model of inner ear mechanics was developed that provides for the first time the ability to explain transversal basilar membrane deflection into a radial movement as being deducted from the geometry of the organ of Corti already before. Analysis of new inner ear vectors detected uptake of Cy3-marked silica nanoparticles by neuronal structures of the inner ear. Magnetic nanoparticles placed at the round window membrane showed a promising transfection capacity of the inner ear.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schick B, Praetorius M, Eigenthaler M, Jung V, Müller M, Walter U, Knipper Medizinische Fakultät (2004) Increased noise sensitivity and altered inner ear MENA distribution. Cell Tissue Res 318: 493-502

5. Schlaflabor / Somnologie

Im Schlaflabor erfolgt neben der Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen, wie dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom oder der primären Ronchopathie, eine individuelle Beratung und Therapieanpassung, hier vor allem von nasalen CPAP (= continous positive airway pressure) Beatmungsmasken bei OSAS. Weiterhin liegt ein wesentlicher Schwerpunkt auf der chirurgischen Therapie des primären Schnarchens. Hier kommen unterschiedliche Operationsverfahren, zum Beispiel mittels Coblation oder dem CO2 Laser, zum Einsatz. Dabei wird streng darauf geachtet, dass individuell für jeden Patienten das für ihn passende Operationsverfahren gewählt wird. Desweiteren umfasst ein Projekt den Vergleich zwischen der Technik der Weichgaumencoblation und anderen velumchirurgischen Eingriffen (wie die Uvulopalatopharyngoplastik). Ein anderes Projekt untersucht die Wirksamkeit eines nasalen Stents bei obstruktivem Schlafapnoesyndroms im Vergleich zur nCPAP Therapie. Dabei soll untersucht werden, ob durch solch einen Applikator der Apnoe- Hypopnoe- Index signifikant gesenkt werden kann und als Alternative zur nCPAP Therapie in Betracht gezogen werden kann.

5. Laboratory for sleep disorders / Somnology

The projects are focused on a surgical treatment of primary snoring and obstructive sleep apnea. Besides, the well known nCpap therapie in obstructive sleep apnea we try to find alternative treatment options. Therefore, we are inventing a special nasopharyngeal stent in order to prevent obstruction in patients suffering of obstructive sleep apnea. Results are to be compared to nCpap therapie. Concerning the treatment of primary snoring we are comparing a coblation assisted palatoplasty to general uvuloplatopharyngoplasty or other surgical methods such as laser assisted uvuloplasty.

6. Computerassistierte Chirurgie / Robotik

Im Forschungsbereich „Computerassistierten Chirurgie und Robotik" wurden Aspekte der „intraoperativen Navigation" und der „voll autonomen Operationsinstrumente" bearbeitet. Im Bereich der intraoperativen Navigation wurden Laborversuche zur Bestimmung der operativen Genauigkeiten und Methoden zur objektiven Genauigkeitsbestimmung erforscht. Dabei konnte gezeigt werden, dass große und oft nicht entdeckte Genauigkeitsschwankungen bestehen. Insbesondere sind diese von Bedeutung bei der Verwendung einer bestimmten Markerkugel-Sorte und der Oberflachen-Scanning Registrierung. Bei Rahmenbasierten Verfahren wurden diese Schwankungen nicht beobachtet. Weiterhin wurde ein Navigationssystem eingeführt, welches insbesondere für Operationen im Bereich der Laterobasis und Rhinobasis konzipiert wurde. Das CAPPA-ENT System basiert auf einer rahmengebunden Navigation die sich durch hohe intraoperative Genauigkeiten auszeichnet. Im Bereich der Robotik wurden erste Laborversuche zur vollautonomen Eröffnung der Keilbeinhöhle vorgenommen. Neue Operationsinstrumente wurden entwickelt, die sowohl im Bereich der Robotik als auch der herkömmlichen Nasennebenhöhlenchirurgie Anwendung finden. Der Operationsroboter wurde modular aufgebaut und es wurde ein externes Navigationsgerät angebunden zur redundanten Überwachung.

6. Computer aided surgery / Robotics

The group of computer aided surgery and robotics focused its research on the advancement of clinical navigation and robotic procedures. The field of clinical navigation worked the often hidden and not apparent errors and inaccuracies of navigation procedures. Its research let to the identification of some special markers as error source. Furthermore, it described the increase of error magnitude associated with increasing distance from the registration surface. These findings led to the modification of a newly developed navigation system CAPPA which was therefore custom-made for ENT procedures. The Robotics group worked on laboratory tests of fully autonomous drilling and opening of the sphenoid sinus. Especially, safety features and hardware improvements were addressed. New drills, drill-

heads and endoscopes have been developed in the process. The system setup was changed from an all-in-one setup towards a modular system where robot and control unit are separated and an external navigation system was added for redundant control.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Steinhart H, Bumm K, Wurm J, Vogele M, Iro H (2004) Surgical application of a new robotic system for paranasal sinus surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 113: 303-9

Bumm K, Wurm J, Bohr C, Zenk J, Iro H (2005) New endoscopic instruments for paranasal sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 133: 444-9

Bumm K, Wurm J, Rachinger J, Dannenmann T, Bohr C, Fahlbusch R, Iro H, Nimsky C (2005) An automated robotic approach with redundant navigation for minimal invasive extended transsphenoidal skull base surgery. Minim Invasive Neurosurg 48: 159-64

Wurm J, Bumm K, Steinhart H, Fahlbusch R, Iro H (2005) Endonasal removal of a large recurrent craniopharyngioma using intraoperative navigation. HNO 53: 973-7

Wurm J, Bumm K, Steinhart H, Vogele M, Schaaf HG, Nimsky C, Bale R, Zenk J, Iro H (2005) Development of an active robot system for multi-modal paranasal sinus surgery. HNO 53 :446-54

7. 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 warden, 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-TexTM). Von besonderem Interesse sind die Inzidenz postoperativer Fadenfisteln sowie die Haltbarkeit und Zuverlässigkeit des Nahtmaterials zur Sicherung des gewünschten operativen Ergebnisses.

7. 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-TexTM). 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.

8. Molekulare Medizin

Arbeitsgruppe Cholesteatome: Cholesteatome des Mittelohres zeichnen sich klinisch durch ein ausgesprochen aggressives Wachstum aus. Unklar ist, ob genetische Veränderungen der invasiven Epithelschicht ursächlich zu dem invasiven Wachstum des Cholesteatoms führen. Mit dem neuen 100 K Array Gen Chip der Firma Affymetrix wurde DNA von zehn Cholesteatomen untersucht. Durch diese SNP-Analysen konnten Chromosomen-Abberationen gefunden werden. Anhand der Abberationen wurden bisher zwei gehäuft vorkommende Bereiche ausgewählt. Durch die Immunhistologie konnten im Epithelgewebe von Cholesteatomen Proteinexpressionen beobachtet werden. Dies bestärkt den Verdacht, es könne sich um Proteine handeln, die im Wachstum des Cholesteatoms eine Rolle spielen. Arbeitsgruppe Tumormarker: Ziel der Arbeitsgruppe ist die Identifizierung von pathognomischen Markern von malignen und benignen Erkrankungen. Im HNO Gebiet werden dabei Strategien verfolgt, die eine Identifizierung von pathologischen Prozessen, anhand von Speichel und Serumproben, ermöglichen. Verwendet werden dazu SELDI-TOF Analysen mit Protein-Arrays. Es konnten hier Proteine identifiziert werden, die sowohl im Speichel als auch im Serum von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen vorkommen. Arbeitsgruppe Immunologie/SP17: Ziel der Gruppe ist die Generierung von Dendritenzell-Vakzinen für Plattenepithelkarzinome und einer zellulären Immuntherapie gegen SP17 positive Tumore. SP17 ist

ein bekanntes Tumorantigen und es scheint auch im Plattenepithelkarzinom bei metastatischer in vivo Transformation eine Rolle zu spielen. Erste in vitro Untersuchungen zeigten eine erfolgreiche „killing rate" von 65% gegen autologes Tumorgewebe. Diese Ergebnisse zeigen die Möglichkei auf, SP17 in die Liste potentieller Tumorantige für Plattenepithelkarzinome aufzunehmen.

8. Molecular medicine

Cholesteatoma-group: Cholesteatomas of the middle ear sometimes exhibit extremely aggressive growth features. It is so far unknown whether parts of the epithelial layer play a role in promoting this aggressive growth. We used Affymetrix 100K GeneArray Chips on Cholesteatoma DNA for SNP analysis of chromosomal aberrations. Two areas with condensed aberrations were detected. Further analysis correlated the aberration with protein expression levels. Tumormarker-group: This group emphasizes on the detection of pathognomonic marker proteins in serum and saliva fluids from patients suffering from squamous cell carcinomas an/or parotid gland malignancies. SELDI-TOF mass spectrometry was used for detecting disease specific protein expression levels. Immunology/SP17-group: Sp17 is a recently identified cancer-testis tumor-antigen. We have shown that it is expressed at both mRNA and protein levels in neoplastic cells from up to 60% of patients affected by head neck cancer and is therefore a suitable target for a tumor vaccine. These observations provide the basis for a clinical study aimed at inducing a cellular immune response directed at Sp17-positive head neck cancer patients. First in vitro results indicate a CTL restricted killing rate of up to 65%.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Franceschini B, Grizzi F, Colombo P, Soda G, Bumm K, Hermonat PL, Monti M, Dioguardi N, Chiriva-Internati M (2004) Expression of human sperm protein 17 in melanophages of cutaneous melanocytic lesions. Br J Dermatol 150: 780-2

Grizzi F, Chiriva-Internati M, Franceschini B, Bumm K, Colombo P, Ciccarelli M, Donetti E, Gagliano N, Hermonat PL, Bright RK, Gioia M, Dioguardi N, Kast WM (2004) Sperm protein 17 is expressed in human somatic ciliated epithelia. J Histochem Cytochem 52: 549-54

Bumm K, Grizzi F, Franceschini B, Koch M, Iro H, Wurm J, Ceva-Grimaldi G, Dimmler A, Cobos E, Dioguardi N, Sinha UK, Kast WM, Chiriva-Internati M (2005) Sperm protein 17 expression defines 2 subsets of primary esthesioneuroblastoma. Hum Pathol 36: 1289-93

9. Allergologie / klinische Immunologie und Rhinologie

Im hno-ärztlichen Erkrankungsspektrum stellen allergische Rhinokonjunktivitis, als auch Rhinosinusitiden mit oder ohne Nasenpolypen ein häufiges Krankheitsbild dar. Eine umfassende Diagnostik und Therapie wird in der allergologisch/rhinologischen Funktionsabteilung angeboten. Orale Steroide und Antibiotika werden häufig bei der Behandlung von Nasenpolypen eingesetzt. Es ist das Ziel die pathophysiologischen Zusammenhänge von eosinophiler Entzündungsreaktion und Therapie darzustellen, möglicherweise spielen bakterielle Superantigene eine Rolle. Mit diesem Hintergrund wird die Wirkung von oralen Steroiden oder Doxycyclin prospektiv bei Patienten mit chronisch Rhinosinusitis mit Polypen anhand von klinischen Parametern und biologischen Markern (IL-5, IL-5 receptor alpha, ECP, TGFß1, IgE and specific IgE) untersucht. Weitere Genexpressionsstudien zum Pathomechanismus der chronischen Rhinosinusitis werden an intraoperativ gewonnenem Patientenmaterial in Kooperation mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie durchgeführt. Mit der Methodik der Mukosaoxygenation als ex vivo Verfahren (Kooperation Medizinischen Klinik I) werden Proben nasaler Polypen zur funktionellen Untersuchung beteiligter Entzündungsmediatoren (u.a. ECP, Histamin, Tryptase) stimuliert. Ein weiterer Schwerpunkt im Bereich der klinischen Forschung liegt in der prospektiven Prüfung der Effizienz oraler Corticosteroide als postoperative Behandlung bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Eine multizentrische doppelblinde placebo-kontrollierte Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Fa. Merck, dem IMBE Erlangen und der Universitätsapotheke initiiert. Patienten erhalten direkt postoperativ ein orales Corticosteroid oder Placebo über einen Zeitraum von 4 Wochen. Der wesentliche Zielparameter ist die Rezidivrate nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren. Teilnehmende Zentren sind die HNO-Universitätkliniken in Dresden, Düsseldorf, Leipzig, Kiel, Regensburg, Berlin Charite, Marburg und die städtischen HNO-Kliniken in Stuttgart (Vinzenz-KH) und Karlsruhe.

9. Allergology /clinical immunology and rhinology

All diagnostic tools and most recent therapeutic options are currently available for treating patients with atopic disposition. Patients with sensitivity to ASA demonstrate a subgroup of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyps and associated with bronchial asthma. Nasal polyps are a disease of the mucous membranes of the nose and paranasal sinuses characterized by eosinophilic infiltration. Oral Corticosteroids (OCS) and antibiotics are commonly used for treatment, however, investigations on the pathogenesis are remarkably insufficient. Recent evidence suggests that bacterial superantigens might play an important role in the pathogenesis of nasal polyps. At present a double-blind randomized placebo-controlled trial on clinical and biological effects of oral corticosteroids or doxycycline in patients with nasal polyps focuses on clinical and biological markers. Further studies on gene expression in surgically selected polyp tissue are performed. The stimulation of functional intact polyp tissue under invitro conditions with the biopsy mucosa oxygenator is used for investigating relevant mediators of inflammation. The focus in clinical research is the prospective evaluation of oral corticosteroids used as post-surgical treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. A multi-centered double-blind placebo-controlled study was initiated in cooperation with Merck, IMBE and university pharmacy. Patients receive oral corticosteroids or placebo starting on the first post-

surgical day for four weeks and a major evaluation parameter is the rate of recurrences after two years.

Internationale Kooperationen / International collaborations

C. Bachert MD, PhD, Dept. of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, Ghent, Belgium

Prof. F.-T. Liu, MD PhD, University of California Davis, Sacramento, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Iro H, Mayr S et al. (2006) Clinical outcome of partial ethmoidectomy for chronic rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 263: 572-7

10. Juveniles Angiofibrom

Die Pathogenese des juvenilen Angiofibroms ist trotz charakteristischer Eigenschaften des fibro-vaskulären Tumors (Entstehung im hinteren Abschnitt der Nasenhaupthöhle, Blutversorgung aus der A. carotis externa und A. carotis interna, nahezu ausschließliches Auftreten bei männlichen Jugendlichen, häufig aggressives Wachstumsverhalten, vielfältige irreguläre Gefäßstrukturen) bis heute ungeklärt. In einer Übersichtsarbeit war es möglich, die Theorie einer Einbeziehung von Relikten der ersten Branchialbogenarterie in die Gefäßkomponente des Tumors international vorzustellen. Erste Befunde von vielfältigen chromosomalen Aberrationen bestätigten sich in einer Analyse von 29 Tumorproben (vergleichende genomische Hybridisierung, Matrix-Array-Analyse). Konsensusregionen chromosomaler Aberrationen (4q, 6, 8, 12, 16, 17, 22, Y, X) konnten ebenso wie einzelne interessante Kandidatengene (AURKA, MDM2) definiert werden. FISH-Analysen ermöglichten die Bestätigung von detektierten Verlusten im Bereich des Chromosoms 17 (p53, Her-2/neu). Aktuelle SNP-Analysen des Tumors mit einem 100K-Array bestätigen den Befund vielfältiger chromosomaler Veränderungen in juvenilen Angiofibromen. Für das c-myc-Onkogen konnte eine genetische Heterogenität in fortgeschrittenen Tumorstadien mit deutlich erhöhter Proteinexpression nachgewiesen werden. Mastzellen und T-Lymphozyten wurden als eine wesentliche zelluläre Komponente (durchschnittlich 30%) im juvenilen Angiofibrom beschrieben. Eine spezifische Expression von Lamininketten in den Tumorgefäßen erbrachte Hinweise auf einen embryonalen Gefäßursprung.

10. Juvenile angiofibroma

Despite of specific clinical findings (origin in the posterior nasal cavity, blood supply from the external and internal carotid arteries, almost exclusive manifestation in adolescent males, frequent aggressive growth pattern, numerous irregular configurated vessels) pathogenesis of juvenile angiofibromas remains unknown. Theory of tumor development based on incomplete regression of the first branchial arch artery was presented internationally. First findings of numerous chromosomal aberrations in juvenile angiofibromas were proved by analysing 29 tumor specimens (comparative genomic hybridisation, matrix array analysis). Consensus regions of chromosomal aberrations (4q, 6, 8, 12, 16, 17, 22, Y, X) as well as interesting candidate genes (AURKA, MDM2) were defined. FISH studies allowed to confirm chromosomal losses on chromosome 17 (p53, Her-2/neu). Genetic heterogeneity was detected for the c-myc oncogene with elevated protein expression levels in advanced juvenile angiofibromas. Mast cells and T-lymphocytes were found to be a main cellular tumor component (30% in average) in juvenile angiofibromas. Detection of a specific laminin expression pattern in tumor vessels found evidence for vessels of early developmental stage.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. P. Nicolai, ENT-Department, University Brescia

Prof. Dr. W. Golabek, ENT-Department, University Lublin

Prof. Dr. T. Hofmann, ENT-Department, University Graz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schick B, Urbschat S (2004) New aspects of pathogenesis of juvenile angiofibroma. Hosp Med 65: 269-273

Schick B, Veldung B, Wemmert S, Jung V, Montenarh M, Meese E, Urbschat S (2005) p53 and Her-2/neu in juvenile angiofibromas. Oncol Rep 13: 453-457

Schick B, Wemmert S, Jung V, Steudel WI, Montenarh M, Urbschat S (2006) Genetic heterogeneity of the c-myc oncogene in advanced juvenile angiofibromas Cancer Genet Cytogenet 164: 25-31

11. Magnetisches Drug Targeting

In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene regionale und zielgerichtete Arzneimitteapplikation für die Therapie von Tumoren entwickelt, um gesunde Zellen vor erhöhter Exposition zu schützen und eine höhere Wirkstoffkonzentration im Tumor zu erreichen. Der therapeutische und der toxische Effekt von zellschädigenden Medikamenten ist oftmals so eng miteinander verbunden, dass selbst geringe Veränderungen der Arzneimittelverteilung zugunsten des Zielorgans hilfreich sein können. Insofern kann jeder Ansatz, der zu einer gezielten Konzentrationssteigerung eines Chemotherapeutikums im Tumor führt auch eine Erhöhung der therapeutischen Effizienz mit sich bringen. Für den Patienten kann das eine bessere Wirksamkeit der Chemotherapie bei geringerer Inzidenz und Intensität unerwünschter Wirkungen, also besserer Verträglichkeit bedeuten. Magnetisches Drug Targeting ist eine Möglichkeit der zielgerichteten und lokoregionären Tumortherapie. Hierbei werden Ferrofluide (=kolloidale Lösung magnetischer Partikel, hydrodynamischer Durchmesser ca. 100nm), an die 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 fokusiert wird. Im Labor für Nanotechnologie/lokale Tumortherapie der Klinik werden umfangreiche Arbeiten zur Synthese biokompatibler nanopartikulärer Trägersysteme und deren Anwendung am Tiermodell durchgeführt. Ziel der Studien ist es, die Voraussetzung für eine Anwendung bei Tumorpatienten zu erreichen („Translational Cancer Research“).

11. Magnetic Drug Targeting

In the last 20 years different regional medical applications for cancer treatment were developed, in order to protect healthy cells against increased exposition and to achieve a higher active substance concentration in the tumor. The therapeutic and the toxic effect of celldamaging agents are often so closely connected that even small changes of the distribution can be helpful to increase the efficacy in the respective body compartment. To that extent each approach, which leads to an increase of the chemotherapeutic agent in the tumor also increases the therapeutic efficiency. This could lead in patients to a better effectiveness of the chemotherapy and this could mean a lower incidence and intensity of unwanted effects, thus better compatibility. Magnetic Drug Targeting is a possibility of the purposeful and locoregional cancer therapy. Here ferrofluids (=colloidal solution of magnetic particles, hydrodynamic diameter approx. 100nm), bound reversibly to cytostatic drugs are injected into blood vessels and enriched under the presence of an external magnetic field in a certain body compartment. Ferrofluids serve as transportation vehicles, in order to concentrate the bound chemotherapeutic agents over the blood way in the desired target area which is in the focus of an appropriate external magnetic field. In the laboratory for nanotechnology/local tumor therapy of the clinic extensive work is accomplished for the synthesis of biocompatible nanocarrier systems and their application in animal models. The aim of these basic research studies is to create the conditions for human trials („Translational Cancer Research").

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Alexiou C, Jurgons R, Iro H (2004) Magnetische Nanopartikel für die Chemotherapie. Biomedizinische Technik 49: 712-713

Alexiou C, Jurgons R, Parak FG, Weyh T, Wolf B, Iro H (2004) Applications of nanotechnology in medicine. IEEE Conference Proceeding NANO 233-235

Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, Erhardt W, Bergemann C, Parak F, Iro H (2005) Magnetisches Drug Targeting – ein neuer Ansatz in der lokoregionären Tumortherapie mit Chemotherapeutika. HNO 53: 618-622

Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, Hilpert A, Bergemann C, Parak F, Iro H (2005) In vitro and in vivo investigations of targeted chemotherapy with magnetic particles. Journal of Magnetism and Magnetic Materials 252: 363-366

Alexiou C, Diehl D, Henninger P, Iro H, Röcklein R, Schmidt W, Weber H (2006) A high field gradient Magnet for Magnetic Drug Targeting. IEEE Transactions on Applied Superconductivity 16: 1527-1530

Alexiou C, Jurgons R, Seliger C, Iro H (2006) Medical applications of magnetic nanoparticles. Journal of Nanoscience and Nanotechnology 6: 2762-2768

Alexiou C, Jurgons R, Seliger C, Kolb S, Heubeck B, Iro H (2006) Distribution of mitoxantron after Magnetic Drug Targeting – Fluorescence microscopic investigations on VX2 squamous cell carcinoma cells. Zeitschrift für Physikalische Chemie 220: 235-240

Jurgons R, Seliger C, Hilpert A, Trahms L, Odenbach S, Alexiou C (2006) Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy. Journal of Physics – Condensed Matter 18: 2893-2902

Wiekhorst F, Seliger C, Jurgons R, Steinhoff U, Eberbeck D, Trahms L, Alexiou C (2006) Quantification of Magnetic Nanoparticles by Magnetorelaxometry and comparison to histology after Magnetic Drug Targeting. Journal of Nanoscience and Nanotechnology 6: 3222-3225

12. Tumordokumentation

Der aus retrospektiven Studien gewonnene Erkenntniszuwachs ist notwendige Grundlage für die Planung prospektiver, randomisierter Studien in der Onkologie. Hierzu unterhält die Klinik eine spezielle Datenbank, in die die Erkrankungs- und Verlaufsdaten aller seit 1970 behandelter Tumorpatienten einfließen. Zur Komplettierung und Aktualisierung der Datenbank wurden im Jahr 2006 drei medizinische Dokumentations- und Studienassistentinnen eingestellt. Inzwischen sind über 9000 Behandlungssequenzen an etwa 6000 Patienten dokumentiert. Ziel der zukünftigen Auswertungen wird unter anderem sein, ausgehend von den zu Behandlungsbeginn feststehenden Parametern, ein individuelles Risiko- bzw. Prognoseprofil zu erstellen, das die Grundlage für die Therapieplanung darstellen soll.

12. Tumor documentation

The results from retrospective studies is necessary and describes the basis to perform prospective and randomized studies in oncology. For this reason the hospital maintains a special data base, into which the data of all treated tumor patients since 1970 will be registered. For the completion and actualization of the data base in the year 2006 three medical documentation and study female assistants were adjusted. In the meantime over 9000 treatment sequences at approximately 6000 patients are documented. A goal of the future evaluations will be to achieve informations in advance on the basis of these parameters to calculate individual risk and/or prognosis profile which could be helpful in treatment of patients.

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 222.431 €	2005: 314.556 €	2006: 341.335 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 70.892 €	2005: 98.358 €	2006: 109.039 €

Berufungen / Appointments

Dr. med. Christoph Alexiou: Lokale Chemotherapie mit Magnetischem Drug targeting (5.2.2004)

Dissertationen / Doctorate theses

Grab, Philipp Dr. med.:Tracheotomie bei Kindern und Jugendlichen. Eine retrospektive Auswertung von Patienten des Universitätsklinikums Erlangen (2004)

Güttler, Nadja Dr. med.:Extra- und intrakranielle farbkodierte Duplexsonographie bei Patienten mit akuter idiopathischer Innenohrschwerhörigkeit und/oder aktutem subjektivem Tinnitus (2004)

Kollert, Malte Dr. med.: Indikationen und Komplikationen des erweiterten transtemporalen Zugangs nach Wigand: Eine retrospektive Analyse von 1016 Patienten aus den Jahren 1979-1997 (2004)

Pohl, Karin Dr. med.: Langzeituntersuchung nach plastischen Nasenoperationen (2004)

Schwider, Heike Dr. med. dent.: Otochirurgische und neurochirurgische Behandlung bilateraler Akustikusneurinome (Vestibularisnerv-Schwannome) (2004)

Bohr, Christoher Dr. med.: Veränderungen des Markraumgewebes im Rahmen der Fettobliteration von Nasennebenhöhlen: Eine vergleichende magnetresonanztomographische und histologische Studie (2005)

Flögel, Stefanie Dr. med.: Diagnostik, Therapie und Behandlungsergebnisse bei kongenitaler Choanalatresie - eine Untersuchung am Patientengut der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkranke des Universitätsklinikums Erlangen (2006)

Franzke, Katrin Dr. med. dent.: Ergebnisse nach endonasaler Dakryozystorhinostomie - Langzeiterfahrungen (2006)

Hetzer, Andrea Dr. med.: Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie der Arteria basilaris im Rahmen einer Langzeitbeobachtung von Patienten mit idiopathischer Innenohrschwerhörigkeit und/oder chronischem Tinnitus (2006)

Huber, Christine Dr. med.: Therapieergebnisse bei glottischen T3 - Larynxkarzinomen (1970-1990) (2006)

Kaul, Ana Dr. med. dent.: Prophylaktische und notfallmäßige Unterbindung der Aa. Carotides bei Patienten mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Gebiet (2006)

Moreano Guerra, Ivana Dr. med. dent.: Automatische Graduierung von motorischen Gesichtsparesen (2006)

Rehbehn, Christopher Dr. med. dent.: Untersuchungen zur Verwendung eines Rauschgenerators bei der Behandlung des akuten Tinnitus (2006)

Sadri, Khashyar Dr. med. dent.: Sialolithiasis der großen Kopfspeicheldrüsen:Untersuchungen am Erlanger Patientengut nach Etablierung drüsenerhaltender Therapiekonzepte (2006)

Simakina, Swetlana Dr. med.: Kopf-Hals-Karzinome: Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede? (2006)

Stolz, Dominik Dr. med.: Laterale Halszysten und Halsfisteln Untersuchung am Patientengut der Hals-Nasen-Ohren-Klinik/Kopf- und Halschirurgie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg von 1992 bis 2002 (2006)

Ultsch, André Dr. med.: Die Halslymphknotenmetastasierung des Tonsillenkarzinoms - eine retrospektive Auswertung von 395 Patienten (2006)

Wißmüller Stefanie Dr. med. dent.: Evaluation der präoperativen Hepatitis C und HIV-Antikörper-Testung (2006)

Wolf, Gregor Dr. med.: Zelltransplantationen zum Liquorfistelverschluss: Erfahrungen mit Fibrinkleber und Fibroblasten (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Frank Gottwald, 2005

Dr. med. Klaus Bumm, 2006

Dr. med. Alessandro Bozzato, 2006

Dr. med. Florian Ruberg, 2006

Dr. med. Carsten Finke, 2006

Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships 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
1. 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)
Vorsitzender des Tumorzentrums Erlangen-Nürnberg
Mitherausgeber, HNO-Praxis heute, Springer, Berlin
Mitherausgeber, HNO
Beirat, Der Onkologe
Beirat, Onkologie
Gutachter, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology
Gutachter, Endoscopy
Gutachter, Strahlentherapie und Onkologie
Gutachter, Annals of Otology, Rhinology & Laryngology

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Hans-Joachim-Denecke-Preis 2004 der deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie verliehen an Dr. Klaus Bumm und Dr. Jochen Wurm für Ihre Arbeit: Entwicklung eines aktiven Robotersystems für die multimodale Chirurgie der Nasennebenhöhlen. Fulda, im Mai 2004

Erster Posterpreis 2005 der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn an die Arbeitsgruppe: Priv. Doz. Dr. Christoph Alexiou, Dr. Roland Jurgons, Oliver Brunke, Priv. Doz. Dr. Roland Hausmann, Professor Dr. Kerstin Amann, Dr. Christian Seliger, Professor Dr. Heinrich Iro, Professor Dr. Stefan Odenbach, Erlangen/Bremen für das Poster mit dem Titel: „Röntgentomographische Darstellung von magnetischen Nanopartikeln im VX2-Plattenepithelkarzinom des Kaninchens" Erfurt, im Mai 2005

Erster Posterpreis 2006 anlässlich der 6th International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers an die Arbeitsgruppe: C. Seliger, R. Jurgons, F. Wiekhorst, D. Eberbeck, L. Trahms, H. Iro, C. Alexiou. Titel des Posters: "Simulation of Magnetic Drug Targeting with an in vitro circulation model" Krems, Österreich, 20. Mai 2006

Wissenschaftspreis 2006 der Stiftung Tumorforschung Kopf-Hals an Herrn Priv. Doz. Dr. med. Christoph Alexiou. Titel der Arbeit: „Magnetisches Drug Targeting – ein neuer Ansatz in der lokoregionären Tumortherapie mit Chemotherapeutika" Wiesbaden, 4. Dezember 2006

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

37. HNO-Fortbildungsseminar: Der Fokus im Kopf-Hals-Bereich, Mythos oder Fakt?, 6. – 7.03.2004

A- und B-Scan Sonographie Aufbaukurs; 20./21.03.2004; 19. – 20.03.2005, 18./19.03.2006

4., 5. und 6. Internationaler Operationskurs „Plastisch-rekonstruktive und ästhetische Nasen- und Ohrmuschelchirurgie, Blepharoplastik und Face Lift"; 26. – 29.05.2004, 6. – 9.04.2005 und 10. – 13.05.2006

Farbdopplersonographie der Hirn versorgenden Gefäße und Halsweichteile im Kopf-Hals-Bereich; 2.07.2004, 1.07.2005, 30.06.2006

A- und B-Scan-Sonographie-Abschlusskurs; 3./4.07.2004, 2./3.07.2005, 1.-2.07.2006

2., 3. und 4. Internationaler Speicheldrüsenkurs; 29.09. – 01.10.2004, 5. – 8.10.2005 und 4. – 6.10.2006

5., 6. und 7. Erlanger Felsenbeinkurs; 13.10. – 15.10.2004, 14.09. – 16.09.2005, 25. – 28.10.2006

A- und B-Scan-Sonographie-Grundkurs; 16./17.10.2004, 14./15.10.2006

Workshop Speicheldrüsenmalignome; 6.11.2004

38. HNO-Fortbildungsseminar: Interdisziplinäres Management pädiatrischer HNO-Erkrankungen; 5. – 6.03.2005

Allergologie-Grundkurs; 16. – 17.04.2005, 28./29.04.2006

Allergologie-Aufbaukurs; 17. – 18.06.2005, 23. – 24.06.2006

39. HNO-Fortbildungsseminar: HNO-Erkrankungen durch gastroösophagealen Reflux.; 18./19.02.2006

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

HBFG-131/905-1: Speichelsteinlithotripter: 178.000 €

HBFG-131/920-1: Farbdoppler-Ultraschall- Ersatzgerät: 180.000 €

HBFG-131-862: Dynamisches Posturographiesystem: 135.000 €

Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie
Phoniatrische und Pädaudiologische Abteilung

Department of Ear, Nose, and Throat – Head and Neck Surgery
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: johanna.hierath@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr.-Ing. Jörg Lohscheller
Tel: ++49 (0)9131/ 85-33815
E-Mail: joerg.lohscheller@uk-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@uk-erlangen.de	-33146
Frank Rosanowski	Prof. Dr. med.	frank.rosanowski@uk-erlangen.de	-33813
Peter Kummer	Priv.-Doz. Dr. med.	peter.kummer@uk-erlangen.de	-32612
Maria Schuster	Priv.-Doz. Dr. med.	maria.schuster@uk-erlangen.de	-32612
Michael Döllinger	Priv.-Doz. Dr. -Ing.	michael.doellinger@uk-erlangen.de	-33815

Forschungsschwerpunkte

- Analyse und Visualisierung von Stimmlippenschwingungen
- Biomechanische Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen
- Untersuchung und Bewertung der Ersatzstimmfunktion nach Kehlkopfentfernung
- Quantitative Sprachverständlichkeitsmessung
- Auditorisch evozierte Hirnrindenpotentiale
- Otoakustische Emissionen
- Klinische pädaudiologische Forschung

Research Focus

- Analysis and Visualization of vocal fold vibrations
- Biomechanical parameterization of vocal fold vibrations
- Evaluation of tracheoesophageal voice
- Quantitative evaluation of speech
- Auditory evoked cortical potentials
- Otoacoustic emissions
- Quality of life, coping strategies and mental health problems in adults with voice disorders and parents of diseased children

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 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. Analyse und Visualisierung von Stimmlippenschwingungen

Wichtige Voraussetzung für eine gesunde, d.h. belastungs- und steigerungsfähige Stimme sind reguläre Schwingungen der Stimmlippen. Solche werden erst möglich, wenn eine Vielzahl von Kehlkopfmuskeln und die zugehörigen Nerven koordiniert arbeiten. Bereits kleine Störungen z. B. durch unterschiedliche Massen, inhomogene Muskelspannung oder andere Gewebeveränderungen wirken sich unter Umständen auf die Qualität der Stimme aus. Mit Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde ein Verfahren zur Analyse und Visualisierung von Stimmlippenschwingungen entwickelt. Dabei werden die schwingenden Stimmlippen endoskopisch mit einer Hochgeschwindigkeitskamera (4000 Bilder/Sekunde) aufgenommen. Es wurde eine Software zur Analyse, Kompression und Visualisierung der Bilddaten entwickelt und in einer umfangreichen klinischen Studie validiert. Die Methode heißt Phonovibrogramm (PVG) und transformiert die Bewegungsmuster der Stimmlippen in nur ein Bild. Das PVG ermöglicht eine intuitive Erfassung von Schwingungsasymmetrien und gestattet eine neuartige Klassifizierung von Stimmlippenschwingungen. Zur metrischen Quantifizierung der Schwingungsmuster wurde ein Laserprojektionssystem entwickelt, welches die endoskopischen Bilddaten kalibriert und so Aussagen über die absoluten Auslenkungen und Geschwindigkeiten ermöglicht. In experimentellen Untersuchen konnte mit der Hochgeschwindigkeitstechnik das gesamte 3D-Schwingungsmuster der Stimmlippen erfasst werden. Die Ergebnisse zeigen, dass der kranial verlaufende Anteil der Randkantenverschiebung einen nicht zu vernachlässigenden Anteil am gesamten Schwingungsmuster ausmacht.

1. Analysis and Visualization of vocal fold vibrations

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: 4000 Hz). The system allows the recording of vocal fold oscillations of both healthy probands and patients. For an objective analysis a specialized image segmentation algorithm was developed which extracts the vibrating vocal fold edges from the high-speed recordings. The results of the procedure are extensively evaluated in a clinical trial. To visualize the relevant vibration information within a single image the so-called Phonovibrogram (PVG) was developed. A PVG image contains the entire vocal fold oscillation pattern and enables a novel classification of vocal fold vibrations. For further quantification an laser projection device was developed which enables a quantification of the image data. Thus, absolute measures of vocal fold elongation and velocities can be performed. Within exvivo experiments the entire 3D vocal fold vibration pattern could be captured using high-speed video systems. The results show, that the mucosal wave has a distinct direction in cranial direction which can not be neglected during the investigation of voice generation.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dave Berry, University of California, Los Angeles, Laryngodynamic Lab., USA

Ph. D. Melda Kunduk, Louisiana State University, Department of Communication Disorders, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dollinger M, Berry DA, Berke GS (2005) Medial surface dynamics of an in vivo canine vocal fold during phonation. J Acoust Soc Am 117: 3174-83

Dollinger M, Tayama N, Berry DA (2005) Empirical Eigenfunctions and medial surface dynamics of a human vocal fold. Methods Inf Med 44: 384-91

Schuster M, Lohscheller J, Kummer P, Eysholdt U, Hoppe U (2005) Laser projection in high-speed glottography for high-precision measurements of laryngeal dimensions and dynamics. Eur Arch Otorhinolaryngol 262: 477-481

Dollinger M, Berry DA, Montequin DW (2006) The influence of epilarynx area on vocal fold dynamics. Otolaryngol Head Neck Surg 135: 724-729

Dollinger M, Berry DA (2006) Computation of the three-dimensional medial surface dynamics of the vocal folds. J Biomech 39: 369-74

Rasp O, Lohscheller J, Döllinger M, Eysholdt U, Hoppe U (2006) The pitch rise paradigm: a new task for real-time endoscopy of non-stationary phonation. Folia Phoniatr Logop 58: 175-185

2. Biomechanische Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen

Mittels Segmentierungsmethoden lassen sich aus endoskopischen Hoch-geschwindigkeitsaufnahmen die Bewegungen der Stimmlippen extrahieren. Zur Bewertung von Schwingungsasymmetrien werden die ermittelten Bewegungskurven 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 inverse Lösung der Bewegungsgleichungen lässt sich so die Vielzahl unterschiedlicher Bewegungsmuster auf wenige Modellparameter reduzieren. Die biomechanischen Modellsimulationen wurden so konzipiert, dass neben stationären

Schwingungsmustern auch nicht-stationäre Asymmetrien nachgebildet werden können. Durch die Modellerweiterungen ließen sich unterschiedliche Dysphonien in einer zweidimensionalen Parameterebene identifizieren und klassifizieren.

2. Biomechanical parameterization of vocal fold vibrations

The segmented vocal fold oscillations can be analyzed with means of non-linear dynamics by simulating vocal fold motion curves with a biomechanical two-mass model of the vocal folds. The model simulates the principle properties of vocal fold vibrations with a system of differential equations which establish the temporal process of the vocal fold oscillations. By adapting the model oscillations to the extracted vocal fold vibrations the asymmetry of vibration pattern can be quantified within a 2D parameter domain. The model simulations were designed in that way to quantify stationary and non-stationary vocal fold vibrations. Thus, different kinds of dysphonia could be quantified within the parameter domain of the biomechanical model.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schwarz R, Hoppe U, Schuster M, Wurzbacher T, Eysholdt U, Lohscheller J (2006) Classification of Unilateral Vocal Fold Paralysis by Endoscopic Digital High-Speed Recordings and Inversion of a Biomechanical Model. IEEE Trans Biomed Eng 53: 1099-108

Wurzbacher T, Schwarz R, Döllinger M, Hoppe U, Eysholdt U, Lohscheller J (2006) Model-based classification of non-stationary vocal fold vibrations. J Acoust Soc Am 120: 1012-1027

3. Untersuchung und Bewertung der Ersatzstimmfunktion nach Kehlkopfentfernung

Krebserkrankungen des Kehlkopfes (Larynx) können seine vollständige operative Entfernung, die komplette Laryngektomie, erforderlich machen. Die wesentliche funktionelle Einschränkung nach einer Laryngektomie ist der Verlust der natürlichen Stimme und damit der Kommunikationsfähigkeit, was oft zu einer erheblichen sozialen Desintegration des betroffenen Patienten führt. Dieser Verlust kann durch Stimmventilprothesen abgemildert werden. Die Qualität der Ersatzstimme mit einer Stimmventilprothese ist ein wesentlicher Faktor der Lebensqualität laryngektomierter Patienten. Die Bewertung der Ersatzstimme durch die Patienten und durch ihre Umwelt ist naturgemäß „subjektiv". Dies gilt zunächst auch für Therapeuten, denn prinzipiell heute zur Verfügung stehende technische Verfahren zur Analyse und Bewertung von Stimme und Sprache wurden bisher nicht für die Anwendung an Ersatzstimmen erprobt bzw. angepasst. Der Zusammenhang zwischen der subjektiven Bewertung der Ersatzstimme durch den Patienten und durch seine Umwelt sowie mittels subjektiver und objektiver Verfahren durch seine Therapeuten wurde in einem von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projekt bearbeitet. Dabei wurden subjektiv und objektiv bestimmte funktionelle Charakteristika der Ersatzstimme Laryngektomierter, deren Selbst- und Fremdbewertung unter Gesichtspunkten der Kommunikation, Sozialisation, Lebensqualität und der Störungsbewältigung erfasst. Folgende wesentliche Zwischenergebnisse liegen vor: Die Messung der Ersatzstimme mit einem automatischen Spracherkennungssystem gelingt problemlos. Die apparative Bewertung korreliert hoch mit der subjektiven Bewertung durch Experten. Deren Urteil wiederum entspricht dem von „Laien". Die Ergebnisse der unterschiedlichen psychometrischen Tests zum Selbsterleben der Patienten korrelieren teilweise auf hohem Niveau. Ein durchgängiger Zusammenhang zwischen den funktionellen Charakteristika der Ersatzstimme und dem Selbsterleben der Betroffenen besteht nicht.

3. Evaluation of tracheoesophageal voice

After laryngectomy, the loss of natural voice is he most prominent functional defect. It can be rehabilitated best by means of shunt valves. So far, there is no consensus on how to evaluate tracheoesophageal voice and how this evaluation with the patients´ self perception. In a study funded by the German Cancer Aid Foundation it could be shown that tracheoesophageal voice can be evaluated by an automatic speech analysis device. Results correlate significantly with expert evaluation, and expert evaluation correlates significantly with an evaluation obtained from naïve listeners. Different measures of self perception correlate significantly but not with the parameters extracted from voice analysis.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lohscheller J, Döllinger M, Schuster M, Schwarz R, Eysholdt U, Hoppe U (2004) Quantitative investigation of the vibration pattern of the substitute voice generator. IEEE Trans Biomed Eng 51: 1394-400

Schuster M, Lohscheller J, Hoppe U, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F (2004) Voice handicap of laryngectomees with tracheoesophageal speech. Folia Phoniatr Logop 56: 62-67

Kummer P, Chahoud M, Schuster M, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Prothetische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie - Komplikationen und Misserfolge nach vorheriger Bestrahlung. HNO 54: 315-22

Schuster M, Eysholdt U, Rosanowski F, Lohscheller J (2005) Quantitative detection of substitute voice generator during phonation in patients undergoing laryngectomy. Arch of Otolaryngol Head Neck Surg 131: 945-952

Schuster M, Toy H, Lohscheller J, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Quality of life and voice handicap of laryngectomees using tracheoesophageal substitute voice. Laryngorhinootologie 84: 101-107

Schuster M, Haderlein T, Nöth E, Lohscheller J, Eysholdt U, Rosanowski F (2006) Intelligibility of laryngectomees substitute speech: automatic speech recognition and subjective rating. Eur Arch Otorhinolaryngol 263: 188-193

4. Quantitative Sprachverständlichkeitsmessung

Zur Bewertung von Sprechstörungen fehlen bisher objektive, validierte und einfache Verfahren. Im klinischen Alltag werden diese bisher üblicherweise durch eine subjektiv-auditive Bewertung erfasst. Letztere mag klinisch ausreichen – für eine wissenschaftliche Nutzung ist sie ungeeignet. Die automatische Sprachanalyse, wie sie für Spracherkennungssysteme genutzt wird, eignet sich in einer Anpassung an klinische Zwecke zur globalen Bewertung der Sprechqualität, nämlich zur Quantifizierung der Verständlichkeit. Hierbei zeigt sich eine sehr hohe

Übereinstimmung zwischen der automatischen Ermittlung der Verständlichkeit von Patienten mit Sprechstörungen oder Stimmstörungen und der auditiven Bewertung durch eine Expertengruppe. Die automatische Bewertung mittels Spracherkennungstechnik kann somit die aufwändige subjektive Bewertung in Zukunft ersetzen. Die Anwendung wird ausgedehnt zur qualitativen und quantitativen Erfassung verschiedener Sprech- und Stimmstörungen. Diese objektive und quantitative Analyse verbessert die Erfassung der Ergebnisqualität verschiedener therapeutischer Konzepte wesentlich, so z.B. bei Kindern mit Spaltfehlbildung oder bei Erwachsenen nach Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes. Dieses Projekt wird in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung des Institutes für Informatik (Leiter: Prof. Dr.-Ing. J. Hornegger) der Technischen Fakultät der FAU sowie mit der Klinik für Mund, Kiefer-, Gesichtschirurgie (Direktor: Prof. Dr. Dr. F. W. Neukam) durchgeführt.

4. Quantitative evaluation of speech

For the evaluation of speech disorders objective, validated and simple evaluation methods are missing. Speech disorders are usually assessed by a perceptive evaluation with only restricted reliability for clinical or scientific use. The automatic speech analysis, as used for automatic speech recognition systems, is a new objective method for global evaluation, i.e. for the quantification of the intelligibility. Automatic evaluation agrees with the perceptive estimation by a panel of human experts. It is qualified to replace laborious subjective evaluations. Moreover, the application is tested for different forms of speech disorders and adapted for the automatic classification and quantification of different typical speech disorders. The new method will improve outcome measurements of different therapy strategies, e.g. for children with cleft lip and palate or adults with tumours of the head and neck.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schuster M, Maier A, Haderlein T, Nkenke E, Wohlleben U, Rosanowski F, Eysholdt U, Nöth E (2006) Evaluation of Speech Intelligibility for Children with Cleft Lip and Palate by Means of Automatic Speech Recognition. Int J Pediatr Otorhinolaryng 70: 1741-1747

Schuster M, Haderlein T, Nöth E, Lohscheller J, Eysholdt U, Rosanowski F (2006) Intelligibility of Laryngectomees' Substitute Speech: Automatic Speech Recognition and Subjective Rating. Eur Arch Otol Rhino Laryngol 263: 188-93

5. Auditorisch evozierte Hirnrindenpotentiale

Die Verarbeitung, Wahrnehmung und Verwertung von gehörter Sprache ist ein eng ineinander verwobener, zum Teil hierarchischer Prozess, an dem eine Vielzahl von seriellen, parallelen und verteilten neuronalen Netzwerken beteiligt ist. Eine Beeinträchtigung dieser Prozesskette wirkt sich nachteilig auf die Sprachentwicklung von Kindern aus. Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung objektiver Testverfahren, die unabhängig von der Aufmerksamkeit der Patienten die auditive Verarbeitung von Sprache überprüfen. Dieses Vorhaben wird mit der Methode der auditorisch evozierten Potentiale umgesetzt, bei der ereigniskorrelierte Spannungsschwankung von der Kopfoberfläche abgeleitet werden (EEG). Die Arbeitsgruppe konnte eine bisher nicht bekannte sprachevozierte Komponente im Potentialverlauf identifizieren (N170), die vermutlich in Folge sich verändernder spektro-temporaler Eigenschaften der Sprachreize entsteht. Die erfolgreiche Rekonstruktion komplexer sprachevozierter Potentiale auf Grundlage der akustischen Reizeigenschaften untermauert diese Annahme. Die N170 lässt somit Rückschlüsse auf die auditive Verarbeitung von Sprache zu. Bei Kindern tritt die N170 erst im Laufe der Kindheit auf. Sie kann also als Reifungsmerkmal interpretiert werden, das in der Diagnostik der kindlichen Sprachverarbeitung Anwendung finden kann. In einem weiteren Projekt wurde untersucht, inwieweit die Diskriminationsfähigkeit sprachrelevanter Reizeigenschaften von Kindern mit elektrophysiologischen Mitteln messbar ist. Tatsächlich konnten Potentiale evoziert werden (Mismatch Negativity), deren Auftreten mit behavioral ermittelten auditorischen Leistungen korrelierte.

5. Auditory evoked cortical potentials

Processing, perception, and analysis of heard speech is an enmeshed, partly hierarchical process chain, in which numerous serial, parallel, and distributed neural networks are participating. An impairment of this process chain affects the linguistic development of children adversely. Focus of our workgroup is the development of objective tests for the auditory processing of speech, which are independent of the patients' state of attention. As approach auditory evoked potentials were used, whereat event related voltage deflections are derived from the scalp (EEG). Our workgroup could detect a previously unknown speech evoked component in the time course of auditory potentials (N170), which is supposed to be generated due to changes of spectral and temporal stimulus features. The successful reconstruction of complex speech evoked potentials on the basis of acoustic stimulus features confirms this assumption. Thus, N170 allows conclusions about the auditory perception of speech. In children, N170 emerges over the years of infancy, i.e. it can be interpreted as an attribute of maturation, and support diagnostics of childish speech processing. In another project, it was investigated, how far the discrimination ability of speech relevant stimulus features can be assessed electrophysiologically. In fact, potentials could be evoked (mismatch negativity), which occurrence correlated with behavioural determined auditory functions.

6. Otoakustische Emissionen

Otoakustische Emissionen sind Schallaussendungen des Innenohres, die als objektive Methode für die Hörtestung von Kindern von wesentlicher Bedeutung sind. Ihre Anwendung zielt meist auf den Ausschluss einer Innenohrschwerhörigkeit. Ver-

hindert wird dies am häufigsten durch temporäre, meist unbedenkliche Schallleitungsstörungen. Mittels theoretischer Überlegungen wurden daher Maßnahmen zur Verbesserung der Spezifität der Methode abgeleitet. Simulationen zur Erzeugung und Abstrahlung der DPOAE zeigten, dass die Auslösung der Emission im Innenohr gleichermaßen wie die Rückwärtsübertragung der Emission durch eine Schallleitungsstörung beeinträchtigt wird. Durch eine individuelle Optimierung der Reizeinstellungen sollten diese Auswirkungen teilweise kompensiert werden können. Eine Schallleitungsstörung kann so möglicherweise erkannt und quantifiziert werden. Die Spezifität otoakustischer Emissionen wie die Effizienz pädaudiologischer Diagnostik sollten so absehbar verbessert werden können.

6. Otoacoustic emissions

Otoacoustic emissions (OAE) have fundamental significance for the audiological evaluation of children. Its application mostly aims at the exclusion of an inner ear hearing loss. In children, the specificity of this diagnostic is impaired by conductive hearing loss. By means of theoretical considerations measures were derived for the improvement of the methods specificity. A simulation model of OAE generation showed that a sound conductive loss affects both the OAE generation and middle ear transmission of the emission. By means of an individual optimization of the stimulus parameters these effects should partly be compensated. A conductive hearing loss thus might possibly be detected and quantified. This may improve the specificity of otoacoustic emissions and the efficiency of inner ear diagnostics in pediatric audiology.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kummer P, Schuster EM, Rosanowski F, Eysholdt U, Lohscheller J (2006) The influence of conductive hearing loss on DPOAE-threshold: The effect of an individually optimized stimulation. HNO 54: 457-467

Rosanowski F, Eysholdt U, Hoppe U (2006) Influence of leisure-time noise on outer hair cell activity in medical students. Int Arch Occup Environ Health 80: 25-31

7. 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 der Definition einer Krankheit durch die WHO in „Impairment", „Disability" und „Handicap". Die psychosozialen Aspekte und relevante körperliche Komorbiditäten konnten bei unterschiedlichen Patientengruppen mit benignen Grunderkrankungen dargelegt werden. Aufgrund der erkannten Relevanz wurden die unterschiedlichen Messverfahren in das diagnostische Konzept der Abteilung implementiert. Neben psychometrischen Untersuchungen an (erwachsenen) Patienten mit Stimmstörungen wurden psychosoziale Besonderheiten und psychische Komorbiditäten bei Eltern von Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen und / 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.
Taktil-kinästhetische Wahrnehmung meint die Verarbeitung, Ordnung und Bewertung sowie die Integration der über spezifische Rezeptoren unterschiedlicher Lokalisation vermittelten Sinneseindrücke. Sie hat für die kindliche Sprachentwicklung eine hervorragende Bedeutung. In der frühen kindlichen Entwicklung ist unter diesem Aspekt der orale Funktionsbereich besonders wichtig. Bisher stehen nur wenige und in ihrer Qualität noch nicht abschließend bewertbare Verfahren zur klinischen Messung der taktil-kinästhetischen Wahrnehmung zur Verfügung. Unter methodischen Vorbehalten konnte gezeigt werden, dass Kinder mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten keine anderen Veränderungen der taktil-kinästhetischen Wahrnehmung haben als Kinder, die „nur" sprachentwicklungsgestört sind.

7. 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 a definition 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. 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 and / 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". Tactile-kinesthetic perception is fundamental for speech development. In a study on children with cleft lip palate it could be shown that surprisingly they present no other tactile-kinesthetic shortcomings than children with disturbed language acquisition alone, although it had been suspected that the anatomical defect would lead to a larger number and wider range of pathologic findings.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Rudolph M, Kummer P, Eysholdt U. Rosanowski F (2004) Kinder mit Sprachentwicklungsauffälligkeiten. Angst, Depressivität und Lebensqualität der Mütter. HNO 52: 561-568

Weigelt S, Krischke S, Klotz M, Hoppe U, Köllner V, Eysholdt U, Rosanowski F (2004) Voice Handicap Index: Instrument zur Bestimmung der subjektiven Beeinträchtigung durch organische und funktionelle Dysphonien. HNO 52: 751-756

Fischera M, Hoppe U, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Taktil-kinästhetische Responsivität bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Laryngo-Rhino-Otol 84: 239-245

Günther S, Rasch T, Klotz M, Hoppe U, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Bestimmung der subjektiven Beeinträchtigung durch Dysphonien – Ein Methodenvergleich. HNO 53: 895-904

Krischke S, Hoppe U, Eysholdt U, Köllner V, Rosanowski F (2005) Körperbeschwerden bei Patienten mit Dysphonien. HNO 53: 78-83

Krischke S, Weigelt S, Hoppe U, Köllner V, Klotz M, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Quality of life in dysphonic patients. J Voice 19: 132-137

Rasch T, Günther S, Hoppe U, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Voice related quality of life in organic and functional voice disorders. Logopedics – Phoniatrics – Vocology 30: 9-13

Rudolph M, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Quality of life in mothers of speech impaired children. Logopedics – Phoniatrics – Vocology 30: 3-8

Weigl V, Rudolph M, Eysholdt U, Rosanowski F (2005) Anxiety, depression, and quality of life in mothers of children with cleft lip palate. Folia phoniatrica et logopaedica 57: 20-27

Machulla R, Hacki T, Hoppe U, Rosanowski F (2006) Voice Handicap Index (VHI) in der stationären Stimmrehabilitation. HNO 54: 52-58

Wink M, Gräßel E, Hoppe U, Eysholdt U, Rosanowski F (2006) Subjektive Aspekte bei Müttern von Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen. HNO 54: 487-492

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 137.420 € 2005: 205.343 € 2006: 285.011 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2006: 797 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Rosanowski, 2005, Ruf auf die W3-Professur für Phoniatrie und Pädaudiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm (abgelehnt).

PD Dr. Kummer, 2006, Ruf auf die W2-Professur für Klinische und experimentelle Audiologie und Pädaudiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Kummer, Peter Dr. med. (2005)

Schuster, Maria Dr. med. (2005)

Döllinger, Michael Dr.-Ing. (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Dresel, Christian Dr. med.: Ein Zwei-Massen-Modell mit glatter Oberfläche zur Modellierung irregulärer Stimmlippenschwingungen bei einseitiger Rekurrensparese (2005)

Chahoud, Majd Dr. med.: Prothetische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie – Komplikationen und Misserfolge nach vorheriger Bestrahlung (2006)

Fischera, Marei Dr. med.: Taktil-kinästhetische Responsivität bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (2006)

Günther, Susanne Dr. med.: Bestimmung der subjektiven Beeinträchtigung durch Dysphonien: Ein Methodenvergleich (2006)

Heß, Conny Dr. med. dent.: Hörvermögen bei Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom (2006)

Krischke, Sylvia Dr. med.: Lebensqualität und Körperbeschwerden bei Patienten mit Dysophonien (2006)

Machulla, Ralf Dr. med.: Voice Handicap Index (VHI): Outcome-Parameter der stationären Stimmrehabilitation (2006)

Matthes, Susan Dr. med.: Voice Handicap Index. Instrument zur Bestimmung der Subjektiven Beeinträchtigung durch organische und funktionelle Dysphonien (2006)

Paal, Sonja Dr. med.: Bewertung von Sprechauffälligkeiten bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spaltfehlbildungen (2006)

Rasch, Thorsten Dr. med.: Stimmbezogene Lebensqualität bei Dysphonien (2006)

Rudolph, Michael Dr. med.: Die subjektive Betroffenheit der Mütter sprachentwicklungsauffälliger Kinder (2006)

Toy, Hikmet Dr. med.: Lebensqualität und Stimmhandicap bei Laryngektomierten mit Stimmventilprothesen (2006)

Wink, Michaela Dr. med.: Emotionalität, Stress und häuslicher Betreuungsaufwand bei Müttern von Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. P. Kummer, Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie (2004)

Dr. med. L. Günthner, Fachärztin für Phoniatrie und Pädaudiologie (2006)

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

Prof. Dr. Dr. U. Eysholdt
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

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Dr. –Ing. Lohscheller, ATOS MEDICAL Preis für Rehabilitation (2004)

PD Dr. med. Schuster, ATOS MEDICAL Preis für Rehabilitation (2005)

Prof. Dr.med. Rosanowski, Gerhard-Kittel-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (2006)

Dr. –Ing. Lohscheller, Rehder-Preis für das beste wissenschaftliche Poster ausgezeichnet von der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (2006)

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

Internationales Symposium - Untersuchung der Kehlkopfdynamik in Echtzeit, Nürnberg, 02. Dezember 2006.

Augenklinik

Department of Ophthalmology

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34477
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36401

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. G. Michelson
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34494
E-Mail: georg.michelson@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kruse, F. E.	Prof. Dr. med.	brigitte.yenprapine@uk-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@uk-erlangen.de	-33001
Cursiefen, Claus	Priv.-Doz. Dr. med.	claus.cursiefen@uk-erlangen.de	-34347
Gusek-Schneider, Gabriele	Priv.-Doz. Dr. med.	gabriele.gusek-schneider@uk-erlangen.de	-34489
Holbach, Leonard	Prof. Dr. med.	leonard.holbach@uk-erlangen.de	-36195
Jünemann, Anselm	Prof. Dr. med.	anselm.juenemann@uk-erlangen.de	-34519
Knorr, Harald	Dr. med.	harald.knorr@uk-erlangen.de	-34587
Mardin, Christian	Prof. Dr. med.	christian.mardin@uk-erlangen.de	-34052
Michelson, Georg	Prof. Dr. med.	georg.michelson@uk-erlangen.de	-34494
Schlötzer-Schrehardt, Ursula	Prof. Dr. rer nat. Dr. med.	ursula.schloetzer-schrehardt@uk-erlangen.de	-34433
Naumann, Gottfried O. H.	Prof. Dr. med.		-34363
Emeritus seit 1.1.2004 / Emeritus since 01.01.2004			

Forschungsschwerpunkte

- Glaukome
- Kornea und Medizintechnik
- Transplantatimmunologie der Hornhaut
- Molekulare Mechanismen der kornealen Angiogenese und Lymphangiogenese
- Cataractchirurgie und Intraokularlinsen
- Klinische Sinnesphysiologie
- Retinale Funktion beim Menschen und in Tiermodellen
- Mechanismen und Risikofaktoren der retinalen Neurodegeneration
- Multidisziplinäre Diagnostik und Therapie orbitaler Erkrankungen
- Gefriermikroskopisch-kontrollierte Exzision periokulärer Basalione und plastische Rekronstuktion
- Diagnostik und Chirurgie epibulbärer Prozesse
- Immunologie und Infektiologie intraokulärer Entzündungen
- Auge und Systemerkrankungen
- Amblyopie und Strabismus
- Telemedizin und Virtuelle Lehre
- Stammzellforschung

Research Focus

- Glaucoma
- Cornea and Medical Technique
- Corneal transplant immunology.
- Molecular mechanisms of corneal angiogenesis and lymphangiogenesis
- Cataract surgery and intraocular lenses
- Clinical electrophysiology and psychophysics
- Investigation in the normal and abnormal function of animals and human subjects
- Mechanisms and risk factors of retinal neurodegeneration
- Diagnosis and management of orbital diseases – a multidisciplinary approach
- Surgical management of periocular basal cell carcinoma using frozen section control and plastic reconstruction
- Diagnosis and surgical management of epibulbur lesions
- Immunology and infectiology of intraocular inflammations Eye and Systemic Diseases
- Eye and systemic diseases
- Amblyopia and strabism
- Telemedicine and Virtual Education
- Stem cell research

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, Lehrstuhl für Mustererkennung (Technische Fakultät), Lehrstuhl für Datenbanksysteme (Technische Fakultät) LS für Mustererkennung, LS für Datenlogistik.

1. 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

Prof. Dr. A. Konstas, Department of Ophthalmology, University of Thessaloniki, Griechenland

Prof. Dr. R. Ritch, New York Eye and Ear Infirmary, New York, USA

Dr. Rejdak, University Eye Hospital Lublin, Lublin, Polen

Radim Kolár, Jirí Jan, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering and Communication, Brno University of Technology, Czech Republic

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bergua A, Horn FK, Martus P, Jünemann AM, Korth M (2004) Stereoscopic visual evoked potentials in normal subjects and patients with open-angle glaucomas. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 242: 197-203

Conway RM, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO (2004) Pseudoexfoliation syndrome: pathological manifestations of relevance to intraocular surgery. Clin Experiment Ophthalmol. 32: 199-210

Flügel-Koch C, Ohlmann A, Fuchshofer R, Welge-Lüssen U, Tamm ER (2004) Thrombospondin-1 in the trabecular meshwork: localization in normal and glaucomatous eyes, and induction by TGF-beta1 and dexamethasone in vitro. Exp Eye Res79: 649-63

Heckmann JG, Weber M, Jünemann AG, Neundörfer B, Mardin CY (2004) Laser scanning tomography of the optic nerve vs CSF opening pressure in idiopathic intracranial hypertension. Neurology 62: 1221-3

Iester M, Altieri M, Michelson G, Vittone P, Traverso CE, Calabria G (2004) Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. Ophthalmologica 218: 390-6

Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L (2004) Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 45: 2660-5

Jonas JB, Martus P, Horn FK, Jünemann A, Korth M, Budde WM (2004) Predictive factors of the optic nerve head for development or progression of glaucomatous visual field loss. Invest Ophthalmol Vis Sci 45: 2613-8

Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Hollo G, Mitova D, Kovatchev D, Maloutas S, Georgiadis N (2004) Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. Br J Ophthalmol. 88: 523-7

Lindenberg T, Peters A, Horn FK, Lausen B, Korth M (2004) Diagnostic value of multifocal VEP using cross-validation and noise reduction in glaucoma research. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 242: 361-7

Michalk F, Michelson G, Harazny J, Werner U, Daniel WG, Werner D (2004) Single-dose nimodipine normalizes impaired retinal circulation in normal tension glaucoma. J Glaucoma 13: 158-62

Nguyen NX, Meindl C, Horn FK, Dzialach M, Langenbucher A, Jünemann A, Mardin CY (2004) Digital planimetry for long-term follow-up of glaucomatous optic disk injuries in patients with normal pressure glaucoma. Ophthalmologe 101: 589- 94

Tutaj M, Brown CM, Brys M, Marthol H, Hecht MJ, Dutsch M, Michelson G, Hilz MJ (2004) Dynamic cerebral autoregulation is impaired in glaucoma. J Neurol Sci 220: 49-54

Viestenz A, Langenbucher A, Mardin CY (2004) Bilateral visual field defects with optic disc drusen and secondary open angle glaucoma with PEX—clinical correlation with the HRA Klin Monatsbl Augenheilkd. 221: 280-4

Baleanu D, Michelson G (2005) Diagnostics and therapy for normal tension glaucoma. Klin Monatsbl Augenheilkd 222: 760-71

Cursiefen C, Ikeda S, Nishina PM, Smith RS, Ikeda A, Jackson D, Mo JS, Chen L, Dana MR, Pytowski B, Kruse FE, Streilein JW (2005) Spontaneous corneal hem- and lymphangiogenesis in mice with destrin-mutation depend on VEGFR3 signaling. Am J Pathol 166: 1367-77

Chrástek R, Wolf M, Donath K, Niemann H, Paulus D, Hothorn T, Lausen B, Lämmer R, Mardin CY, Michelson G (2005) Automated segmentation of the optic nerve head for diagnosis of glaucoma. Med Image Anal 9: 297-314

Jonas JB, Holbach L (2005) Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 1275-9

Jünemann AG, von Ahsen N, Reulbach U, Roedl J, Bönsch D, Kornhuber J, Kruse FE, Bleich S(2005) C677T variant in the methylentetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 139: 721-3

Jünemann A, Bleich S, Reulbach U, Henkel K, Wakili N, Beck G, Rautenstrauss B, Mardin C, Naumann GOH, Reis A, Kornhuber J (2005)Prospective case control study on genetic assocation of apolipoprotein epsilon 2 with intraocular pressure. Br J Ophthalmol 89: 393-393

Kottler UB, Jünemann AG, Aigner T, Zenkel M, Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U (2005) Comparative effects of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. Exp Eye Res 80: 121-34

Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Decking U, Haubs D, Kruse FE, Jünemann A, Coca-Prados M, Naumann GO (2005) Selective upregulation of the A3 adenosine receptor in eyes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 2023-34

Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE, Naumann GO (2005) Functional significance of adenosine receptors in the eye and their dysregulation in pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmologe 102: 1074- 82

Yüksel B, Schlötzer-Schrehardt U, Pehlivan O, Topaloglu E (2005) A 13-year-old girl with presumed pseudoexfoliation. Acta Ophthalmol Scand 83: 626-7

Zenkel M, Poschl E, von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH, Kruse FE, Schlotzer-Schrehardt U (2005) Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 3742-3752

Andreev K, Zenkel M, Kruse F, Jünemann A, Schlötzer-Schrehardt U (2006) Expression of bone morphogenetic proteins (BMPs), their receptors, and activins in normal and scarred conjunctiva: role of BMP-6 and activin-A in conjunctival scarring? Exp Eye Res 83: 1162-70

Horn FK, Link B, Dehne K, Lämmer R, Jünemann AG (2006) Flicker provocation with LED full-field stimulation in normals and glaucoma patients. Ophthalmologe 103: 866-72

Horn FK, Michelson G, Schnitzler E, Mardin CY, Korth M, Junemann AG (2006) Visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway under cold provocation in normals and glaucomas. J Glaucoma 15: 17-22

Konstas AGP, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlotzer-Schrehardt U, Georgiadis N, Ritch R (2006) Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. Exp Eye Res 82: 319-322

Ramer M, Maier T, Benz M, Holbach LM, Häusler G, Neukam FW, Nkenke E (2006) Intraoperative Noncontact, Nonionizing, Optical 3D Exophthalmometry During Repositioning of Dislocated Globes: First Results. J Oral Maxillofac Surg 64: 902-9

Laemmer R, Horn FK, Viestenz A, Juenemann AG, Mardin CY (2006) Influence of optic disc size on parameters of retinal nerve fiber analysis with laser scanning polarimetry. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244: 603-8

Lehmann MV, Mardin CY, Lausen B, Reulbach U, Bergua A (2006) Time-multiplexing stereophotography: 2D and 3D qualitative and semiquantitative evaluation of glaucomatous optic disc atrophy. J Fr Ophtalmol 29: 916-23

Link B, Jünemann A, Horn FK (2006) Pattern reversal ERG with LED-stimulation using cyclic summation technique. Doc Ophthalmol 112: 53-60

Link B, Ruhl S, Peters A, Jünemann A, Horn FK(2006) Pattern reversal ERG and VEP - comparison of stimulation by LED, monitor and a Maxwellian-view system. Doc Ophthalmol 112: 1-11

Mardin CY, Horn F, Viestenz A, Lämmer R, Jünemann A (2006) Healthy optic discs with large cups—a diagnostic challenge in glaucoma. Klin Monatsbl Augenheilkd 223: 308-14

Michelson G, Scibor M (2006) Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects. Acta Ophthalmol Scand 84: 289-95

Oliveira C, Schlotzer-Schrehardt U, Vieira G, Liebmann J, Ritch R (2006) Early diagnosis of exfoliation syndrome in the offspring of affected patients. Acta Ophthalmol Scand 84: 512-515

Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH (2006) Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. AM J Ophthalmol 141: 921-937

Viestenz A, Langenbucher A, (2006) Reproducibility of dynamic contour tonometry. Comparison with TonoPenXL and Goldmann applanation tonometry - A clinical study on 323 normal eyes. Klin Monatsbl Augenheilkd 223: 813-9

Viestenz A, Langenbucher A, Mardin CY (2006) Primary congenital glaucoma and Rieger's anomaly: extended haplotypes reveal founder effects for eight distinct CYP1B1 mutations. Mol Vis 12: 523-31

Zarnowski T, Bialek M, Rejdak R, Zrenner E, Junemann A, Zagorski Z, Kocki T, Turski WA (2006) Kynurenic acid synthesis in bovine retinal slices - effect of glutamate agonists J Neural Transm 113: 1367-1372

Zenkel M, Kruse FE, Jünemann AG, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U (2006) Clusterin deficiency in eyes with pseudoexfoliation syndrome may be implicated in the aggregation and deposition of pseudoexfoliative material. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 1982-90

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 kurzgepulste 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-Akkommodationsapparates zum Aufbau eines FEM-Modells zur Stimulation der Akkommodation.

2. 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

Dr. Maria-Luisa Hernández, Hospital Dr. Carlos Arvalo, Caracas, Venezuela

Dr. Djego Mena, Costa Rica

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hafner A, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO (2004) Phototherapeutic keratectomy (o-PTK) with 193 nm excimer laser for superficial corneal scars. Prospective long-term results of 31 consecutive operations. Ophthalmologe 101: 135-9

Langenbucher A, Torres F, Behrens A, Suarez E, Haigis W, Seitz B (2004) Consideration of the posterior corneal curvature for assessment of corneal power after myopic LASIK. Acta Ophthalmol Scand 83: 264-9

Módis L, Langenbucher A, Behrens A, Seitz B (2004) Flap quality in single versus multiple use of the same blade in the Flapmaker microkeratome. J Refract Surg 20: 258-64

Módis L, Langenbucher A, Seitz B (2004) Evaluation of normal corneas using the scanning-slit topography/pachymetry system. Cornea 23: 689-94

Nguyen NX, Lattermann V, Schlötzer-Schrehardt U, Seitz B (2004) Functional outcomes after penetrating keratoplasty in pseudoexfoliation syndrome (PEX)-keratopathy. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 819-24

Pöschl E, Schlötzer-Schrehardt U, Brachvogel B, Saito K, Ninomiya Y, Mayer U (2004) Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development. Development 131: 1619-28

Rudolf M, Michels S, Schlötzer-Schrehardt U, Schmidt-Erfurth U (2004) Expression of angiogenic factors by photodynamic therapy. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 1026-32

Sauer R, Blüthner K, Seitz B (2004) Sterility of non-preserved autologous serum drops for treatment of persistent corneal epithelial defects. Ophthalmologe 101: 705-9

Scheuerle AF, Kruse FE (2004) Treatment of "dry eyes". Med Monatsschr Pharm 27: 199-207

Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Küchle M, Naumann GO (2004) Results of the first 1,000 consecutive elective nonmechanical keratoplasties using the excimer laser. A prospective study over more than 12 years. Ophthalmologe 101: 478-88

Seitz B, Behrens A, Fischer M, Langenbucher A, Naumann GO (2004) Morphometric analysis of deposits in granular and lattice corneal dystrophy: histopathologic implications for phototherapeutic keratectomy. Cornea 23: 380-5

Stojkovic M, Seitz B, Langenbucher A, Viestenz A, Viestenz A, Hofmann-Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO (2004) Q-switched erbium:YAG laser corneal trephination: thermal damage in corneal stroma and cut regularity of nonmechanical Q-switched erbium:YAG laser corneal trephination for penetrating keratoplasty. Cornea 23: 50-60

Szentmáry N, Langenbucher A, Hafner A, Seitz B (2004) Impact of phototherapeutic keratectomy on the outcome of subsequent penetrating keratoplasty in patients with stromal corneal dystrophies. Am J Ophthalmol 137: 301-7

Viestenz A, Martus P, Schlötzer-Schrehardt U, Langenbucher A, Mardin CY (2004) Impact of prostaglandin-F(2alpha)-analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness — a cross-sectional study on 403 eyes. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 753-6

Brachvogel B, Moch H, Pausch F, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann C, Hallmann R, von der Mark K, Winkler T, Pöschl E (2005) Perivascular cells expressing annexin A5 define a novel mesenchymal stem cell-like population with the capacity to differentiate into multiple mesenchymal lineages. Development 132: 2657-68

Das S, Link B, Seitz B (2005) Salzmann's nodular degeneration of the cornea: a review and case series. Cornea 24: 772-7

Das S, Langenbucher A, Seitz B (2005) Delayed healing of corneal epithelium after phototherapeutic keratectomy for lattice dystrophy. Cornea 24: 283-7

Das S, Langenbucher A, Pogorelov P, Link B, Seitz B (2005) Long-term outcome of excimer laser phototherapeutic keratectomy for treatment of Salzmann's nodular degeneration. J Cataract Refract Surg 31: 1386-91

Geerling G, Seitz B (2005) Keratoplasty – a simple classification/terminology of current treatment options. Klin Monatsbl Augenheilkd 222: 612-4

Hafner A, Langenbucher A, Seitz B (2005) Long-term results of phototherapeutic keratectomy with 193-nm excimer laser for macular corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 3615: 392-396

Holzer MP, Auffarth GU, Specht H, Kruse FE (2005) Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions. J Cataract Refract Surg 31: 1603-6

Langenbucher A, Naumann GO, Seitz B (2005) Spontaneous long-term changes of corneal power and astigmatism after suture removal after penetrating keratoplasty using a regression model. Am J Ophthalmol 140: 29-34

Reinhard T, Mayweg S, Sokolovska Y, Seitz B, Mittelviefhaus H, Engelmann K, Voiculescu A, Godehardt E, Sundmacher R (2005) Systemic mycophenolate mofetil avoids immune reactions in penetrating high-risk keratoplasty: preliminary results of an ongoing prospectively randomized multicentre study. Transpl Int 18: 703-8

Seitz B, Kruse FE (2005) Neurotrophic keratitis. Problem child among corneal diseases. Ophthalmologe 102: 5-6

Seitz B, Brünner H, Viestenz A, Hofmann-Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO, Langenbucher A (2005) Inverse mushroom-shaped nonmechanical penetrating keratoplasty using a femtosecond laser. Am J Ophthalmol 139: 941-4

Szentmáry N, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO (2005) Repeat keratoplasty for correction of high or irregular postkeratoplasty astigmatism in clear corneal grafts. Am J Ophthalmol 139: 826-30

Tiedemann K, Sasaki T, Gustafsson E, Göhring W, Bätge B, Notbohm H, Timpl R, Wedel T, Schlötzer-Schrehardt U, Reinhardt DP (2005) Microfibrils at basement membrane zones interact with perlecan via fibrillin-1. J Biol Chem 280: 11404-12

Das S, Langenbucher A, Jacobi C, Nguyen NX, Kruse FE, Naumann GO, Seitz B (2006) Long-term refractive and visual outcome after penetrating keratoplasty only versus the triple procedure in Fuchs' dystrophy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244: 1089-95

Langenbucher A, Seitz B (2006) Changes in corneal power and refraction due to sequential suture removal following nonmechanical penetrating keratoplasty in eyes with keratoconus. Am J Ophthalmol 141: 287-293

Pogorelov P, Langenbucher A, Kruse F, Seitz B (2006) Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry). Cornea 25: 774-7

Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Cursiefen C, Kruse FE, Beckmann MW, Seitz B (2006) Adhesion structures of amniotic membranes integrated into human corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 1853-61

Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE, Beckmann MW, Seitz B (2006) Integration patterns of cryopreserved amniotic membranes into the human cornea. Ophthalmology 113: 1927-35

Schmid E, Lisch W, Philipp W, Lechner S, Gottinger W, Schlotzer-Schrehardt U, Muller T, Utermann G, Janecke AR (2006) A new, X-linked endothelial corneal dystrophy. Am J Ophthalmol 141: 478-487

Seitz B, Langenbucher A, Szentmary N, Naumann GOH (2006) Corneal curvature after penetrating keratoplasty before and after suture removal: A comparison between keratoconus and Fuchs' dystrophy. Ophthalmologica 220: 302-306

Szentmary N, Seitz B, Langenbucher A, Schlotzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH (2006) Histologic and ultrastructural changes in corneas with granular and macular dystrophy after excimer laser phototherapeutic keratectomy. Cornea 25: 257-263

Szentmary N, Langenbucher A, Naumann GOH, Seitz B (2006) Intra-individual variability of penetrating keratoplasty outcome after excimer laser versus motorized corneal trephination. J Refract Corneal Surg 22 :804-810

Viestenz A, Langenbucher A, Seitz B, Viestenz A (2006) Evaluation of dynamic contour tonometry in penetrating keratoplasties. Ophthalmologe 103: 773-776

3. Molekulare Mechanismen der kornealen Angiogenese und Lymphangiogenese

Die Hornhaut ist normalerweise eines der wenigen Gewebe des menschlichen Körpers, das frei von Blut- und Lymphgefäßen ist. Die Hornhaut erhält sich diese Avaskularität gegenüber einer Vielzahl von exogenen inflammatorischen und angiogenen Stimmuli. Die Hornhaut besitzt zahlreiche endogene Mechanismen zur Abwehr von Einsprossungen von Blut- und Lymphgefäßen (Angiogenese und Lymphangiogenese). Ziel der laufenden Forschungsaktivität ist es, die molekularen Mechanismen der Gefäßfreiheit der normalen Hornhaut sowie die molekularen Mechanismen der Einsprossung von Blut- und Lymphgefäßen in die Hornhaut zu untersuchen und neue Therapieansätze zur antiangiogenen und antilymphangiogenen Therapie an der Hornhaut zu entwickeln.

3. Molecular mechanisms of corneal angiogenesis and lymphangiogenesis

The normal cornea is free of blood and lymphatic vessels. Under inflammatory conditions, both vessels types can invade the cornea. Aim of this research area is to unravel the molecular mechanisms of normal corneal avascularity and to find out novel anti(lymph)angiogen treatment options.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. R. Dana, Prof. Dr. S. Masli, Schepens Eye Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. B. Pytowski, ImClone Systems, New York, USA

Dr. D. Jackson, MRC Immunology, Oxford, UK

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Cursiefen C, Chen L, Borges L, Jackson D, D'Amore PA, Dana MR, Wiegand SJ, Streilein JW (2004) Via bone marrow-derived macrophages, VEGF A mediates lymph- and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization. J Clin Investigation 113: 1040-50

Cursiefen C, Masli S, Ng TF, Dana MR, Bornstein P, Lawler J, Streilein JW (2004) Roles of thrombospondin 1 and 2 in regulating spontaneous and induced angiogenesis in the cornea and iris. Invest Ophthalmol Vis Sci 45: 1117-24

Kuhlmann A, Amann K, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE, Cursiefen C (2004) Endothelin-1 and ETA/ETB receptor protein and mRNA: expression in normal and vascularized human corneas. Cornea 24: 837-44

Chen L, Cursiefen C, Barabino S, Zhang, Q, Dana MR (2005) Novel expression and characterization of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1) by conjunctival cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 4536-40

Cursiefen C, Seitz B, Kruse FE (2005) Neurotrophe Keratopathie: Pathogenese, Klinik und Therapie. Ophthalmologe 102: 7-14

Seitz B, Grüterich M, Cursiefen C, Kruse FE (2005) Konservative und chirurgische Therapie der neurotrophen Keratopathie. Ophthalmologe 102: 15-26

Cursiefen C, Rummelt C, Junemann A, Vorwerk C, Neuhuber W, Kruse FE, Schroedl F (2006) Absence of blood and lymphatic vessels in the developing human cornea. Cornea 25: 722-6

Cursiefen C, Chen L, Saint-Geniez M, Hamrah P, Jin Y, Rashid S, Pytowski B, Persaud K, Streilein JW, Dana MR (2006) Nonvascular VEGFR3 expression by corneal epithelium maintains avascularity and vision. Proc National Acad Sci USA 103: 11405-10

Cursiefen C, Jacobi C, Dietrich T, Kruse FE (2006) Current treatment for dry eye syndrome. Ophthalmologe 103: 18-24

Gottschalk K, Rummelt C, Cursiefen C (2006) Conjunctival chemosis resistant to therapy. Klin Monatsbl Augenheilkd 223: 696-8

Jacobi C, Dietrich T, Cursiefen C, Kruse FE (2006) The dry eye. Current concepts on classification, diagnostics, and pathogenesis. Ophthalmologe 103: 9-17

Kruse FE, Cursiefen C (2006) Introduction to the topic - Sicca symptoms. Ophthalmologe. 2006;103(1): 7-8

Vinh L, Nguyen N, Martus P, Seitz B, Kruse FE, Cursiefen C (2006) Surgery-related factors influencing corneal neovascularization after low-risk keratoplasty. Am J Ophthalmol 141: 260-266

4. Transplantatimmunologie der Hornhaut

Die Transplantation der Hornhaut ist eine der erfolgreichsten Übertragungen menschlicher Gewebe. Die Abstoßungsrate liegt in avaskulären Empfänger-Hornhäuten unter 10 %. Ganz im Gegenteil dazu werden über 50 % der Transplantate, die in vaskularisierte sogenannte Hochrisiko-Augen übertragen werden, abgestoßen. Wir konnten in Vorarbeiten die wichtige Rolle von pathologischen Blut- und Lymphgefäßeinsprossungen in die Hornhaut als Risikofaktor für Abstoßungsreaktionen eben herausfinden. Ziel der Arbeiten ist es, die genaue Rolle von Häm- und Lymphangiogenese für die Induktion von Immunreaktionen nach Hornhauttransplantat zu definieren.

4. Corneal transplant immunology

Aim of the research project is to identify the role of corneal hem- and lymphangiogenesis for immune reactions after corneal grafting. To develop novel therapeutic strategies to improve corneal graft survival by antiangiogenic therapy.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. J. Lawler, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. Dr. K. Alitalo, University of Helsinki, Finnland

Prof. Dr. S. Wiegand, Regeneron Pharmaceuticals, NY, USA

Dr. K. Maruyama, Kyoto Prefectural School of Medicine, Kyoto, Japan

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Cursiefen C, Maruyama K, Liu Y, Chen L, Jackson D, Wiegand S, Dana MR, Streilein JW (2004) Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival. Invest Ophthalmol Vis Sci 45: 2666-73

Hamrah P, Chen L, Cursiefen C, Zhang Q, Joyce NC, Dana MR (2004) Expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) on monocytic bone marrow-derived cells in the conjunctiva. Exp Eye Res 79: 553-61

Nguyen NX, Horn FK, Seitz B, Cursiefen C, Kuchle M (2004) Frequency-Doubling Perimetry in Patients Following Penetrating Keratoplasty. Cornea 23: 433-43

Nguyen NX, Seitz B, Langenbucher A, Wenkel H, Cursiefen C (2004) Clinical aspects and treatment of immunological endothelial graft rejection following penetrating normal-risk keratoplasty. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 467-72

Maruyama K*, Li M*, Cursiefen C*, Keino H, Tomita M, Takenaka H, Jackson DG, Losordo DW, Streilein JW (2005) Inflammatory lymphangiogenesis arises from CD11b+ cells. J Clin Invest 115: 2363-2372 [*first authors]

Cursiefen C, Maryuama K, Jackson DG, Streilein JW. Kruse FE (2006) Time course of angiogenesis and lymphangiogenesis after brief corneal inflammation. Cornea 25: 443-447

5. Kataraktchirurgie und Intraokularlinse

Die Katarakt als natürlicher Alterungsprozess der Augenlinse und stellt eine der häufigsten vermeidbaren Erblindungsursachen weltweit dar. Die Implantation von faltbaren Hinterkammerlinsen ist die Voraussetzung für die optische Rehabilitation. Der Verlust der Akkommodation und die Nachstarentwicklung stellen jedoch nach wie vor Probleme in der Kataraktchirurgie dar. Ziele der Forschungsaktivitäten sind die Entwicklung neuer Linsen zum Erhalt der Akkommodation, neue operative Verfahren zur Vermeidung des Nachstars, sowie technische Entwicklungen zur Evaluierung spezieller Linsenfunktionen wie Astimatismusausgleich (refraktive Chirurgie).

5. Cataract surgery and intraocular lenses

The age-related cataract ist the main cause for avoidable blindness worldwide. The implantation of foldable lenses ist he precondition for optical rehgabilitation. But cataract surgery has to deal with loss of accommodation and secondary cataract. Aims of our reseach are new intraocular lenses for accommodation, , the development of surgical procedures to prevent secondary cataract, and techniques to evaluate special functions of intreaocular lenses as correction for astigmatism (refractive surgery).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Klatt K, Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX (2004) Accommodation ability under the aspect of refractive, demographic, and biometric parameters. Ophthalmologe 103: 1032-1037

Kottler UB, Tehrani M, Dick HB (2004) Impact of the line of sight on toric phakic intraocular lenses for hyperopia. J Cataract Refract Surg 30: 1799-801

Küchle M, Seitz B, Langenbucher A, Gusek-Schneider GC, Martus P, Nguyen NX (2004) Comparison of 6-month results of implantation of the 1CU accommodative intraocular lens with conventional intraocular lenses. Ophthalmology 111: 318-24

Langenbucher A, Seitz B (2004) Computerized calculation scheme for toric intraocular lenses. Acta Ophthalmol Scand 82: 270-6

Langenbucher A, Reese S, Jakob C, Seitz B (2004) Pseudophakic accommodation with translation lenses—dual optic vs mono optic. Ophthalmic Physiol Opt 24: 450-7

Langenbucher A, Reese S, Sauer T, Seitz B (2004) Matrix-based calculation scheme for toric intraocular lenses. Ophthalmic Physiol Opt 24: 511-9

Langenbucher A, Viestenz A, Seitz B (2004) Toric intraocular lenses for compensation of corneal astigmatism. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 182-90

Nguyen NX, Seitz B, Reese S, Langenbucher A, Küchle M (2004) Accommodation after Nd: YAG capsulotomy in patients with accommodative posterior chamber lens 1CU. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 243: 120-6

Viestenz A, Langenbucher A (2004) Rotational stability of the eye in standard photography. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 262-5

Viestenz A, Seitz B, Langenbucher A (2004) Bifocal photography using the HRA — an optimized method to evaluate tIOL's axial orientation. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 788-90

Viestenz A, Seitz B, Langenbucher A (2004) Evaluating the eye's rotational stability during standard photography: effect on determining the axial orientation of toric intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 31: 557-61

Langenbucher A, Jakob C, Reese S, Seitz B (2005) Determination of pseudophakic accommodation with translation lenses using Purkinje image analysis. Ophthalmic Physiol Opt 25: 87-96

Langenbucher A, Reese S, Seitz B (2005) Impact of decentration of astigmatic intraocular lenses on the residual refraction after cataract surgery. Ophthalmic Physiol Opt 25: 568-75

Viestenz A, Seitz B, Langenbucher A (2005) Intraocular lens power prediction for triple procedures in Fuchs' dystrophy using multiple regression analysis. Acta Ophthalmol Scand 83: 312-5

Viestenz A, Küchle M, Seitz B, Langenbucher A (2005) Implantation of toric intraocular lenses for correction of high astigmatism after penetrating keratoplasty. Ophthalmologe 102: 148-52

Jahn CE, Fromberg I, Fesser N, Allgoewer I, Jahn CH, Wakili NS, Hofmann-Rummelt CR, Holbach LM, Kamppeter BA (2006) Further investigation of the tolerance and mechanical adjustability of the *Acri.Tec AR-1 PC/IOL in rabbit eyes: an intraocular lens with reversibly adjustable optical power. Ophthalmic Res 38: 309-12

6. Klinische Sinnesphysiologie

Das Labor für sinnesphysiologische Untersuchungen bietet ein breites Spektrum etablierter psychophysischer und elektrophysiologischer Methoden. Daneben werden neue Methoden erarbeitet, die eine Diagnose mit sinnesphysiologischen Methoden verbessern. Dazu gehören die Messung der Kontrastempfindlichkeit („Erlanger Flimmertest") und neue objektive elektrophysiologische Untersuchungen, bei denen Antworten des Auges (Elektroretinogramm, ERG) und des Gehirns (visuell evoziertes Potential, VEP) bestimmt werden.

6. Clinical electrophysiology and psychophysics

The "ERG-Lab" offers the wide range of established psychophysical and electrophysiological tests in ophthalmology. In addition, new methods are developed which allow early diagnosis. A psychophysical determination of the temporal contrast sensitivity („Erlangen flicker test") has been introduced which proved sensitive as a fast screening test. In addition, objective electrophysiological procedures are used measuring responses of the eye (electroretinogram, ERG) and the brain (visual evoked potential, VEP).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Horn FK, Link B, Dehne K, Lammer R, Jünemann AG (2004) Flicker provocation with LED full-field stimulation in normals and glaucoma patients. Ophthalmologe 103: 866-72

Horn FK, Mardin CY, Viestenz A, Jünemann A (2004) Association between localized visual field losses and thickness deviation of the nerve fiber layer. J of Glaucoma 14: 419-425

Martus P, Stroux A, Jünemann AM, Korth M, Jonas JB, Horn FK, Ziegler A (2004) GEE approaches to marginal regression models for medical diagnostic tests. Stat Med 23: 1377-98

Jonas JB, Stroux A, Velten I, Juenemann A, Martus P, Budde WM (2005) Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. Invest Ophthalmol Vis Sci 46: 1269-74

Horn FK, Schnitzler E, Michelson G, Mardin C, Jünemann A, Korth (2006) VEP of the blue-sensitive pathway under cold-provocation in normals and glaucomas. J Glaucoma 15: 17-22

Link B, Jünemann A, Rix R, Sembritzki O, Brenning A, Korth M, Horn FK (2006) Pupillographic measurements with pattern stimulation: the pupil's response in normal subjects and first measurements in glaucoma patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 4947-55

Mardin CY, Peters A, Horn F, Jünemann AG, Lausen B (2006) Improving glaucoma diagnosis by the combination of perimetry and HRT measurements. J Glaucoma 15: 299-305

7. Untersuchung der retinalen Funktion beim Menschen und in Tiermodellen

Gegenstand dieses Forschungsschwerpunkts ist die Charakterisierung der physiologischen Netzhautfunktion beim Menschen und in Tiermodellen. Darüber hinaus werden die funktionellen retinalen Veränderungen von Netzhauterkrankungen bei Patienten mit dystrophioschen und degenerativen Netzhauterkrankungen und in entsprechenden Tiermodellen untersucht. Es werden elektrophysiologische und psychophysische Messungen vorgenommen.

7. Investigation in the normal and abnormal function retina of animals and human subjects

The aims of the studies are the characterization of the normal retinal function in animals and healthy subjects. Furthermore the functional changes are studied in patients with a retinal disorder and in animal models of human retinal diseases. These studies are performed using electrophysiological techniques in which potential changes, generated in the retina or the brain after visual stimulation, are recorded. Furthermore, visual perception is studied using psychophysical measurements.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Barry Lee, Dept. of Optometry, State University of New York, USA

Prof. Luiz Carlos Silveira, Prof. Manoel da Silva Filho Universität Belèm, Brasilien

Dr. Neil Parry und Dr. Ian Murray, University of Manchester, UK

Dr. Declan McKeefry, University of Bradford, UK

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Dos Santos SN, Dos Reis JWL, da Silva Filho M, Kremers J, Silveira LCL (2004) Horizontal cell morphology in nocturnal and diurnal primates: A comparison between owl monkey (Aotus) and capuchin monkey (Cebus). Visual Neuroscience 22: 405-415

Kremers J, Kozyrev V, Silveira LCL, Kilavik BE (2004) Lateral interactions in the perception of flicker and in the physiology of the lateral geniculate nucleus. J Vision 4: 643-663

Kremers J,Weiss S, Silveira LCL (2004) Spatio-temporal properties of the magno- and parvocellular neurons of the lateral geniculate nucleus of the marmoset (Callithrix jacchus). Neurosciências 1: 138-149

Kremers J (2004) The Primate Visual System; A comparative approach. John Wiley and Sons

Murray IJ, Parry NRA, Kremers J, Stepien M, Schild A (2004) Photoreceptor topography and cone specific ERGs. Visual Neuroscience 21: 231-235

Silveira LCL, Saito CA, Lee BB, Kremers J, da Silva Filho M, Kilavik BE, Perry VH (2004) Morphology and physiology of primate M and P cells. Prog. Brain Res 144: 21-46

Kilavik BE, Kremers J (2006) Interactions between rod and L-cone signals in deuteranopes: gains and phases. Visual Neuroscience 23: 201-207

Scholl HPN, Kremers J, Besch D, Zrenner E, Jaegle H (2006) Progressive cone dystrophy with deutan genotype and phenotype. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 244: 183-191

8. Mechanismen und Risikofaktoren der retinalen Neurodegeneration

Als eine der Hauptursachen irreversibler Erblindung weltweit stellen retinale Ganglienzellschäden im Rahmen verschiedener Erkrankungen des Auges ein schwerwiegendes medizinisches Problem für Millionen von Menschen dar, so. z.B. beim Glaukom und der diabetischen Retinopathie. Die Charakteristika dieser Erkrankungen umfassen dabei zumeist fortschreitende Veränderungen des Sehnervenkopfes und der Nervenfaserschicht der Retina und beinhalten die Degeneration von retinalen Ganglienzellen (RGC), die letzten Endes zur erheblichen Verschlechterung des Sehvermögens oder gar Erblindung führt. Im Rahmen von lokalen Kooperationen (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie) sowie nationalen (Augenklinik des Universitätsklinikums Tübingen) und internationalen Kooperationen werden Mechanismen der retinalen Neurodegeneration im Rahmen von klinischen Studien sowie im Tierexperiment untersucht.

8. Mechanisms and risk factors of retinal neurodegeneration

Retinal ganglion cell loss is one of the the leading cause of irreversible blindness worldwide. The main diseases are glaucoma and diabetic retinopathy. The characteristics of these disease include progressive alteration of the optic nerve, the retinal nerve fiber layer, and the degeneration of retinal ganglion cells leading to visual impairment and blindness. In cooperation with the Department of Psychiatry and Psychotherapy, the Department for Pathophysiology of Vision and Neuro-Ophthalmology of the University Eye Hospital of Tübingen, and international cooperations, the mechanisms of retinal neurodegeneration

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. med. Robert Rejdak, 1st Department of Ophthalmology, Medical University of Lublin, Poland

Prof. Dr. med. Pawel Grieb, Department of Experimental Pharmacology, Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences,Warsaw, Poland

Prof. Dr. med. Waldemar A. Turski, Department of Experimental and Clinical Pharmacology Medical University of Lublin, Poland

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlotzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, Kruse FE, Naumann GO, Kornhuber J, Jünemann AG (2004) Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. Am J Ophthalmol 138: 162-4

Jünemann A, Bleich S, Reulbach U, Henkel K, Wakili N, Beck G, Rautenstrauss B, Mardin C, Naumann GOH, Reis A, Kornhuber J (2004) Prospective case control study on genetic assocation of apolipoprotein epsilon2 with intraocular pressure. Br J Ophthalmol 88: 581-582

Zarnowski T, Rejdak R, Zagorski Z, Juenemann A, Zrenner E, Kocki T, Urbasnka EM, Turski WA. (2004) Receptor for advanced glycation endproduct (RAGE)-mediated nuclear factor-kappaB activation in vasculitic neuropathy. Muscle Nerve 29: 853-60

Haslbeck KM, Bierhaus A, Erwin S, Kirchner A, Nawroth P, Schlötzer U, Neundörfer B, Heuss D (2005) C677T variant in the Methylentetrahydrofolate Reductase Gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 139: 721-3

Rejdak RA, Rummelt C, Schuettauf F, Zrenner E, Zagorski Z, Zarnowski T, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GOH, Kruse F, Junemann AGM (2006) A selective method for transfection of retinal ganglion cells by retrograde transfer of antisens oligonucleotides against kynurenine aminotransferase II. Mol Vis 12: 100-107

Schuettauf F, Rejdak R, Thaler S, Bolz S, Lehaci C, Mankowska A, Zarnowski T, Junemann A, Zagorski Z, Zrenner E, Grieb P (2006) Kynurenic acid synthesis in bovine retinal slices – effect of glutamate agonists. Journal Neural Transmission 113: 1367-72

Thaler S. Rejdak R, Dietrich K, Ladewig T, Okuno E, Kocki T, Turski WA, Junemann A, Zrenner E, Schuettauf F (2006) Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. Exp Eye Res 83: 1128-34

9. Multidisziplinäre Diagnostik und Therapie orbitaler Erkankungen

Den Erkrankungen der Orbita liegen mannigfache Ursachen zugrunde: 1. Pathologische Prozesse ausgehend vom Orbitainhalt (Bindegewebe, Muskeln, Gefäße und Nerven) und der knöchernen Orbita 2. Traumatische Veränderungen 3. Mißbildungssyndrome 4. fortgeleitete krankhafte Veränderungen der Nasennebenhöhlen und angrenzenden Schädelgruben. Die betroffenen Patienten erfordern häufig eine enge interdisziplinäre Betreuung. Ziel dieser Studie ist die Vertiefung und Erweiterung der interdisziplinären Zusammenarbeit im Hinblick auf Diagnostik und Therapie.

9. Diagnosis and management of orbital diseases – a multidisciplinary approach

Orbital lesions include 1. pathologic lesions of the orbital contents and the bony orbit. 2. acute trauma and chronic posttraumatic deformities 3. congenital deformities 4. invasive lesions originating in the sinuses and adjacent cranial fossae. Most patients require a multidisciplinatry management. The goal of this study (Prof. Dr. L. Holbach, PD Dr. G. Gusek-Schneider, Prof. Dr. F. E. Kruse) is to further improve the multidisciplinary approach in diagnosis and management.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Ramon L. Font, M.D. Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Dion Paridaens, MD, PhD, The Rotterdam Eye Hospital, Rotterdam, The Netherlands

Geoffrey Rose, FRCS, Moorfields Eye Hospital, London, England

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kottler UB, Conway RM, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM (2004) Isolated neurofibroma of the orbit with extensive myxoid changes: a clinicopathologic study including MRI and electron microscopic findings. Orbit 23: 59-64

Nkenke E, Alexiou C, Iro H, Amann K, Kirchner T, Häusler G, Neukam FW, Holbach L (2005) Management of spontaneous enophthalmos due to silent sinus syndrome.Int J Oral Maxillofac Surg 34: 809-11

Kramer M, Maier T, Benz M, Holbach L, Häusler G, Neukam FW, Nkenke E (2006) Intraoperative noncontact nonionizing optical 3D exophthalmometry during repositioning of dislocated globes: first results. J Oral maxillofac Surg 64: 902-9

10. Gefriermikroskopisch-kontrollierte Exzision periokulärer Basaliome und plastische Rekonstruktion - Indikationen, Methoden und Ergebnisse

Basaliome sind die häufigsten Neoplasien mit malignen Eigenschaften. Im Lidbereich führt ihre inadäquate Behandlung zu schwerwiegenden Rezidiven. Ziel dieser Studie ist die langfristige Auswertung der Operationsergebnisse nach gefriermikroskopisch kontrollierter Basaliomexzision und plastischer Defektrekonstruktion in einer operativen Sitzung bezüglich Rezidivfreiheit und durchgeführter plastisch-rekonstruktiver Maßnahmen.

10. Surgical management of periocular basal cell carcinoma using frozen section control and plastic reconstruction- indications, methods and results

Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm. Other neoplasms include sebaceous gland carcinoma and Merkel cell carcinoma. Recurrences in the eyelid region may have important functional and esthetic sequelae. The aim of this study

(funding Sander Stiftung) is the long-term evaluation of surgical results following intraoperative frozen section control and immediate plastic repair regarding recurrence rates and adequacy of reconstructive techniques.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Conway RM, Themel S, Holbach L (2004) Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intraoperative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years. Br J Ophthalmol 88: 236-8

Goldberg M, Rummelt C, Laerm A, Helmbold O, Holbach L, Ballhausen WG (2006) Epigenetic silencing contributes to frequent loss of fragile histidine triad tumor suppressor in basal cell carcinomas. Br J Dermatol 155: 1154-8

11. Diagnostik und chirurgische Therapie epibulbärer Prozesse

Neben der Ausarbeitung morphologisch-biomikroskopischer, histologischer und molekulargenetischer Kriterien epibulbärer Prozesse sollen anhand von Langzeitstudien die Therapieerfolge nach Exzison und plastischer Rekonstruktion untersucht werden.

11. Diagnosis and surgical management of epibulbar lesions

The purpose of this study is to establish correlations between morphologic, biomicroscopic, histologic and molecular genetic criteria and the long-term results of surgical excision and plastic reconstruction (Funding: Sander Stiftung).

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Conway RM, von Moller A, Ballhausen W, Jünemann A, Holbach L (2004) Frequency and clinical features of visceral malignancy in a consecutive case series of patients with periocuolar sebaceous gland carcinoma. Graefe's Arch clin Exp Ophthalmol 242: 674-8

Lang PJ, Seitz B, Naumann GO (2004) Solid limbal dermoid in an 80-year-old patient. Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 776-80

Schlötzer-Schrehardt U, Stoikovic M, Hofmann Rummelt C, Cursiefen C, Kruse FE, Holbach L (2005) The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. Ophthalmology 112: 694-704

Goldberg M, Rummelt C, Foja S, Holbach L, Ballhausen WG (2006) Different genetic pathways in the development of periocular sebaceous gland carcinomas in presumptive Muir-Torre syndrome patients. Hum Mutat 27: 155-62

12. Immunologie und Infektiologie intraokulärer Entzündungen

Die intraokulären Entzündungen stellen eine häufige Ursache für eine schwerwiegende und dauerhafte Visusminderung dar, insbesondere bei Patienten im berufstätigen Alter. Die klinische Betreuung der an Uveitis erkrankten Patienten benötigt in der Regel ein multidisziplinäres Zusammenarbeiten zwischen Augenarzt, Immunologe und Internist, um eine genaue Diagnose und Therapie zu erarbeiten. Ziel der multidisziplinären Forschungsaktivität ist die Aufklärung der molekularen und biochemischen Mechanismen intraokulärer Entzündungen. Weiterhin werden spezielle Fragestellungen im Bereich der Allergologie des Auges untersucht.

12. Immunology and infectology of intraocular inflammations

Intraocular inflammations are a frequent cause for serious and lasting diminution of visual acuity, in particular with patients at the working age. The clinical care of uveitis patients needs a multidisciplinary cooperation between ophthalmologist, immunologist and internist to perform precise diagnoses and offer an effective therapy. The virological and microbiological laboratory findings provide determining information for the clarification of infections with ocular involvement. In close collaboration with immunologists, virologists and microbiologists we focus our research projects in uveitis on the analysis of the molecular and biochemical involved mechanisms. Furthermore special questions around allergy of the eye are also investigated.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Oberacher-Velten IM, Jonas JB, Jünemann A, Schmidt B (2005) Bilateral optic neuropathy and unilateral tonic pupil associated with acute human herpesvirus 6 infection: a case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 243: 175-7

Bergua A (2006) El uso pionero de la mostaza nitrogenada por Emilio Roda Pérez en el tratamiento de la uveítis idiopáticas. Arch Soc Esp Oftalmol 81: 557-562

Dietrich T, Varde MA, Bergua, A (2006) Okuläre Beteiligung bei Syphilis. Z prakt Augenheilkd 27: 211-219

13. 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.

13. 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

Andreas J. Kreis, MD, MBBS, FMH, FEBO, Centre of Eye Research Australia (CERA/RetVic), University of Melbourne, East Melbourne/Australia

Prof. Dr. med. Marco Maggiorini, Intensive Care Unit, Prof. Dr. med. Konrad Bloch, Pneumology, Dept. of Internal Medicine, PD Dr. B. Beck-Schimmer, Institute of Anesthesiology, Physiology, University Hospital Zurich

PD Dr. Alexander Deten, Prof. Dr.med. vet M. Gassmann, Institute of Veterinary Physiology, Vetsuisse Faculty University of Zurich

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, Beata Rymgayllo-Jankowska, Lublin-University School of Medicine, Lublin, Polen

Dr. Dhamankar, Minal, Indien

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Caballero S, Sengupta N, Crafoord S, Lund R, Kruse FE, Young M, Grant MB (2004) The many possible roles of stem cells in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 242: 85-90

Delles C, Michelson G, Harazny J, Oehmer S, Hilgers KF, Schmieder RE (2004) Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. Stroke 35: 1289-93

Dütsch M, Marthol H, Michelson G, Neundörfer B, Hilz MJ (2004) Pupillography refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. J Neurol Sci 222: 75-81

Hanisch CG, Pfeiffer KA, Schlebusch H, Schmolling J (2004) Adhesion molecules, activin and inhibin—candidates for the biochemical prediction of hypertensive diseases in pregnancy? Arch Gynecol Obstet 270: 110-5

Händel A (2004) Quality management in ophthalmology. Putting it into practice in the clinical routine. Ophthalmologe 101: 973-81

Händel A, Heinz P, Kruse FE (2004) Introduction to the topic: quality management and quality assurance. Do they really help to improve quality in ophthalmology? Ophthalmologe 101: 971-2

Herzog C, Has C, Franzke CW, Echtermeyer FG, Schlötzer-Schrehardt U, Kröger S, Gustafsson E, Fässler R, Bruckner-Tuderman L (2004) Dystroglycan in skin and cutaneous cells: beta-subunit is shed from the cell surface. J Invest Dermatol 122: 1372-80

Kottler UB, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM (2004) Epiphora and conjunctivitis for 6 years. Ophthalmologe 101: 730-2

Nkenke E, Maier T, Benz M, Wiltfang J, Holbach LM, Kramer M, Häusler G, Neukam FW (2004) Hertel exophthalmometry versus computed tomography and optical 3D imaging for the determination of the globe position in zygomatic fractures. Int J Oral Maxillofac Surg 33: 125-33

Ohlmann AV, Adamek E, Ohlmann A, Lütjen-Drecoll E (2004) Norrie gene product is necessary for regression of hyaloid vessels. Invest Ophthalmol Vis Sci 45: 2384-90

Poulaki V, Mitsiades N, Kruse FE, Radetzky S, Iliaki E, Kirchhof B, Joussen AM (2004) Activin a in the regulation of corneal neovascularization and vascular endothelial growth factor expression. Am J Pathol 164: 1293-302

Viestenz A (2004) Rupture of the choroid after eyeball contusion—an analysis based on the Erlangen Ocular Contusion Registry (EOCR). Klin Monatsbl Augenheilkd 221: 713-9

Viestenz A, Küchle M (2004) Blunt ocular trauma. Part I: blunt anterior segment trauma. Ophthalmologe 101: 1239-57; quiz 1257-8

Werner D, Michalk F, Harazny J, Hugo C, Daniel WG, Michelson G (2004) Accelerated reperfusion of poorly perfused retinal areas in central retinal artery occlusion and branch retinal artery occlusion after a short treatment with enhanced external counterpulsation. Retina 24: 541-7

Nkenke E, Amann K, Maier T, Benz M, Kramer M, Haeusler G, Benz S, Wiltfang J, Vairaktaris EG, Neukam FW, Holbach L (2005) Untreated 'blow-in' fracture of the orbital floor causing a mucocele: Report of an unusual late complication. J Craniomaxillofac Surg 33: 255-9

Schnitzler E, Reinhardt F, Tomandl B, Gusek-Schneider G (2005) Cranial imaging and serology tests are not helpful in tonic pupil. A retrospective study. Ophthalmologe 102: 1083-9

Van Agtmael T, Schlötzer-Schrehardt U, McKie L, Brownstein DG, Lee AW, Cross SH, Sado Y, Mullins JJ, Pöschl E, Jackson IJ (2005) Dominant mutations of Col4a1 result in basement membrane defects which lead to anterior segment dysgenesis and glomerulopathy. Hum Mol Genet 14: 3161-8

Viestenz A, Conway RM (2005) Malignant melanoma of the choroid associated with misdiagnosed ocular melanocytosis. Acta Ophthalmol Scand 83: 109-110

Viestenz A, Küchle M (2005) Blunt ocular trauma. Part II. Blunt posterior segment trauma. Ophthalmologe 102: 89-99; quiz 100-

Bachmann B, Birke M, Kook D, Eichhorn M, Lütjen-Drecoll E (2006) Ultrastructural and biochemical evaluation of the porcine anterior chamber perfusion model. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 2011-20

Baer C, Schlotzer-Schrehardt U, Bruckner-Tuderman L, Has C (2006) The focal contact protein kindlin-1 in skin and cutaneous cells: physiological expression and genetic deficiency. Exp Dermatol 15: 250-250

Chavarria-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Caliebe A, Kautza M, Mardin C, Rautenstrauss B (2006) Novel CYP1B1 and known PAX6 mutations in anterior segment dysgenesis (ASD). J Glaucoma 15: 499-504

Lorz K, Hofmann H, Berndt A, Tavalai N, Mueller R, Schlotzer-Schrehardt U, Stamminger T (2006) Deletion of open reading frame UL26 from the human cytomegalovirus genome results in reduced viral growth, which involves impaired stability of viral particles. J Virol 80: 5423-5434

Michelson G, Wärntges S, Leidig S, Lötsch J, Geisslinger G (2006) Nimodipine plasma concentration and retinal blood flow in healthy subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 3479-86

Michelson G, Wärntges S, Harazny J, Oehmer S, Delles C, Schmieder RE (2006) Effect of NOS inihibtion on retinal arterial and capillary circulation in early arterial hypertension. Retina 26: 437-444

Oehmer S, Harazny J, Delles C, Schwarz T, Handrock R, Michelson G, Schmieder RE (2006) Valsartan and retinal endothelial function in elderly hypertensive patients. Blood Press 15: 185-91

Schmack I, Kruse FE, Bauer A, Völcker HE, Dithmar S (2006) Neurodermatitis. A risk factor for the development of squamous cell carcinoma. Ophthalmologe 103: 141-3

Viestenz A, Knorr H (2006) Acute vision loss following intraocular iron foreign body injury over 20 years previously. Ophthalmologe 103: 418-420

14. Amblyopie und Strabismus

Strabismus und Amblyopie sind mit einer Prävalenz von ca. 4 % häufige Entitäten in der Bevölkerung. Im Rahmen klinischer Studien werden, teilweise als Partner europäischer Multizenterstudien, die Therapiemöglichkeiten verschiedener Amblyopieformen und längerfristige Verläufe und postoperative Ergebnisse verschiedener Schielformen untersucht.

14. Amblyopia and strabism

Strabism and amblyopia represents with a prevalence of 4 % a general health problem in Germany. The research focus on therapeutic strategies and the long term results of the different types of amblyopia and strabism.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Simonsz HJ, Kolling GK, Unnebrink K (2005) Final Report of the Early vs. Late Infantile Strabismus Surgery Study (ELISSS), a controlled, prospective, Multicenter Study. Strabismus 13: 169-199

Gusek-Schneider GC, Kulzer J, Boss A (2006) Was bringt der Refraktionsausgleich bei Strabismus divergens intermittens und dekompensierender Exophorie? Klin Monatsbl Augenheilkd 223: 620-628

15. 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.

15. 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. Ing. Jiri Jan, CSc, Brno University of Technology, Faculty of Electrical Engineering and Communication, Department of Biomedical Engineering, Brno/CZ

Prof. Dr. J. Sebag, University of Southern California, Los Angeles, USA

Prof. S. Binder, Augenklinik, Rudolfstiftung, Wien, Österreich

Prof. J. J. DeLaey, Gent, Belgien

Dr. K. Maruyama, Kyoto, Japan

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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Chrástek R, Skokan M, Kubecka L, Wolf M, Donath K, Jan J, Michelson G, Niemann H (2004) Multimodal retinal image registration for optic disk segmentation. Methods Inf Med 43: 336-42

Lämmer R, Groh ME, Michelson G (2004) Telematic-assisted self-tonometry (TAS). Ophthalmologe 101: 813-8

Jablonski S, Lay R, Muller S, Meiler C, Faerber M, Derhartunian V, Michelson G (2005) Building a generic platform for medical screening applications based on domain specific modeling and process orientation. Lect Notes Comput Sci 3615: 257-265

Michelson G, Groh M, Groh MJ, Baleanu D, Harazny J, Horstmann R, Kolominsky-Rabas P (2005) Telemedical-supported screening of retinal vessels ("talking eyes"). Klin Monatsbl Augenheilkd 222: 319-25

16. Stammzelltherapie zur Augenoberflächenrekonstruktion

Nicht-heilende Erkrankungen der Augenoberfläche, die durch einen Verlust oder eine Dysfunktion der kornealen Stammzellen am Limbus verursacht werden, führen zur funktionellen Erblindung der betroffenen Patienten. Tissue-engineering-Strategien von ex vivo-expandierten Limbusstammzellen auf transplantierbaren Trägermaterialien stellen neue therapeutische Verfahren zur Rekonstruktion der Augenoberfläche dar. Zur Optimierung und Standardisierung der Behandlung sowie zur Entwicklung alternativer Strategien bei beidseitiger Limbusstammzellinsuffizienz werden im zellbiologischen Labor der Augenklinik Stammzellen aus dem Epithel des Limbus, der Bindehaut und der Mundschleimhaut (in Kooperation mit PD Dr. Nkenke, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik) charakterisiert, isoliert, expandiert und zum Zwecke der Transplantation auf die Augenoberfläche erkrankter Patienten kultiviert.

16. Stem cell therapy for ocular surface reconstruction

Damage to or dysfunction of the corneal stem cell population, either inherited or aquired, result in limbal stem cell deficiency and subsequent ocular surface disease leading to functional blindness. A new therapeutic strategy is the transplantation of limbal stem cells expanded ex vivo on carrier substrates in order to reconstruct the corneal surface in diseased patients. For the purpose of optimization and standardization of this treatment strategy as well as the development of alternative approaches in cases of bilateral stem cell deficiency, a major focus of the cell biology laboratory is the characterization, isolation, expansion and transplantation of epithelial stem cells derived from the limbal, the conjunctival and the oral mucosal epithelium (in cooperation with PD Dr. Nkenke, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Shigeru Kinoshita, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Prof. Dr. Harminder Dua, Division of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE (2005) Identification and characterization of limbal stem cells. Exp Eye Res 81: 247-264

Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE, Beckmann MW,Seitz B (2006) Integration patterns of cryopreserved amniotic membranes into human cornea. Ophthalmology 113: 1927-1935

Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Cursiefen C, Kruse FE, Beckmann MW, Seitz B (2006) Adhesion structures of amniotic membranes integrated into human corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 1853-1861

Seitz B, Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE (2006) Histopathology and ultrastructure of human corneas after amniotic membrane transplantation. Arch.Ophthalmol 124: 1487-1490

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 712.414 € 2005: 578.213 € 2006: 696.984 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2006: 28.276 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. Berthold Seitz, W3-Stelle, Professur für Ophthalmologie, Universitäts-Augenklinik Hobmurg/Saar (2006)

Prof. Dr. J. Kremers, Ruf auf einen ‚Chair' an der School of Life Sciences der Universität Bradford (UK) (abgelehnt, 2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. Ralph Meiller (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Karg, Michael Dr. med.: Sensitivität und Spezifität des Heidelberg-Retina-Tomographen im Screening von diabetischer Retinopathie (2004)

Kemper, Bernhard Dr. med. dent.: Die sektorenbasierte Auswertung von HRT-Daten unter Berücksichtigung der Gesamtpapillenfläche bei Normalen, Okulär Hypertensiven und Glaukomen (2004)

Klatt, Kristine Dr. med.: Akkommodation unter Einbeziehung refraktiver, biometrischer und demographischer Parameter (2004)

Meindl, Christian Dr. med.: Digitale Planimetrie zur Langzeitverlaufskontrolle bei Normaldruckglaukom (2004)

Römer, Katrin Dr. med. dent.: Späte Epitheldefekte im Langzeitverlauf nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik (2004)

Wyrsch, Carmen Dr. med.: Mikrozirkulation der juxtapapillären Netzhaut und der Papille bei Glaukomen (2004)

Zenkel, Matthias: Molekularbiologische Analyse des Pseudoexfoliationssyndroms (2004)

Franz-Haas, Nikola-Simone: Retinale und choroidale Veränderungen bei LDL-Rezeptor-knockout Mäusen als Modell für die altersabhängige Makuladegeneration (2005)

Hofmann, Bodo Dr. med.: Die Topographie der Hornhautrückfläche des Auges (2005)

Kaschuba, Jens Dr. med. dent.: Retinale Nervenfaserbündelorientierte Gesichtsfeldanalyse bei Glaukomen (2005)

Kriebel, Andreas Dr. med.: Vom Einfluss der Lebensgewohnheiten und des Antioxidantienserumspiegels auf die Entstehung der altersbedingten Makuladegeneration des Menschen (2005)

Lattemann,Volker Dr. med.: Ergebnisse der Hornhauttransplantation bei Pseudoexfoliations-Keratopathie im Vergleich zu Fuchs'scher Endotheldystrophie (2005)

Lefter, Carolina Dr. med.: Prospektive ophthalmologische Querschnittstudie von Patienten mit Heterochromia Complicata Fuchs (2005)

Link,Barbara Dr. med.: Einfluß des Herzzyklus auf die Variablen des Heidelberg Retina Tomographen (2005)

Michalk,Fabian Dr. med.: Scanning-Laser-Doppler-flowmetrische Validierung neuer Therapien bei okulären Krankheitsbildern mit verminderter retinaler Zirkulation (2005)

Müßig, Karin Dr. med. dent.: Endothelzellverlust nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Diagnose (2005)

Preuss, Gerard Dr. med. dent.: Funktionelle Ergebnisse nach nichtmechanischer Keratoplastik in Abhängigkeit von simultanen oder sequentiellen Linsenoperationen (2005)

Stefan, Mark Dr. med.: Entwicklung des Augeninnendruckes nach perforierender Keratoplastik - Einfluß von Indikation und Operationsmethode (2005)

Themel, Susan Dr. med.: Chirurgische Exzision primärer Basaliome der Augenlider mit intraoperativer gefrierschnittmikroskopischer Schnittrandkontrolle: Eine vergleichende Untersuchung mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren (2005)

Brünner, Holger Dr. rer. biol.: Ultrakurze Laserpulse für die mikrochirurgische Bearbeitung biologischer Gewebe (2006)

Frenzel, Thomas Dr. med.: Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der Keratoplastik im Kindesalter (2006)

Heindl, Ludwig, Dr. med.: Ruthenium106-Brachytherapie des malignen Melanoms der Aderhaut und des Ziliarkörpers -Eine klinisch-pathologische Studie (2006)

Kuhnigk, Barbara Dr. med.: Blockexzision von Tumoren des Ziliarkörpers Langzeitergebnisse der Behandlung: Risikofaktoranalyse für Lokal-Rezidive, Metastasierung und separate Zweit-Tumoren; Überlebenszeitanalyse (2006)

Kulzer, Johannes Dr. med.: Was bringt der Refraktionsausgleich bei Strabismus divergens intermittens und dekompensierender Exophorie? (2006)

Raum, Christoph Dr. med.: Morphometrische Ultralangzeitverläufe der Papille bei glaukomverdacht und Glaukomen mit der digitalen Planimetrie (2006)

Stergiopoulos, Petros Dr. med.: Langzeitergebnisse nach chirurgischer Exzision epibulbärer Choristome (2006)

Werthmann, Claudia Dr. med.: Über die Auswirkungen des Furocumarins Psoralen auf bovine Linsenepithelien bei Bestrahlung mit Blaulicht und den protektiven Einfluss des Enzyms Katalase (2006)

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

Cursiefen C.
Mitglied der Kommission für Nachwuchsförderung und Strukturplanung des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) Erlangen
Mitglied der Komission für „Professional Development and Education" der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Bethesda, USA
Adjunct Associate Scientist, Schepens Eye Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA
Mitglied bei DOG, DOP, EVER, ARVO, TFOS

Holbach L.
Voll-Mitglied in die European Ophthalmic Pathology Society (EOPS), Stockholm,
Mitarbeit im American Joint Committee of Cancer (AJCC) zur aktuellen Klassifizierung von Augentumoren

Michelson G.
Leiter der offiziellen DOG-Sektion „Internet und medizinische Informationsverarbeitung"
Mitglied bei DOG, AAO, ARVO

Kruse FE, Seitz B.
Leiter der offiziellen DOG-Sektion „Kornea"

Schlötzer-Schrehardt, U.
Editorial Board, Eyperimental Eye Research

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Cursiefen C, PD Dr.
Travel Grant der Eye Bank Association of America (ARVO 2004, Ft. Lauderdale, FL), 2004
„Cora Verhagen Award" der Sektion Immunologie der ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology; Ft. Lauderdale, FL), 2004
1st place „Best Poster Award", V. World Cornea Congress, Washington, 2005
Sicca-Forschungsförderpreis des Ressorts Trockenes Auge im Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, DOG, Berlin, 2005
Forschungspreis 2006 der Dr. Walter und Luise Freundlich Stiftung, Frankfurt am Main
Förderpreis 2006 der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie e.V. (GfMVB), München

Jacobi, Dr. Ch.
Sicca-Forschungsförderungs-Preis 2006 des Ressorts „Trockenes Auge" im Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, 104. DOG in Berlin

Lämmer, Dr. Robert
Posterpreis, EVER, 2005

Michelson G, Prof. Dr.
Medizin-Technik-Preis der Stadt Erlangen für „Talking Eyes and more", 2005

Naumann G.O.H., Professor Emeritus
Christian SCHMORL Gedächtnis-Vorlesung, Dresden, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2004
St. Heinrich-Nadel mit Krone (Friedensklasse), Königl. Haus von Wettin, 2004
Jose RIZAL Gold Medaille der Asia Pacific Academy of Ophthalmology, bei seinem 20. Kongress in Kuala Lumpur/Malaysia, 2004
Gold Medaille anlässlich der Letura magistrale „Laser trephination in perforating Keratoplasty", Rom/Italien, anläßlichh der 9th S.I.TRAC.C National Conference, 2005
Bernardo STREIF Gold Medaille der Academia Ophthalmololgica Internationalis, Florenz/Italien, 2005
Ophthalmic Pathology and –Microsurgery III. Parunovic Memorial Lecture, Ophthalmological Society of Serbia and Montenegro, Vrujacka Banja, Serbien, 2006
XII. Albrecht von GRAEFE Medaille, Memorial Lecture 2005/2006 (seit 1886 alle 10 Jahre), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berlin

Kremers J, Prof. Dr.
Honorary Visiting Professor an der School of Life Sciences der Universität Bradford, UK, 2006
Stipendium im Rahmen des Exzellenzprogramms der gemeinnützigen Hertie-Stiftung, 2006
Kurzzeitdozentur an der Universität Belèm, Brasilien, gefördert durch die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 2006

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

Mitorganisation des 2nd International Meeting des IZKF Erlangen, 2005

Mitorganisation der Fortbildungsveranstaltung „Das trockene Auge", Bamberg, 2005

Symposium „Das Trockene Auge". Aktuelle Konzepte zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Erlanger Glaukom-Symposium, 18.11.06

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

regelmäßige Erlanger Augenärztliche Fortbildungen

Neurologische Klinik

Department of Neurology

Schwabachanlage 6. 91054 Erlangen
Tel: ++49 (0)9131 / 85-34563
Fax ++49 (0)9131 / 85-36597

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. J. G. Heckmann
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34457
Funk: 02-3222
E-Mail: josef.heckmann@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Schwab, Stefan *Vorstand der Klinik seit 1.1.2006 / Head of the Clinic since 1.1.2006*	Prof. Dr. med.	sabrina.wursthorn@uk-erlangen.de	-34563
Neundörfer, Bernhard *Vorstand der Klinik bis 31.09.2005 / Head of the Clinic until 31.09.2005*	Prof. Dr. med.	bernhard.neundoerfer@neuro.imed.uni-erlangen.de	-34563
Stefan, Hermann *Leiter des Epilepsiezentrums*	Prof. Dr. med.	hermann.stefan@uk-erlangen.de	-34541
Lang, Christoph *Komm. Direktor 01.10.2005 bis 31.12.2005*	Prof. Dr. med.	christoph.lang@uk-erlangen.de	-34339
Schellinger, Peter *Seit 1.5.2006 / since 2006-05-01*	Prof. Dr. med.	peter.schellinger@uk-erlangen.de	-34372
Hilz, Max-Josef *Seit 1.11.2006 / since 2006-11-01*	Prof. Dr. med.	max.hilz@uk-erlangen.de	-34444
Mäurer, Matthias	PD, Dr. med.	mathias.maeurer@uk-erlangen.de	-32187
Lang, Eberhard	Prof. Dr. med.	eberhard.lang@uk-erlangen.de.de	-34306
Heuß, Dieter	Prof. Dr. med.	dieter.heuß@uk-erlangen.de	-34310
Heckmann, Josef G.	Prof. Dr. med.	josef.heckmann@uk-erlangen.de	-34457
Kolominsky-Rabas, Peter	Priv.Doz. Dr. med.	kolominsky@public-health.uni-erlangen.de	-35855
Hecht, Martin *Bis 1.8.2006 / until 2006-08-01*	Priv.Doz. Dr. med.	martin.hecht@uk-erlangen.de	-36018
Bickel, Andreas	Priv.Doz. Dr. med.	andreas.bickel@uk-erlangen.de	-34442
Dütsch, Matthias	Priv.Doz. Dr. med.	matthias.duetsch@uk-erlangen.de	-36502
Handschu, Rene	Priv.Doz. Dr. med.	rene.handschu@uk-erlangen.de	-34373
Kirchner, Anette	Priv.Doz. Dr. med.	annette.kirchner@uk-erlangen.de	-34455
Haslbeck, Matthias	Priv.Doz. Dr. med.	matthias.haslbeck@uk-erlangen.de	-34582
Maihhöfner, Christian	Priv.Doz. Dr. med.	christian.maihoefner@uk-erlangen.de	-34455
Hammen, Thilo	Priv.-Doz. Dr. med.	thilo.hammen@uk-erlangen.de	-36502

Forschungsschwerpunkte

- Schlaganfallmedizin
- Epilepsie
- Autonomes Nervensystem
- Degenerative Hirnerkrankungen
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Schmerz
- Neuroimmunologie
- Public Health

Research Focus

- Stroke
- Epilepsy
- Autonomic nervous system
- Degenerative brain diseases
- Neuromuscular diseases
- Pain
- Neuroimmunology
- Public health

1. Epilepsiezentrum Erlangen (ZEE)

Das ZEE gehört als Grad –IV-Zentrum zur höchsten Versorgungsstufe für Anfallskranke. Der Schwerpunktbereich Epileptologie ist eines der modernsten High-Tech-Epilepsie-Zentren Europas. 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 und 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 und Biochemie). 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 ermöglicht systematische Analysen. Ein Telemedizin-Projekt wurde initiiert. Projektleiter: Prof. Dr. H. Stefan

1. Epilepsy Center Erlangen

As a degree-four-center ZEE provides the highest level of medical care for patients suffering from 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 support the understanding of epileptogenesis (cooperation with institute of neuropathology and biochemistry). 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. S. Andermann, Montreal Neurological Institute (MNI)

Prof. A. Biraben, Neurologische Klinik Universität Rennes

Prof. Ch. Baumgartner, Neurologische Universitätsklinik Wien

Prof. J. Duncan, National Hospital Queen Square London

Dr. G. Krämer, Schweizerische Epilepsieklinik Zürich

Prof. Achten, Neurologische Klinik Leuven

Prof. W. Theodore, NINDS.NIH., USA

Prof. Dong-Zhou, Ausbau des Deutsch-Chinesischen Epilepsiezentrums an der Universität Chengdu, West-China, Ehrenprofessur Universität Chengdu

Gastprofessur Neurologische Universitätsklinik Graz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Stefan H, Lopes da Silva FH, Löscher W, Schmidt D, Perucca E, Brodie MJ, Boon PAJM, Theodore WH, Moshe SL (2005) Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. Acta Neurol Scand 113: 139-155

Pauli E, Hildebrandt M, Romstöck J, Stefan H, Blümcke I (2006) Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss. Neurology 67: 1383-9

Rampp S, Stefan H (2006) Fast activity as a surrogate marker of epileptic network function? Clin Neurophysiol 117: 2111-7

Stefan H, Wang-Tilz Y, Pauli E, Dennhofer S, Genow A, Kerling F, Lorber B, Fraunberger B, Halboni P, Koebnick C, Gefeller O, Tilz C (2006) Onset of action of levetiracetam: a RCT trial using therapeutic intensive seizure analyses (TISA). Epilepsia 47: 516-22

Wang-Tilz Y, Tilz C, Wang B, Tilz GP, Stefan H (2006) Influence of lamotrigine and topiramate on MDR1 expression in difficult-to-treat temporal lobe epilepsy. Epilepsia 47: 233-9

2. Autonomes Nervensystem

Das autonome Forschungslabor untersucht die kardio- und zerebrovaskuläre autonome Modulation und trägt zum besseren Verständnis der Pathophysiologie autonomer Funktionsstörungen bei verschiedenen internistischen und neurologischen Erkrankungen bei. Das Labor identifizierte beispielsweise bei Multipler Sklerose, Migräne oder Diabetes mellitus Parameter zur Frühdiagnose autonomer Störungen und fand Hinweise auf die Pathophysiologie plötzlicher ungeklärter Todesfälle. In Kooperation mit der Mount Sinai School of Medicine, New York (Prof. R. Desnick) konnten bei Fabry-Patienten Störungen der Funktion kleinkalibriger Nervenfasern, der zerebralen Perfusion und Autoregulation sowie eine Funktionsbesserung unter neu verfügbarer Enzymersatztherapie nachgewiesen werden. In Zusammenarbeit mit dem Dysautonomia Treatment and Evaluation Center der New York University (NYU, Prof. F. Axelrod) und der University of Minnesota (Prof. W. Kennedy) wurde bei Patienten mit Familiärer Dysautonomie, einem Modell-Krankheitsbild zentraler und peripher-autonomer Störungen, nachgewiesen, dass die Funktionsstörung kleinkalibriger Nervenfasern progressiv und längenabhängig sind, sudomotorische Denervierungs-Hypersenstivität besteht und intradermale Zeichen einer Nervenfaser-Regeneration existieren. Bei Parkinson-Patienten wiesen wir in einer Studie mit der NYU (Prof. A. Beric) nach, dass die Stimulation des Nucleus subthalamicus neben der typischen Parkinson-Syptomatik auch die orthostatische Toleranz verbessert. Die Zusammenarbeit mit dem NYU Comprehensive Epilepsy Center (Prof. O. Devinsky) zeigte, daß Patienten mit rechtsseitigen ventromedial-präfrontalen Läsionen nach emotionaler Stimulation kardiovaskulär

paradox und überschießend reagieren und somit ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Zwischenfälle haben. Derzeit wird die kardiovaskulär-autonome Modulation und Baroreflexempfindlichkeit bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck sowie unter therapeutischer Hypothermie auf unserer neurologischen Intensivstation untersucht.

2. Autonomic nervous system

The autonomic research laboratory evaluates the cardio- and cerebrovascular autonomic modulation and contributes to an improved understanding of the pathophysiology of autonomic dysfunction in various internal and neurologic disorders. The laboratory identified for example early parameters of autonomic dysfunction in multiple sclerosis, migraine and diabetes patients and unravelled parts of the pathophysiology of sudden unexplained death. In cooperation with Mount Sinai School of Medicine, New York (Prof. R. Desnick), we showed small nerve fiber dysfunction, compromised cerebral perfusion and autoregulation in Fabry patients as well as improved function with novel enzyme replacement therapy. Studies in cooperation with the Dysautonomia Treatment and Evaluation Center at New York University (NYU, Prof. F. Axelrod) and the University of Minnesota (Prof. W. Kennedy), in Familial dysautonomia patients, a model disorder of central and peripheral autonomic dysfunction, revealed a progressive and length dependent small fiber dysfunction, sudomotor denervation-hypersensitivity and presence of intradermal nerve fiber regeneration. Parkinson studies in cooperation with NYU (Prof. A. Beric) showed that nucleus subthalamicus stimulation not only improves typical Parkinson symptoms but also orthostatic tolerance. The cooperation with the NYU Comprehensive Epilepsy Center (Prof. O. Devinsky) showed that patients with right-sided ventromedial prefrontal cortex lesions generate a paradoxical and exaggerated cardiovascular response to emotional stimulation and thus are at increased risk of cardiovascular complications. Currently, we assess cardiovascular autonomic modulation and baroreflex sensitivity in patients with increased intracranial pressure and in patients undergoing therapeutic hypothermia at our neurological intensive care unit.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. E.H. Kolodny, Neurology, New York University (NYU), New York, USA

Prof. Dr. Felicia B. Axelrod, Dysautonomia Center, NYU, New York, USA

Prof. Dr. Orrin Devinsky, Comprehensive Epilepsy Center, NYU, New York, USA

Prof. Dr. R. Desnick, Mount Sinai School of Medicine, New York, 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, Italia

Prof. Dr. Roger Hainsworth, University of Leeds, United Kingdom

Prof. Dr. Roy Freeman, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Brown CM, Dütsch M, Ohring S, Neundorfer B, Hilz MJ (2004) Cerebral autoregulation is compromised during simulated fluctuations in gravitational stress. Eur J Appl Physiol 91: 279-86

Bickel A, Axelrod FB, Marthol H, Schmelz M, Hilz MJ (2004) Sudomotor function in Familial Dysautonomia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 275-79

Dütsch M, Devinsky O, Doyle W, Marthol H, Hilz MJ (2004) Cerebral autoregulation improves in epilepsy patients after temporal lobe surgery. J Neurol 251: 1190-7

Dütsch M, Marthol H, Michelson G, Neundörfer B, Hilz MJ (2004) Pupillography refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. J Neurol Sci 222: 75-81

Hilz MJ, Axelrod F, Bickel A, Stemper B, Brys M, Wendelschafer-Crabb, Kennedy W (2004) Assessing function and pathology in familial dysautonomia: Assessment of temperature perception, sweating and cutaneous innervation. Brain 127: 2090-8

Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M (2004) Enzyme replacement therapy improves function of C-, Aδ- and Aβ-nerve fibers in Fabry neuropathy. Neurology 62: 1066-72

Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, Stemper B, Haendl T, Marthol H (2004) Reduced cerebral blood flow and impaired cerebral autoregulation in Fabry patients. J Neurol 251: 564-70

Hilz MJ, Werner D, Marthol H, Flachskampf FA, Daniel WG (2004) Enhanced external counterpulsation improves skin oxygenation and perfusion. Eur J Clin Invest 34: 385-91

Stemper B, Bernardi L, Axelrod F, Welsch G, Passino C, Hilz MJ (2004) Sympathetic and parasympathetic baroreflex dysfunction in Familial Dysautonomia. Neurology 63: 1427-31

Tutaj M, Brown CM, Brys M, Marthol H, Hecht MJ, Dütsch M, Michelson G, Hilz MJ (2004) Dynamic cerebral autoregulation is impaired in glaucoma. J Neurol Sci 220: 49-54

Marthol H, Werner D, Brown C, Hecht M, Daniel WG, Hilz MJ (2005) Enhanced external counter-pulsation does not compromise cerebral autoregulation. Act Neurol Scand 111: 34-41

Sanya EO, Brown CM, Wilmowsky C, Neundörfer B, Hilz MJ (2005) Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients. Acta Neurol Scand 111: 102-7

Sanya EO, Tutaj M, Brown CM, Goel N, Neundörfer B, Hilz MJ (2005) Abnormal heart rate and blood pressure responses to baroreflex stimulation in multiple sclerosis patients. Clin Auton Res 15: 213-18

Berghoff M, Kilo S, Hilz M, Freeman R (2006) Differential impairment of the sudomotor and nociceptor axon-reflex in diabetic peripheral neuropathy. Muscle Nerve 33: 494-499

Dütsch M, Hilz MJ, Devinsky O (2006) Impaired baroreflex function in temporal lobe epilepsy. J Neurol 253: 1300-8

Hilz MJ, Devinsky O, Szczepanska H, Borod J, Marthol H, Tutaj M (2006) Right vendromedial prefrontal lesions result in paradoxical activation with emotional stimuli. Brain 29: 3343-55

Marthol H, Brown CM, Zikeli U, Ziegler D, Dimitrov N, Baltadhzieva R, Hilz MJ (2006) Altered cerebral regulation in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. Diabetologia 49: 2481-7

Marthol H, Zikeli U, Bown CM, Tutaj M, Hilz MJ (2006) Cardiovascular and cerbrovascular responses to lower body negative pressure in type 2 diabetic patients. J Neurol Sci 252: 99-105

Marthol H, Reich S, Jacke J, Lechner K.H., Wichmann M, Stemper B, Hilz MJ (2006) Enhanced sympathetic cardiac modulation in bruxism patients Clin Auton Res 16: 276-280

Stemper B, Beric A, Welsch G, Haendl T, Sterio D, Hilz MJ (2006) Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of Parkinson patients. Neurology 67: 1781-5

Tutaj M, Marthol H, Berlin D, Brown CM, Axelrod FB, Hilz MJ (2006) Effect of physical counter-manoevers on orthostatic hypotension in Familial Dysautonomia. J Neurol 253: 65-72

3. Degenerative Hirnerkrankungen / Bewegungsstörungen

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 Hypo- 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 zentralcholinerge 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 verwendete 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: apl. Prof. Dr. med. C. Lang

3. Degenerative brain diseases / movement disorders

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: apl. Prof. Dr. med. C. Lang

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lang CJG (2004) Organisch bedingte psychische Erkrankungen. In: Stefan H, Mamoli B (Hrsg.) Aktuelle Therapie in der Neurologie. Ecomed, Landsberg/Lech: 1-16

Lang CJG (2005) Symptomatische Demenzen. In: Wallesch C-W, Förstl (Hrsg.) Demenzen. RRN. Thieme, Stuttgart 2005: 229-250

Lang CJG (2005) Psychometrische Demenzdiagnostik. Nervenheilkunde 24: 511-517

Lang CJ, Dworak O, Roggendorf W (2005) Demenz mit argyrophilen Granula. Fortschr Neurol Psychiatr 73: 495-503

Lang CJG, Leuschner T, Ulrich K, Stößel C, Heckmann JG, Hummel T (2006) Taste in dementing diseases and Parkinsonism. J Neurol Sci 248: 177-184

4. Neuromuskuläre Erkrankungen

Das Neuromuskuläre Zentrum mit Spezialambulanz und Neurohistologischem Labor ist eine interdisziplinäre Einrichtung zur fachübergreifenden Diagnosestellung, Behandlung und Erforschung von neuromuskulären 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) Glio-neuronale Einschlußkörper bei SCA 2 (7) Phäno- und Genotypisierung einer autosomal rezessiv vererbten Form der HMSN II in einer Costa Ricanischen Familie (8) Magnetresonanztomographie des Kopfes bei ALS-Patienten unter besonderer Berücksichtigung der FLAIR-Sequenzen (9) Vergleichende magnet-resonanztomographische und neurophysiologische (paarweise trankranielle Magnetstimulation) Untersuchung der Pyramidenbahn bei ALS (10) Krankheitsbewältigung und Quality of Life von ALS-Patienten (11) Psychosoziale Situation und Belastung pflegender Angehöriger von ALS-Patienten (12) „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, Frau Dr. C. Berghoff, Dr. T. Moriabadi. Federführung Projekte 8-12; C, D: Priv. Doz. Dr. M. Hecht. Mitarbeiter: Frau Dr. R. Metzner.

4. 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) COX 1 and 2 in spinal motor neurons in ALS (6) glio-neuronal inclusion bodies in SCA 2 (7) pheno- and genotyping in autosomal rezessive CMT II in a Costa Rican family (8) MRI-imaging of the head in motor neuron disease focusing on FLAIR-sequences (9) Comparison of MRI-imaging and neurophysiological investigations (paired transcranial magnetic stimulation) of the pyramidal tract in ALS (10) Coping and Quality of Life in ALS patients (11) Psychosocial situation and burden of care in ALS caregivers (12) „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, Frau Dr. C. Berghoff, Dr. T. Moriabadi. Principal investigator projects 8-12; C, D: Priv. Doz. Dr. M. Hecht. Co-Investigator: Frau Dr. R. Metzner.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Institute of Health Research (INISA) and School of Biology, University of Costa Rica, San José, Costa Rica

Department of Neurology, San Juan de Dios Hospital, San José, Costa Rica

Prof. de Carvalho, University of Lisboa, Department of Neurology, Center of Neuromuscular Diseases

Prof. M. Swash, London School of Medicin, Queen Mary University, London

Prof. A. Chio, Department of Neurology, University of Torino

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Berghoff C, Berghoff M, Leal A, Morera B, Barrantes R, Reis A, Neundorfer B, Rautenstrauss B, Del Valle G, Heuss D (2004) Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3. Neuromuscul Disord 14: 301-6

Bierhaus A, Haslbeck KM, Humpert PM, Liliensiek B, Dehmer T, Morcos M, Sayed AA, Andrassy M, Schiekofer S, Schneider JG, Schulz JB, Heuss D, Neundorfer B, Dierl S, Huber J, Tritschler H, Schmidt AM, Schwaninger M, Haering HU, Schleicher E, Kasper M, Stern DM, Arnold B, Nawroth PP (2004) Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. J Clin Invest 114: 1741-51

Haslbeck KM, Bierhaus A, Erwin S, Kirchner A, Nawroth P, Schlotzer U, Neundorfer B, Heuss D (2004) Receptor for advanced glycation endproduct (RAGE)-mediated nuclear factor-kappaB activation in vasculitic neuropathy. Muscle Nerve 29: 853-60

Hillemacher T, Grassel E, Tigges S, Bleich S, Neundorfer B, Kornhuber J, Hecht MJ (2004) Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5: 245-9

Probst-Cousin S, Acker T, Epplen JT, Bergmann M, Plate KH, Neundorfer B, Heuss D (2004) Spinocerebellar ataxia type 2 with glial cell cytoplasmic inclusions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 503-5

Probst-Cousin S, Berghoff C, Neundorfer B, Heuss D (2004) Annexin expression in inflammatory myopathies. Muscle Nerve 30: 102-10

Burchardi N, Rauprich O, Hecht MJ, Beck M, Vollmann J (2005) Discussing living wills. A qualitative study of a German sample of neurologists and ALS patients. J Neurol Sci 237: 67-74

de Carvalho M, Chio A, Dengler R, Hecht M, Weber M, Swash M (2005) Neurophysiological measures of amyotrophic lateral sclerosis: markers of progression in clinical trials. Amyotr Lat Scler 6: 17-28

Graf M, Ecker D, Horowski R, Kramer B, Riederer P, Gerlach M, Hager C, Ludolph AC, Becker G, Osterhage J, Jost WH, Schrank B, Stein C, Kostopulos P, Lubik S, Wekwerth K, Dengler R, Troeger M, Wuerz A, Hoge A, Schrader C, Schimke N, Krampfl K, Petri S, Zierz S, Eger K, Neudecker S, Traufeller K, Sievert M, Neundorfer B, Hecht M (2005) German vitamin E/ALS Study Group. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. J Neural Transm 112: 649-60

Haslbeck KM, Friess U, Schleicher ED, Bierhaus A, Nawroth PP, Kirchner A, Pauli E, Neundorfer B, Heuss D. (2005) The RAGE pathway in inflammatory myopathies and limb girdle muscular dystrophy. Acta Neuropathol (Berl), 110:247-54

Haslbeck KM, Schleicher E, Bierhaus A, Nawroth P, Haslbeck M, Neundorfer B, Heuss D (2005) The AGE/RAGE/NF-(kappa)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). Exp Clin Endocrinol Diabetes 113: 288-91

Hecht MJ, Fellner C, Schmid A, Neundorfer B, Fellner FA (2005) Cortical T2 signal shortening in amyotrophic lateral sclerosis is not due to iron deposits. Neuroradiology 47: 805-8

Schmitt HJ, Münster T, Heuss D (2005) Anesthesia in Friedreich's ataxia. Paediatr Anaesth 15: 1023-4

Heuss D (2006) Muscle cramp—what is at the bottom of it? Only a little strained or seriously sick? MMW Fortschr Med 148: 71-2

5. Schmerz

Mechanismen von Schmerz und Hyperalgesie bei Neuropathischen Schmerzsyndromen

1. Epidemiologie und Prognose von Komplex-regionalen Schmerzsyndromen (CRPS) 2. Kortikale Plastizität bei CRPS und ihre pharmakologische Beeinflussung (Untersuchungen mit Magnetencephalographie; MEG und funktioneller Kernspintomographie; fMRI) 3. Zentrale Verarbeitung von Schmerz und Hyperalgesie beim Nervenschmerz (Untersuchungen mit MEG und fMRI) 4. kortikale Verarbeitung von zielgerichteten Bewegungen 5. Korrelate schmerztherapeutischer Interventionen (z.B. Na-Kanal Blockade) in der funktionellen Bildgebung 6. Kortikale Konvektivität bei Narkose und Anästhesie. Projektleiter: PD Dr. med. Christian Maihöfner, Mitarbeiter: Dr. Roberto DeCol, Dr. Frank Seifert.

5. Pain

Mechanisms of pain and hyperalgesia in neuropathic pain syndromes

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 6. Cortical connectivity under anesthesia. Principal investigators: PD Dr. med. Christian Maihöfner, Co-investigators: Dr. Roberto DeCol, Dr. Frank Seifert.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2004) Cortical reorganization during recovery from Complex-Regional Pain Syndrome. Neurology 63: 693-701

Maihöfner C, Schmelz M, Forster C, Neundörfer B, Handwerker HO (2004) Neural activation during experimental allodynia: a functional MRI study. Eur J Neurosci 19: 3211-3218

Ropohl A, Sperling W, Elstner S, Tomandl B, Reulbach U, Kaltenhäuser M, Kornhuber J, Maihöfner C (2004) Cortical activity associated with auditory hallucinations. NeuroReport 15: 1-5

Bickel A, Kornhuber J, Maihöfner C, Ropohl A (2005) Exacerbation of migraine attacks during treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. A case report. Pharmacopsychiatry 38: 327-8

Maihöfner C, Ropohl A, Reulbach U, Hiller M. Elstner S, Kornhuber J, Sperling W (2005) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a magnetoencephalographic study. NeuroReport 16: 1839-42

Maihöfner C, Handwerker HO (2005) Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. NeuroImage 28: 996–1006

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2005) Mechanical Hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha? Neurology 65: 311-3

Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO (2005) Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. Pain 114: 93-103

Namer B, Seifert F, Handwerker HO, Maihöfner C (2005) TRPA1 and TRPM8 activation in humans: effects of cinnamaldehyde and menthol. NeuroReport 16: 955-959

Maihöfner C (2005) Cortical Mechanisms of Pain and Hyperalgesia in neuropathic pain. Neurologia Croatica 45: 19-25

Birklein F, Maihöfner C (2006) Use your imagination: training the brain and not the body to improve chronic pain and restore function. Neurology 67: 2115-6

Maihöfner C, Birklein F (2006) Complex- Regional Pain Syndomes: New aspects on pathophysiology and therapy. Fortschr Neurol Psychiatr 74: 1-12

Koppert W, Ringler R, Maihöfner C, Schmitz B, Schüttler J, Handwerker HO, Forster C (2006) Nocifensive reactions during propofol- induced loss of consciounsness are not based on the development of central hyperalgesia – a functional imaging study in humans. Acute Pain 8: 99-108

Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür C, Braune B, Flor H, Huge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B (2006) Quantitative Sensory Testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized Protocol and Reference Values. Pain 123: 231-43

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F (2006) Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. Neurology 66: 711-717

Maihöfner C, Herzner B, Handwerker HO (2006) Secondary somatosensory cortex is important for the sensory dimension of pain: a functional MRI- study. Eur J Neurosci 23: 1377-1383

Maihöfner C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO (2006) Tactile induced mislocalisations in complex regional pain syndrome. J Neurol 253: 772-9

6. Intensivmedizin, Schlaganfall

Allgemeine Neurologische Intensivmedizin

Die Schwerpunkte der neurologischen Intensivstation bestehen in der klinischen Forschung und im Transfer präklinischer Untersuchungsergebnisse zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie neurologisch schwerst erkrankter Patienten. Wesentliche Schwerpunkte der klinischen Forschung stellen zerebrovaskuläre Krankheitsbilder und autonome Regulationsmechanismen bei kritisch kranken Patienten dar. Bei Patienten mit intraventrikulären Blutungen wird untersucht, ob sich die intraventrikuläre Thrombolyse und ggf. anschließende Anlage einer lumbalen Drainage positiv auf die Verweildauer der externen Ventrikeldrainage und Infektionsrate auswirken. Patienten mit großen, raumfordernden Infarkten im Versorgungsgebiet der A. cerebri media werden sowohl mit Hypothermie als auch mit Kraniektomie behandelt. Diese Therapieformen haben zurzeit noch zum Teil experimentellen Charakter, weshalb über ein multimodales Neuromonitoring Erkenntnisse über optimale Behandlungsstrategien erzielt werden sollen. In nächster Zeit werden Hypothermie und Kraniektomie beim malignen Mediainfarkt randomisiert bezüglich ihres Outcomes verglichen. In einer Pilotstudie werden Patienten mit akutem ischämischen Infarkt vor und während Thrombolyse gekühlt. Aus den Ergebnissen dieser Studie soll eine präklinische, multizentrische Hyopothermiestudie für die Therapie der akuten zerebralen Ischämie entstehen. Weiterhin entwickelt die neurologische Intensivstation Leitlinien zur Differentialdiagnose bei unklaren Leuklenzephalopathien des Erwachsenenalters sowie bei therapieresistentem Status epilepticus. Derzeit wird die kardiovaskuläre autonome Modulation und Baroreflexempfindlichkeit bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck sowie unter therapeutischer Hypothermie auf unserer neurologischen Intensivstation untersucht. Projektleiter: Dr. J. Bardutzky, Prof. Dr. M. J. Hilz, Dr. R. Kollmar, Prof. Dr. S. Schwab

Schlaganfallforschung, -diagnostik und –therapie

Der Schwerpunkt der klinischen Forschung bestand bis 2005 in der Verbesserung der Akutdiagnostik und -therapie von Schlaganfallpatienten auf einer Stroke Unit einschließlich Telemedizin. Mit der Berufung von Prof. Dr. S. Schwab 2006 auf den Lehrstuhl für Neurologie erfolgt eine intensive Ausdehnung dieses Forschungsbereiches und es wurde eine Arbeitsgruppe „Neuroexperimentelle Schlaganfallforschung" gegründet. Ziel ist es, mit innovativer klinischer und experimenteller Forschung (in vivo und in vitro) neue klinische Schlaganfalltherapien zu etablieren. In Vorarbeiten ist beispielsweise der Transfer eine Wachstumsfaktors (G-CSF) in eine klinische multizentrische Phase IIa Studie gelungen. Kurzbeschreibungen der geplanten Projekte/Themengebiete und experimentellen Möglichkeiten sind auf den Websiten der Arbeitsgruppe zu finden (www.neurologie.klinikum.uni-erlangen.de/e1846/e254/index_ger.html). Am 29.09.2006 wurde die neue Notambulanz eingeweiht. Es ist geplant, die Schlaganfallstation auf 14 Betten zu erweitern. Neben der standardmedizinischen Betreuung sind neue Therapieverfahren möglich, die im Rahmen nationaler und interna-

tionaler, zum Teil selbst initiierter Studien durchgeführt werden. Mitglieder der Arbeitsgruppe: Prof. Dr. med. Peter Schellinger, Dr. med. Rainer Kollmar, Dr. med. Jürgen Bardutzky, Dr. med. Hagen Huttner, Ines-Christine Kanter, Dr. med. Martin Köhrmann, Tim Nowe, Tobias Steigleder

6. Neurological Critical Care, Stroke Care

Neurological Critical Care

The Neurological Intensive Care Unit (NICU) at the Dept. of Neurology is focused on clinical research and the transfer of new preclinical approaches for diagnosis and treatment of seriously ill neurological patients. The main focuses are set on cerebrovascular diseases and autonomic regulatory mechanisms in this subgroup of patients. We investigate the effects intraventricular lysis and consecutive lumbar drainage in patients suffering from intraventricular hemorrhage. Probably, improved circulation of the cerebrospinal fluid (CSF) by these two approaches reduces the need of external ventricular drainage and thereby the infection rate. Patients with large, so called "malignant stroke", are treated by moderate hypothermia or/and hemicraniectomy which both represent rather experimental treatment approaches. Further evaluation of these strategies requires multimodal neuro-monitoring. Further investigations will compare hypothermia and/or hemicraniectomy terms of safety, feasibility, and functional outcome. A pilot study is planned to evaluate the feasibility of mild hypothermia after acute ischemic stroke in combination with thrombolysis. The results will lead to a mulitcenter trial investigating this approach. The NICU is developing guidelines and standards for the differential diagnosis of adult onset leukencephalopathies or therapy refractory status epilepticus. Currently, there are also studies ongoing on cardiovascular autonomic modulation and baroreflex sensitivity in patients with increased intracranial pressure as well as during mild hypothermia in patients admitted to our intensive care unit. Principal investigators: Dr. J. Bardutzky, Prof. Dr. M.J. Hilz, Dr. R. Kollmar, Prof. Dr. S. Schwab

Stroke research, diagnosis and therapy

By the end of 2005, the focus of clinically orientated stroke research wass the improvement of diagnosis and therapy of patients with acute stroke at a national stroke unit level including studies on telemedicine. With the appointment of Professor Dr. Schwab to the chair of Neurology research in stroke and cerebrovascular disease is strongly intensified. A research group "neuroexperimental stroke research was founded and details on projects and opportunities can be found at (www.neurologie.klinikum.uni-erlangen.de/e1846/e254/index_ger.htm). In a earlier project, a transfer of experimental data of G-CSF in acute stroke succeeded to be tested in a phase IIa trial. The new neurological emergency ambulance was instituted in September 2006. The stroke unit will be expanded up to 14 stroke unit places in therapy. Beside, standard stroke care, a key feature will be, to initiate clinical trials at national and international levels. Members of the research group: Prof. Dr. med. Peter Schellinger, Dr. med. Rainer Kollmar, Dr. med. Jürgen Bardutzky, Dr. med. Hagen Huttner, Ines-Christine Kanter, Dr. med. Martin Köhrmann, Tim Nowe, Tobias Steigleder

Internationale Kooperationen / International collaborations

PhD Denis Corbeil, National Institute of Health, Prof. Warach, Washington

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bardutzky J, Georgiadis D, Kollmar R, Schwarz S, Schwab S (2004) Energy demand in patients with stroke who are sedated and receiving mechanical ventilation. J Neurosurg 100: 266-71

Bardutzky J, Georgiadis D, Kollmar R, Schwab S (2004) Energy expenditure in ischemic stroke patients treated with moderatehypothermia.Intensive Care Med 30: 151-4

Kollmar R, Henninger N, Bardutzky J, Schellinger PD, Schabitz WR, Schwab S (2004) Combination therapy of moderate hypothermia and thrombolysis in experimental thromboembolic stroke—an MRI study. Exp Neurol 190: 204-12

Kollmar R, Schwab S (2004) Granulocyte colony stimulating factor: just another neuroprotectant? Crit Care Med 32: 2357-8

Schwab S, Kollmar R (2004) Rise of the machines: controlling the body temperature of critically ill patients by endovascular catheters. Neurocrit Care 1: 127-30

Weber M, Gaul C, Tomandl B, Lang CJG (2004) Persistent amnesia following right-sided vertebral artery dissection. J Neurol 251: 624-625

Handschu R, Haslbeck M, Hartmann A, Fellgiebel A, Kolominsky-Rabas P, Schneider D, Berrouschot J, Erbguth F, Reulbach U (2005) Mortality prediction in critical care for acute stroke: Severity of illness-score or coma-scale? J Neurol 252: 1249-54

Heckmann JG, Stössel C, Lang CJ, Neundörfer B, Tomandl B, Hummel T (2005) Taste disorders in acute stroke: a prospective observational study on taste disorders in 102 stroke patients. Stroke 1690-4

Heckmann JG, Marthol H, Bickel A, Dörfler A, Neundörfer B (2005) Hemilingual spasm associated with tortuosity of the extracranial internal carotid artery. Cerebrovasc Dis 20: 208-10

Schneider A, Kruger C, Steigleder T, Weber D, Pitzer C, Laage R, Aronowski J, Maurer MH, Gassler N, Mier W, Hasselblatt M, Kollmar R, Schwab S, Sommer C,Bach A, Kuhn HG, Schabitz WR (2005) The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. J Clin Invest 115: 2083-98

Kollmar R, Schwab S (2005) In search of the silver bullet: fast and safe cooling for brain injury? Crit Care Med 33: 1452-3

Handschu R, Reitmayer M, Raschick M, Erbguth F, Neundörfer B, Babjar E (2006) First aid in acute stroke : Introducing a concept of first action to laypersons. J Neurol 253: 1342-6

Huttner HB, Schwab S, Bardutzky (2006) Lumbar Drainage for Communicating Hydrocephalus After ICH With Ventricular Hemorrhage. J Neurocrit Care 5: 193-6

Heckmann JG, Wasmeier G, Dutsch F, Dütsch M, Dedow E (2006) Patent foramen ovale as lifesaving purging valve. Eur J Emerg Med 13: 230-2

Heckmann JG, Heron P, Kasper B, Dörfler A, Maihöfner C (2006) Beauty parlor stroke syndrome. Cerebrovasc Dis 21: 140-1

Heckmann JG, Stadter M, Reulbach U, Dütsch M, Nixdorff U, Ringwald J (2006) Increased frequency of cardioembolism and patent foramen ovale in patients with stroke and a positive travel history suggesting economy class stroke syndrome. Heart 92: 1265-8

Huttner HB, Hartmann M, Köhrmann M, Neher M, Stippich C, Hahnel S, Kress B (2006) Repeated digital substraction angiography after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage? J Neuroradiol 33: 87-9

Huttner HB, Köhrmann M, Berger C, Georgiadis D, Schwab S (2006) Predictive factors for tracheostomy in neurocritical care patients with spontaneous supratentorial hemorrhage. Cerebrovasc Dis 21: 159-65

Huttner HB, Köhrmann M, Berger C, Georgiadis D, Schwab S (2006) Influence of intraventricular hemorrhage and occlusive hydrocephalus on the long-term outcome of treated patients with basal ganglia hemorrhage: a case-control study. J Neurosurg 105: 412-7

Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, Müller S, Meyding-Lamade U, Strobl R, Mansmann U, Schwab S, Steiner D (2006) Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. Stroke 37: 1465-70

Huttner HB, Steiner T, Hartmann M, Kohrmann M, Juettler E, Muller S, Wikner J, Meyding-Lamadé UK, Schramm P, Schwab S, Schellinger PD (2006) Comparison of

ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. Stroke 37: 404-408

Huttner HB, Juttler E, Hug A, Kohrmann M, Schellinger PD, Steiner T (2006) Intracerebral hemorrhage related to anticoagulant therapy. Nervenarzt 77: 671-681

Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J (2006) Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. Neurocrit Care 5: 193-196

Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, Kohrmann M, Juttler E, Orakcioglu B, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J (2006) Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. Stroke 38: 183-7

Jüttler E, Köhrmann M, Schellinger PD (2006) Therapy for early reperfusion after stroke. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 3: 656-63

Jüttler E, Fiebach JB, Schellinger PD (2006) Diagnostic imaging for acute ischemic stroke management. Expert Rev Med Devices 3: 113-126.

Köhrmann M, Huttner HB, Gotthardt D, Nagel S, Berger C, Schwab S (2006) CSF-air-exchange for pharmacorefractory status epilepticus. J Neurol 253: 1100-1

Köhrmann M, Jüttler E, Schwark C, Fiebach JB, Huttner HB, Siebert S, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W (2006) MRI based thrombolysis is at least as safe and effective as CT based treatment within and beyond the 3h time window. Lancet Neurology 5: 661-667

Köhrmann M, Schellinger PD (2006) Symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis. Cerebrovasc Dis 23: 83-84

Schellinger PD, Latour LL, Wu CS, Chalela J, Warach S (2006) The association between neurological deficit in acute ischemic stroke and mean transit time - Comparison of four different perfusion MRI algorithms. Neuroradiology 48: 69-77

Schellinger PD (2006) Diagnostic accuracy and relevance of early MRI vessel signs is highly overrated Cerebrovasc Dis 21: 215-216

Schellinger PD, Hacke W (2006) Pro - Intra-Arterial Thrombolysis Is The Treatment Of Choice For Basilar Thrombosis. Stroke 37: 2436-2437

Schellinger PD, Köhrmann M (2006) Prognostic Relevance of Early MRI Vessel Signs Is Highly Overrated - Part 2. Eur Neurol 57: 127-8

7. Public Health

Seit dem Jahr 2000 ist die Forschungsunit Public Health Referenzzentrum des Bundes für die Gesundheitsberichterstattung (GBE) zum Schlaganfall. Die Datenbasis für die Gesundheitsberichterstattung des Bundes bildet das Erlanger Schlaganfall Register. Das Erlanger Schlaganfall Register ist das einzige epidemiologische Bevölkerungsregister in Deutschland. Mit der seit 1994 kontinuierlichen Datenerhebung und einem systematischen 12-Jahres-Follow-up hat das Register ein wissenschaftliches Alleinstellungsmerkmal nicht nur in Europa, sondern weltweit. Angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt im Bereich der Epidemiologie, Versorgungsforschung und Qualitätssicherung cerebro-vaskulärer Erkrankungen. Die Ergebnisse werden wissenschaftlich aufbereitet und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), der Bayerischen Staatsregierung sowie den Kostenträgern zur Verfügung gestellt. Als eigenständiges Teilprojekt im BMBF-Kompetenznetz Schlaganfall wurden in einer multidisziplinären Kooperation zwischen Gesundheitsökonomie, Versorgungsforschung und Epidemiologie erstmalig für die Bundesrepublik Deutschland repräsentative Daten zu Behandlungskosten des Schlaganfall veröffentlicht (siehe Anhang). Das Kompetenznetz Schlaganfall ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes bundesweites Netzwerk, in dem Ärzte, klinische Wissenschaftler und Grundlagenforscher eng zusammen arbeiten. Ziel ist es, die Kompetenz der beteiligten führenden Forschergruppen zu bündeln, die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und Betroffenen zu verbessern – und damit die Schlaganfallforschung noch effizienter voranzutreiben. Innerhalb des Kompetenznetzes Schlaganfall fungiert die Arbeitsgruppe als Ansprechpartner für gesundheitsökonomische Fragestellungen und als Plattform für Methodenberatung. Das Projekt ist eines der wenigen Forschungsvorhaben in Deutschland, das sich systematisch mit gesundheitsökonomischen Fragestellungen beim Schlaganfall beschäftigt. Durch die Beteiligung des Projektes im Kompetenznetz des BMBF wächst zum einen das Wissen um gesundheitsökonomische Zusammenhänge in der klinischen Versorgung und zum anderen wird die Forschung zur Gesundheitsökonomie des Schlaganfalls im internationalen Wettbewerb verstärkt.

7. Public Health

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 published the first long-term costs of stroke analysis for Germany.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Audebert HJ, Wimmer ML, Schenkel J, Ulm K, Kolominsky-Rabas PL, Bogdahn U, Horn M, Haberl RL (2004) Telemedicine stroke department network. Introduction of a telemedicine pilot project for integrated stroke management in South Bavaria and analysis of its efficiency. Nervenarzt. 75:161-165

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Rother J, Misselwitz B, Lowitzsch K, Heidrich J, Hermanek P, Leffmann C, Sitzer M, Biegler M, Bücker-Nott HJ, Berger K, for the German Stroke Registers Group (2004) Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Thrombolytic Therapy. JAMA 15: 1831-1837

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RWC, Rother J, Bücker-Nott HJ, Berger K, for the German Stroke Registers Group (2004) Predictors of In-Hospital Mortality and Attributable Risks of Death After Ischemic Stroke. Arch Intern Med 164: 1761-1768

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, von Reutern GM, Lachenmayer M, Bücker-Nott HJ, Berger K; für die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register (ADSR) (2004) Einflußfaktoren auf die stationäre Liegezeit nach Schlaganfall in Deutschland. DMW 129: 299-304

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Nolte CH, Hünermund G, Ruf H-U, Laumeier I, Meyrer R, Alberti T, Rahmann A, Kurth T, Berger K (2005). Untersuchung der Reliabilität der deutschen Version des Barthel-Index sowie Entwicklung einer postalischen und telefonischen Fassung für den Einsatz bei Schlaganfall-Patienten. Fortschr Neurol Psychiat 73: 74-82

Kolominsky-Rabas PL (2005) Stroke - possibilities for targeted prevention. Biomed Tech 50:233-237

Michelson G, Groh M, Groh MJ, Baleanu D, Harazny J, Horstmann R, Kolominsky-Rabas PL (2005) Telemedical-supported screening of retinal vessels („talking eyes"). Klin Monatsbl Augenheilkd 222: 319-325

Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL (2005) Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. Eur J Neurology 12: 264-267

Heuschmann PU, Biegler MK, Busse O, Elsner S, Grau A, Hasenbein U, Hermanek P, Janzen RW, Kolominsky-Rabas PL, Kraywinkel K, Lowitzsch K, Misselwitz B, Nabavi DG, Otten K, Pientka L, von Reutern GM, Ringelstein EB, Sander D, Wagner M, Berger K (2006) Development and implementation of evidence-based indicators for measuring quality of acute stroke care: the Quality Indicator Board of the German Stroke Registers Study Group (ADSR). Stroke 37:2573-2578

Kolominsky-Rabas PL, Peter U. Heuschmann, Daniela Marschall, Martin Emmert, Nikoline Baltzer. Bnurs, Bernhard Neundörfer, Oliver Schöffski, Karl J. Krobot, for the CompetenceNet Stroke (2006) Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Bases Stroke Registry; The Erlangen Stroke Project. Stroke 37: 1179-1183

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 506.774 € 2005: 415.353 € 2006: 375.702 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 161.338 € 2005: 173.099 € 2006: 149.024 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. Andreas Bickel: Klinische Testung der Funktion unmyelinisierter Nervenfasern (2004)

Dr. Katrin Druschky: Magnetenzephalographische Analyse somatosensorischer Reizverarbeitung und kortikaler Plastizität (2004)

Dr. Stefan Probst-Cousin: Morphologische Untersuchungen zur Rolle Hypoxie-induzierbarer Faktoren in der Pathogenese vaskulitischer neuro-muskulärer Erkrankungen (2004)

Dr. Christian Maihöfner: Funktionelle Bildgebung bei experimentellen und neuropathischen Schmerzen (2004)

Dr. Rene Handschu. Problemfelder in der Versorgung akuter Schlaganfälle unter besonderer Berücksichtigung ländlicher Regionen (2005)

Dr. Matthias Dütsch. Störungen des autonomen Nervensystems bei Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems (2005)

Dr. Matthias Haselbeck. Kumulativer oxidativer Stress und Receptor for advanced glycated end products (RAGE) abhängige Aktivierung des Transskriptionsfaktors NF-kappaB bei neuromuskulären Erkrankungen (2006)

Dr. Timo Hammen. Anwendungen der Protonenspektroskopie in der Diagnostik von Epilepsien (2006)

Dr. Anette Kirchner. Vagusnervstimulation – Auswirkungen auf Schmerzempfindung und andere Sinnesmodalitäten (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Ackermann, Sven: Beteiligung des respiratorischen Systems bei der hereditär motorisch-sensorischen Neuropathie Typ I: Vorkommen und klinische Relevanz (2004)

Angerer, Cornelia: Botulinum Neurotoxin A führt zu einer Reduktion des neurogenen Flares in menschlicher Haut, ohne signifikanten Einfluss auf Schmerz und Hyperalgesie (2004)

Bogdanov, Iouri: Zur Realität der oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon unter Nicht-Studienbedingungen bei neurologischer Indikation (2004)

Brunklaus, Simone: Häufigkeits- und Größenverteilungen von Fasertypen bei primären Myopathien, klassifiziert anhand des Nachweises von Myosin-heavy-chain (MHC)-Isoformen (2004)

Craiovan, Benjamin: Die Bedeutung von vaskulären Risikofaktoren für die Ätiologie von ischämischen Hirninfarkten: Ergebnisse einer prospektiven bevölkerungs-basierten Fall-Kontroll-Studie (2004)

Händl, Thomas: Untersuchung der Funktion von groß- und kleinkalibrigen Nervenfasern bei Patienten mit Morbus Fabry (2004)

Heidenreich, Sven: Subarachnoidalblutung und Gedächtnis - Quantifizierung der retro- und anterograden Amnesie (2004)

Metzner, Riris: Differenzierte Lokalisationsaspekte epilepsietypischer Signale im Magnetenzephalogramm (MEG) bei Patienten mit Temporallappen-Epilepsie (2004)

Münster, Birgit: Schlaf, Atmung und Wohlbefinden bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) (2004)

Welsch, Götz: Störungen der sympathischen und parasympathischen Baroreflexantworten bei Patienten mit Familiärer Dysautonomie (2004)

Tilz, Christian: Lokalisation des Anfallsursprungs fokaler epileptischer Anfälle mittels Magnetenzephalographie (2004)

Tscheulin, Christine: Einweisungsverzögerung nach Schlaganfall. Eine bevölkerungsbasierte Studie (2004)

Walter, Dirk: Sudomotorische Testung zum Nachweis von neutralisierenden Botulinum Toxin A Antikörpern (2004)

Zahn, Sebastian: Es gibt keine alpha-adrenorezeptor vermittelte C-Faser-Aktivierung in gesunder menschlicher Haut (2004)

Bleh, Christoph: Beeinflusst ein verbesserter problemorientierter Unterricht das Wissen der Studenten am Ende Ihres Wahlfachs Neurologie? Eine empirische Studie an 40 Studenten (2005)

Eisenbarth, Gabriele: Systematische Analyse der Wirkung von Botulinumtoxin Typ B auf die Schweißsekretion (2005)

Franta, Renate: Einfluß von Sildenafil auf die zerebrale Gefäßregulation und Perfusion (2005)

Freiherr von Friedrich: Kardiovaskuläre Reaktionen auf Stimulation des arteriellen Baroreflexs bei Patienten mit Migräne (2005)

Hartmann, Alexandra: Intensivmedizinische Versorgung in der Neurologie nach akutem Schlaganfall: Die Benutzung verschiedener Scores für die Vorhersage der Sterblichkeit und der Überlebensqualität (2005)

Jacke, Julia: Kardial-autonome Funktionsstörungen bei Bruxismus-Patienten. (2005)

Koban, Michael: Gewebehypoxie beim Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (2005)

Müller, Sonja: Subjektive und objektive Anfallssymptomatik bei Epilepsie (2005)

Oehring, Susanne: Zerebrovaskuläre Regulation während oszillierender „Lower Body Negative Pressure"- Stimulation (2005)

Täuber, Astrid: Die Praxis der Therapie der Myasthenen Krise (2005)

von Wilmowsky, Cornelius: Autonome Funktion und zerebrale Autoregulation bei Migräne-Patienten (2005)

Weih, Alex: Einfluß des Alters auf die kardialen und vaskulären Baroreflex-Antworten (2005)

Boden, Denise: Untersuchung der Hirnaktivität bei zielgerichteter Bewegung unterschiedlicher Schwierigkeit. Eine fMRI – Studie (2006)

Bonk, Agatha: Dreidimensionale Visualisierung bei neurovaskulären Kompressionssyndromen (2006)

Bruntner, Tanja: Langzeitprognose und Atemmuskelfunktion bei chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) und multifokal motorischer Neuropathie (MMN) (2006)

Dietrich, Wenke: Neurologische Initialsymptome und Komplikationen der Typ A Aortendissektion (2006)

Dworsky, Sven: Neurologische Konsequenzen komplex regionaler Schmerzsyndrome - Eine Langzeit-follow-up-Studie (2006)

Eisenbacher, Carolin: Veränderungen der Epilepsie nach der Menopause und Prognosefaktoren zum postmenopausalen Verlauf (2006)

Hahn, Jörg-Christoph: Schweißmengenmessung zur Erfassung von Störungen der peripheren autonomen Nervensystems mit Hilfe eines Evaporimeters und Sudometers (2006)

Hammen, Irena: Dekompressionskraniotomien bei malignen Mediainfarkten - Identifikation und Interpretation von Prädiktoren des klinischen Verlaufs (2006)

Jesberger, Florian: Kortikale Verarbeitung von mechanischer Hyperalgesie in einem humanen Modell für neuropathische Schmerzen (2006)

Jesberger, Barbara: Das sekundär-somatosensorische Kortexareal ist bedeutend für die sensorisch-diskriminative Schmerzdimension: eine fMRI-Studie (2006)

Keck, Bastian: Hemisphärenidentifizierung bei Temporallappenepilepsie durch _H-MR Spektroskopie (2006)

Littmann, Rebekka: Reliabilität und Anwendbarkeit der videogestützten Fernuntersuchung von Patienten mit akutem Schlaganfall anhand der NIH Stroke-Scale (2006)

Pfeffer, Stefan: Beurteilung der Funktion unmyelinisierter Nervenfasern bei neuropathischen Patienten mittels Analyse von Axonreflexen der Sudomotoren und Nozizeptoren (2006)

Seifert, Frank: Effekte der Aktivierung sensorischer Neurone durch Menthol und Zimtaldehyd im Menschen (2006)

Zikeli, Udo: Untersuchung der zerebralen Autoregulation bei Typ 2 Diabetikern mittels Lower Body Negative Pressure Stimulation (2006)

Vogt, Christine: Die Rolle der _H-MR-Spektroskopie in der diagnostischen Abklärung bei Patienten mit Hippocampussklerose (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. R. Handschu (2004)

Dr. M. Dütsch (2005),

Dr. A. Kirchner (2005)

Dr. M. Schüttler (2005)

Dr. B. Frauenberger (2006)

Dr. B. Stemper (2006)

Dr. B. Kasper (2006)

Dr. C. Tilz (2006)

Neurochirurgische Klinik

Department of Neurosurgery

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34566
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34476
http://www.nch.med.uni-erlangen.de
E-Mail: michael.buchfelder@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. med. Ilker Y. Eyüpoglu
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34418
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34569
E-Mail: ilker.eyupoglu@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Fahlbusch, Rudolf	Prof. Dr. med.		
Vorstand der Klinik bis 30.09.2005 / Head of the Clinic until 30.09.2005			
Buchfelder, Michael	Prof. Dr. med.	michael.buchfelder@uk-erlangen.de	-34566
Vorstand der Klinik seit 1.10.2005 / Head of the Clinic since 1.10.2005			
Nimsky, Christopher	Priv.-Doz. Dr. med.	christopher.nimsky@uk-erlangen.de	-34384
Ganslandt, Oliver	Priv.-Doz. Dr. med.	oliver.ganslandt@uk-erlangen.de	-34570
Kleindienst, Andrea	Priv.-Doz. Dr. med.	andrea.kleindienst@uk-erlangen.de	-34577
Peter Hastreiter	Priv.-Doz. Dr.-Ing.	hastreiter@neurozentrum.imed.uni-erlangen.de	-34261
Naraghi, Ramin	Priv.-Doz. Dr. med.	ramin.naraghi@uk-erlangen.de	-34548

Forschungsschwerpunkte

- Neuroendokrinologie
- Neuroonkologie
- Intraoperative Bildgebung und Neuronavigation
- Radiochirurgie
- Neurophysiologisches Monitoring und Epilepsiechirurgie

Research Focus

- Neuroendocrinology
- Neurooncology
- Intraoperative Imaging and Neuronavigation
- Radiosurgery
- Neurophysiological Monitoring and Epilepsy Surgery

1. Neuroendokrinologie

Die Neurochirurgische Klinik stellt ein großes, international anerkanntes Zentrum für selläre Prozesse dar. Die experimentellen, laborchemischen Projekte richten sich auf den Nachweis pathophysiologisch relevanter Mutationen zellzyklusregulierender Gene bei Hypophysenadenomen und Craniopharyngiomen. Des Weiteren werden Einflüsse von Wachstumshormon Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren in Craniopharyngiomen systematisch analysiert. Klinisch wird der Einfluss operativer, radiotherapeutischer und medikamentöser Therapieverfahren auf die Hypophysenfunktion und Übersekretionszustände z.B. im Rahmen der „Acrostudy" (Anwendungsbeobachtung und MRT-Verlaufsstudie der medikamentösen Therapie mit Somavert, einem GH-Rezeptor Antagonisten) untersucht. Ein wesentlicher Bestandteil ist auch die Untersuchung von so genannten Wachstumshormonmangelzuständen und deren klinische Relevanz z.B. im Rahmen der Anwendungsbeobachtung KIMS (Kabi International Metabolic Study). Ein weiterer klinischer Schwerpunkt stellt die Untersuchung von Schädel-Hirn-Traumen sowie Subarachnoidalblutungen hinsichtlich der möglichen Entwicklung eines Hypopituitarismus dar. Die aufwendigen klinischen und laborchemischen Kontrolluntersuchungen werden durch PFIZER im Rahmen einer Screening-Studie unterstützt. Die Effektivität neuer intraoperativer Technologien bei Operationen von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngiomen wird geprüft. Dazu gehört auch die Verwendung endoskopischer Operationsverfahren, insbesondere der endoskopisch-assistierten Mikrochirurgie und die Anwendung der intraoperativen Kernspintomographie, mit der die Möglichkeit zur Resektionskontrolle auch bei intra- und suprasellären Tumoren zur Verfügung steht. Durch klinische Langzeituntersuchungen soll die Rezidivhäufigkeit nach kompletter und inkompletter Resektion dieser Geschwülste in Abhängigkeit von verschiedenen prognostischen Faktoren ermittelt werden.

1. Neuroendocrinology

The Department of Neurosurgery represents an internationally specialized centre for the whole spectrum of sellar pathologies. The experimental and laboratory chemical projects are focused on detection and diagnosis of pathophysiological relevant mutations of cell cycle regulating genes in pituitary adenomas and craniopharyngiomas. Hence, we systemically analyze the influence of growth hormone (GH) receptors, estrogen and progesterone receptors in craniopharyngiomas. Clinically, we investigate the influence of interventional / operative, radiotherapeutic, and pharmacological approaches on normal and hypersecretory pituitary gland function in the course of the "Acrostudy" (treatment and MRI follow-up of the medicinal therapy with Somavert, a growth hormone receptor antagonist). Also, investigations on growth hormone deficiency and the subsequent clinical relevance in the course of KIMS (Kabi International Metabolic Study) represent a central part. Another clinical focus are traumatic brain injuries and subarachnoid hemorrhages with emphasis on possible development of hypopituitarism. Our clinical and laboratory chemical analysis and screening study is supported by PFIZER. The efficacy of novel intra-operative technologies in pituitary adenoma surgery and craniopharyngiomas are evaluated. Novel procedures include endoscopic surgery such as endoscopic assisted microsurgery and intraoperative MRI. These techniques allow the possibility of control of resections in cases of intrasellar and suprasellar tumours. Goal of these clinical long term studies is to define the relapse frequencies of sellar tumours including different prognostic factors.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Department of Endocrinology, New York School of Medicine, New York, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kreutzer J, Fahlbusch R: Diagnosis and treatment of pituitary tumors (2004) Curr Opin Neurol 17: 693-703

Nomikos P, Fahlbusch R, Buchfelder M (2004) Recent developments in transsphenoidal surgery of pituitary tumors. Hormones (Athens) 3: 85-91

Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M (2004) Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas – a study on 721 patients. Acta Neurochir (Wien) 146: 27-35

Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnrubl F, Hahnen E, Kreutzer J, Fahlbusch R (2005) Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. Acta Neuropathol (Berl) 109:589-597

de Oliveira Machado AL, Adams EF, Schott W, Nomikos P, Fahlbusch R, Buchfelder M (2005) Analysis of secretory, immunostaining and clinical characteristics of human „functionless" pituitary adenomas: transdifferentiation or gonadotropinomas? Exp Clin Endocrinol Diabetes 113: 344-349

Gutenberg A, Buslei R, Fahlbusch R, Buchfelder M, Bruck W (2005) Immunopathology of primary hypophysitis: implications for pathogenesis. Am J Surg Pathol 29: 329-338

Machado AL, Nomikos P, Kiesewetter F, Fahlbusch R, Buchfelder M (2005) DNA-flow cytometry of 207 pituitary adenomas: ploidy, proliferation, and prognosis. J Endocrinol Invest 28: 795-801

Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R (2005) The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. Eur J Endocrinol 152: 379-387

Buslei R, Kreutzer J, Hofmann B, Schmidt V, Siebzehnrubl F, Hahnen E, Eyupoglu IY, Fahlbusch R, Blumcke I (2006) Abundant hypermethylation of SOCS-1 in clinically silent pituitary adenomas. Acta Neuropathol (Berl) 111: 264-271

Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A (2006) Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 65: 265-273

Fahlbusch R, Buslei R (2006) The WHO classification of pituitary tumours: a combined neurosurgical and neuropathological view. Acta Neuropathol 111: 86-87

Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, Grabenbauer G, Fahlbusch R (2006) Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. Neurosurgery 58: 1108-1118

Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, Buchfelder M, Blumcke I, Fahlbusch R, Buslei R (2006) Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and rathke cleft cysts: a clinico-pathologic approach. Am J Surg Pathol 30: 1595-1603

Reschke K, Busse S, Mohnike K, Buchfelder M, Ranke M, Fahlbusch R, Lehnert H (2006) CranioNet – an interdisciplinary strategy for craniopharyngioma. Dtsch Med Wochenschr 131: 821-824

Rohrer TR, Fahlbusch R, Buchfelder M, Dorr HG (2006) Craniopharyngioma in a female adolescent presenting with symptoms of anorexia nervosa. Klin Padiatr 218: 67-71

Strauss C, Romstock J, Fahlbusch R, Rampp S, Scheller C (2006) Preservation of facial nerve function after postoperative vasoactive treatment in vestibular schwannoma surgery. Neurosurgery 59: 577-584

2. Neuroonkologie

Gliome sind die häufigsten hirneigenen Tumoren, wobei davon etwa 70% zur Gruppe der malignen Gliome zählen. Gegen die hohe proliferative Aktivität und die diffuse Gehirninvasion sind derzeit keine Erfolg versprechenden Therapien verfügbar. Die Untersuchung und Charakterisierung molekularer Mechanismen der Tumorprogression stellen somit entscheidende Bausteine für neue Therapiestrategien dar. Ein möglicher therapeutischer Ansatz ist die so genannte epigenetische Modifikation des Erbguts durch Azetylierung bzw. Deazetylierung von Histonen. Die Neuroonkologische Arbeitsgruppe konnte bisher nachweisen, dass Inhibitoren der Histonendeazetylase die Proliferation und Gehirninvasion maligner Gliome hemmen. Im Rahmen der weiteren Untersuchungen konnten verschiedene epigenetisch modulierten Gene als Targets von malignen Gliomen identifiziert werden. Diese Gene werden derzeit hinsichtlich eines therapeutischen Ansatzes genauer untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt bildet die Untersuchung der Interaktion zwischen verschiedenen glialen Zellpopulationen hinsichtlich der Gliomprogression. Ein Kandidatenmolekül der Tumor-assoziierten Zellinteraktion ist der *macrophage migration inhibitory factor* (MIF), welcher von Gliomzellen produziert und in das umgebende Parenchym sezerniert wird. Im Rahmen dieses Projekts wird aktuell analysiert inwieweit immunkompetente Zellen wie die Mikroglia, die von MIF manipuliert werden, bei der Invasion und Proliferation von malignen Gliomen eine Rolle spielen. Klinisch besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Neuronavigation / Computer Assisted Surgery. Dabei wird im Wesentlichen die kortikale Plastizität vor und nach Resektion von Hirntumoren mit Magnetoenzephalographie (MEG) und funktioneller Kernspintomographie (fMRI) genauer untersucht. Da eine Grenze von tumorinfiltriertem Gewebe zu tumorfreiem Gewebe oft bei hirneigenen Tumoren schwer erkennbar ist, erhoffen wir uns durch diese Untersuchungen unter anderem eben diese Grenzen eines hirneigenen Tumors genauer darzustellen um intraoperativ ein Höchstmaß an Radikalität und ein Minimum an Morbidität zu erreichen.

2. Neurooncology

Gliomas are the most common primary tumours of the brain, and about 70% of these tumours are malignant gliomas. Currently, there do not exist any promising therapy for the treatment of malignant tumours which targets the high proliferation and diffuse brain invasion. Therefore, investigation and characterization of the molecular mechanisms of glioma growth and invasion are essential steps in developing novel therapeutic strategies. Epigenetic modification of the genome via acetylation and deacetylation of histones form one promising approach. The neurooncology research group could demonstrate that inhibitors of histone deacetylatases specifically block proliferation and invasive growth of malignant gliomas. Further studies identified several epigenetically regulated down stream genes which are currently under investigation. Another focus of the group is to decipher the interaction of different brain cells and glioma proliferation. One candidate molecule for tumour-associated cell interaction represents macrophage migration inhibitory factor (MIF). This cytokine is secreted by glioma cells and interacts with the adjacent parenchyma. The aim of this project is the analysis of MIF effects on immune competent cells in the brain such as microglial cells and its role in glioma proliferation and invasion. This research line is backed up through collaboration with the research group Neuronavigation / Computer Assisted Surgery. Thus, cortical plasticity before and after resection of tumours are analysed by magnetencephalography (MEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). Since one drawback represents the frequently invisible border of tumour-infiltrated and tumour-free parenchyma, we aim to define more precisely this border in order to reach a maximum in eradicative surgery with fractional morbidity.

Internationale Kooperationen / International collaborations

N.E. Savaskan, Nederlands Kanker Istituut, Amsterdam, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ganslandt O, Buchfelder M, Hastreiter P, Grummich P, Fahlbusch R, Nimsky C (2004) Magnetic source imaging supports clinical decision making in glioma patients. Clin Neurol Neurosurg 107: 20-26

Nimsky C, Fujita A, Ganslandt O, Von Keller B, Fahlbusch R (2004) Volumetric assessment of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. Neurosurgery 55:358-370

Stadlbauer A, Moser E, Gruber S, Buslei R, Nimsky C, Fahlbusch R, Ganslandt O (2004) Improved delineation of brain tumors: an automated method for segmentation based on pathologic changes of 1H-MRSI metabolites in gliomas. Neuroimage 23: 454-461

Eyupoglu IY, Hahnen E, Buslei R, Siebzehnrubl FA, Savaskan NE, Luders M, Trankle C, Wick W, Weller M, Fahlbusch R, Blumcke I (2005) Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) has potent anti-glioma properties in vitro, ex vivo and in vivo. J Neurochem 93: 992-999

Eyupoglu IY, Hahnen E, Heckel A, Siebzehnrubl FA, Buslei R, Fahlbusch R, Blumcke I (2005) Malignant glioma-induced neuronal cell death in an organotypic glioma invasion model. Technical note. J Neurosurg 102: 738-744

Eyupoglu IY, Hahnen E, Trankle C, Savaskan NE, Siebzehnrubl FA, Buslei R, Lemke D, Wick W, Fahlbusch R, Blumcke I (2006) Experimental therapy of malignant gliomas using the inhibitor of histone deacetylase MS-275. Mol Cancer Ther 5: 1248-1255

Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, Hammen T, Gruber S, Moser E, Buchfelder M, Salomonowitz E, Nimsky C (2006) Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. Radiology 240: 803-810

Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, Tomandl B, Moser E, Ganslandt O (2006) Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. Radiology 238: 958-969

3. Intraoperative Bildgebung und Neuronavigation

Die Neuronavigation sowie die intraoperative Kernspintomographie werden bei Operationen in eloquenten Hirnarealen, im Rahmen der Epilepsiechirurgie, bei der Schädelbasis- und Sellachirurgie sowie zu Biopsien und interventioneller Therapie eingesetzt. Dabei liegen Schwerpunkte auf Untersuchungen zur intraoperativen Anwendung der Hochfeld-MR-Bildgebung, zur Segmentierung und Registrierung der Bilder, auf der Einbindung funktioneller Daten wie MEG und fMRI, Untersuchungen

zum Brain-Shift und dessen intraoperativer Kompensation, sowie Untersuchungen zur Resektionskontrolle. Ziele dabei sind, durch die erhöhte intraoperative Präzision sowie das verbesserte Verständnis der individuellen Anatomie insbesondere unter Einbindung funktioneller Methoden gewisse Operationen überhaupt erst zu ermöglichen und darüber hinaus neben einer Verkürzung des postoperativen Verlaufes eine Reduktion der Morbidität zu erzielen. Neben der Integration funktioneller Daten von fMRI und MEG zur Identifizierung kortikaler eloquenter Areale, kommt der Bestimmung und Visualisierung des Verlaufes der Faserbahnen, mit zum Beispiel der Pyramidenbahn immer größere Bedeutung zu. Diffusions-Tensor-Daten (DTI) sind Grundlage des sog. Fibertrackings, die die Visualisierung dieser tief gelegenen eloquenten Strukturen ermöglicht. Mit Hilfe der intraoperativen Bildgebung können diese Strukturen sogar während einer Operation genau lokalisiert und dargestellt werden. Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Integration der Informationen zum Metabolismus mit MR-Spektroskopie und PET. Durch die Integration von MR-Spektroskopie und PET-Daten in die Navigation können diese Befunde direkt mit den histologischen Ergebnissen korreliert werden, womit eine punktgenaue Zuordnung der Histologie zu den Daten des Metabolismus möglich ist. Dies eröffnet die Integration der molekularen Bildgebung in den OP.

3. Intraoperative imaging and neuronavigation

Neuronavigation and intraoperative MRI are applied in surgery of tumours and vascular lesions in eloquent brain areas, in epilepsy surgery, skull base surgery and in interventional therapies and biopsies. Emphasis are given to investigation of intraoperative application of high field-MRI techniques, navigation accuracy, segmentation and registration of images, integration of functional data such as MEG and fMRI matching, investigation on brain-shift and its intraoperative compensation and resection control. Aims of these investigations are to improve the intraoperative precision and to enhance our knowledge on individual anatomy. This allows to decrease postoperative neurological deficits despite increased extent of resection. Integration of fMRI and MEG allows to identify cortical eloquent brain areas, while diffusion tensor imaging (DTI) based on fibre tracking enables visualization of white matter tracts, such as the pyramidal tract. fMRI and DTI data can also be acquired intraoperatively compensating for the effects of brain shift and allowing precise integrative localization. Furthermore, data on metabolism from MR-Spectroscopy and PET are integrated, so that histology can be correlated in a point-by-point manner to the results of imaging bringing molecular imaging into the operating theatre.

Internationale Kooperationen / International collaborations

A.G. Sorensen, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, MGH, Boston, USA

R. Kikinis, Surgical Planning Lab, Brigham & Women's Hospital, Boston, USA

E. Moser, Institut für Medizinische Physik, AKH, Wien, Österreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Birkholz T, Schmid M, Nimsky C, Schüttler J, Schmitz B (2004) ECG artifacts during intraoperative high-field MRI scanning. J Neurosurg Anesthesiol 16: 271-276

Hastreiter P, Rezk-Salama C, Soza G, Bauer M, Greiner G, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C (2004) Strategies for brain shift evaluation. Med Image Anal 8: 447-464

Nimsky C, Fujita A, Ganslandt O, von Keller B, Kohmura E, Fahlbusch R (2004) Frameless stereotactic surgery using intraoperative high-field magnetic resonance imaging. Neurol Med Chir (Tokyo) 44: 522-533

Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R (2004) Functional neuronavigation and intraoperative MRI. Adv Tech Stand Neurosurg 29: 229-263

Nimsky C, Ganslandt O, Von Keller B, Romstock J, Fahlbusch R (2004) Intraoperative high-field-strength MR imaging: implementation and experience in 200 patients. Radiology 233: 67-78

Nimsky C, Rachinger J, Iro H, Fahlbusch R (2004) Adaptation of a hexapod-based robotic system for extended endoscope-assisted transsphenoidal skull base surgery. Minim Invasive Neurosurg 47: 41-46

Stadlbauer A, Moser E, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Ganslandt O (2004) Integration of biochemical images of a tumor into frameless stereotaxy achieved using a magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy hybrid data set. J Neurosurg 101:287-294

Bumm K, Wurm J, Rachinger J, Dannenmann T, Bohr C, Fahlbusch R, Iro H, Nimsky C (2005) An automated robotic approach with redundant navigation for minimal invasive extended transsphenoidal skull base surgery. Minim Invasive Neurosurg 48: 159-164

Fahlbusch R, Keller B, Ganslandt O, Kreutzer J, Nimsky C (2005) Transsphenoidal surgery in acromegaly investigated by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. Eur J Endocrinol 153: 239-248

Fahlbusch R, Nimsky C (2005) Intraoperative MRI developments. Neurosurg Clin N Am 16: xi-xiii

Ganslandt O, Stadlbauer A, Fahlbusch R, Kamada K, Buslei R, Blumcke I, Moser E, Nimsky C (2005) Proton magnetic resonance spectroscopic imaging integrated into image-guided surgery: correlation to standard magnetic resonance imaging and tumor cell density. Neurosurgery 56: 291-298

Gasser T, Ganslandt O, Sandalcioglu E, Stolke D, Fahlbusch R, Nimsky C (2005) Intraoperative functional MRI: implementation and preliminary experience. Neuroimage 26: 685-693

Grummich P, Nimsky C, Fahlbusch R, Ganslandt O (2005) Observation of unaveraged giant MEG activity from language areas during speech tasks in patients harboring brain lesions very close to essential language areas: expression of brain plasticity in language processing networks? Neurosci Lett 380: 143-148

Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R (2005) 1.5 T: intraoperative imaging beyond standard anatomic imaging. (2005) Neurosurg Clin N Am 16: 185-200

Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R (2005) Comparing 0.2 tesla with 1.5 tesla intraoperative magnetic resonance imaging analysis of setup, workflow, and efficiency. Acad Radiol 12: 1065-1079

Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, Fahlbusch R (2005) Intraoperative diffusion-tensor MR imaging: shifting of white matter tracts during neurosurgical procedures—initial experience. Radiology 234: 218-225

Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, Fahlbusch R (2005) Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. Neurosurgery 56: 130-137

Nimsky C, Grummich P, Sorensen AG, Fahlbusch R, Ganslandt O (2005) Visualization of the pyramidal tract in glioma surgery by integrating diffusion tensor imaging in functional neuronavigation. Zentralbl Neurochir 66: 133-141

Wurm J, Bumm K, Steinhart H, Fahlbusch R, Iro H (2005) Endonasal removal of a large recurrent craniopharyngioma using intraoperative navigation. HNO 53: 973-977

Wurm J, Bumm K, Steinhart H, Vogele M, Schaaf HG, Nimsky C, Bale R, Zenk J, Iro H (2005) Development of an active robot system for multi-modal paranasal sinus surgery. HNO 53: 446-454

Merhof D, Sonntag M, Enders F, Nimsky C, Hastreiter P, Greiner G (2006) Hybrid visualization for white matter tracts using triangle strips and point sprites. IEEE Trans Vis Comput Graph 12: 1181-1188

Nimsky C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R (2006) Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. Neurol Res 28: 482-487

Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R (2006) Implementation of fiber tract navigation. Neurosurgery 58: 292-303

Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R (2006) Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. Neuroimage 30: 1219-1229

Nimsky C, Ganslandt O, von Keller B, Fahlbusch R: Intraoperative high-field MRI (2006) anatomical and functional imaging. Acta Neurochir Suppl 98: 87-95

Nimsky C, von Keller B, Ganslandt O, Fahlbusch R (2006) Intraoperative high-field magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. Neurosurgery 59: 105-114

Rachinger J, von Keller B, Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C (2006) Application accuracy of automatic registration in frameless stereotaxy. Stereotact Funct Neurosurg 84: 109-117

4. Radiochirurgie

Radiochirurgie ist die nicht-invasive, präzise Behandlung eines Tumors oder einer Gefäßmissbildung mit hochenergetischer Strahlung. Obwohl Chirurgie genannt, gibt es im eigentlichen Sinne keine Operation. Häufig kann die erforderliche Strahlendosis in einer einzigen Behandlung verabreicht werden. Bei der Radiochirurgie wird der Tumor aus einer Vielzahl von Richtungen bestrahlt, wobei das System den Strahl kontinuierlich der Form und Größe des Tumors anpasst. Durch diese innovative Behandlungsmethode wird sichergestellt, dass der Tumor die exakt berechnete Strahlendosis erhält. Gleichzeitig wird die Strahlenbelastung für gesunde Hirnregionen und sensible Strukturen so gering als möglich gehalten. Zur Radiochirurgie und stereotaktischen Radiotherapie mit Novalis wird hochenergetische Röntgenstrahlung verwendet, die in einem Linearbeschleuniger erzeugt wird. In Kooperation mit der Klinik für Strahlentherapie werden im „Novalis Shaped Beam Surgery Center" Veränderungen funktioneller Hirnareale und Faserverbindungen vor und nach Radiotherapie unter zu Hilfenahme von Brain Mapping Techniken (fMRI, MEG, DTI) systematisch untersucht. Weitere Analysen beziehen sich auf die Effektivität und Toxizität von hypofraktionierten Therapieprotokollen bei stereotaktischer Radiotherapie von intrakraniellen malignen Tumoren.

4. Radiosurgery

Radiosurgery is a non-invasive, precise treatment of a tumour or vascular abnormality with high energy irradiation. Although called surgery, radiosurgery does not require surgery in common sense. Often, the required dosage of irradiation can be applied within one single therapy. The tumour is irradiated from different directions and the system adapts continuously the beam to the shape and extent of the tumour. With this innovative therapeutic approach, it is secured that the exact calculated radiation dosage is delivered to the tumour. Simultaneously, the exposure dose can be reduced to a minimum for healthy brain regions and eloquent brain areas. For radiosurgery and stereotactic radiotherapy with Novalis, high energy X-rays are used, which are generated by a linear accelerator. In cooperation with the department of radiotherapy in the Novalis Shaped Beam Surgery Centre, we systematically analyse changes of functional brain areas and fibre tracts before and after radiotherapy with brain mapping techniques (fMRI, MEG, DTI). Further investigations are focused on efficacy and toxicity of hypofractionated therapy protocols in stereotactic radiotherapy of intracranial malignant tumours.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Ganslandt O, Mueller R, Fahlbusch R, Sauer R, Grabenbauer G (2005) Radiosurgery of Small Skull-Base Lesions No Advantage for Intensity-Modulated Stereotactic Radiosurgery Versus Conformal Arc Technique. Strahlenther Onkol 181: 336-344

Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Grabenbauer GG (2005) Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. J Neurooncol 74: 157-165

5. Neurophysiologisches Monitoring und Epilepsiechirurgie

Die neurophysiologische Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der elektrophysiologischen Untersuchung während zerebraler und spinaler operativer Eingriffe zur Funktionsüberwachung relevanter neuronaler Zentren. Dabei bedient man sich der evozierten Potentiale, dem Elektromyogramm und der Elektroenzephalographie als elektrophysiologische Werkzeuge. Hierdurch ist es möglich, schon bei kleinsten Veränderungen der Messungen eine gerade eben beginnende funktionelle Verschlechterung zu erkennen und dann das operative Vorgehen derart anzupassen, dass postoperativ keine Ausfallserscheinungen bestehen. Im Rahmen der verschiedenen Untersuchungen konnten bei der Musteranalyse des EMG charakteristische Potentialformen, so genannte „A-, B- und C-Trains", identifiziert werden, die signifikant mit postoperativen motorischen Hirnnervenparesen einhergehen. Die Entwicklung einer Computergestützten EMG-Mustererkennung ermöglicht mit hoher Sicherheit die intraoperative Überwachung verschiedener Hirnnerven und deren Hirnstammkerngebiete. Zurzeit wird diese Mustererkennung weiterentwickelt, sodass auch eine prognostische Aussage hinsichtlich einer Schädigung oder einer Besserung eines bestehenden Schadens möglich sein sollte. Ein weiterer Schwerpunkt stellt in Kooperation mit dem Neurozentrum die Entwicklung neuer Ansätze zur genauen Analyse und Visualisierung von Hirnnerven und Gefäßen bei z. B. neurovaskulärer Kompression dar. Hinsichtlich der Epilepsiechirurgie wird in enger Zusammenarbeit mit dem Erlanger Zentrum für Epilepsie (ZEE) bei vielen epilepsiechirurgischen Eingriffen die intraoperative Elektrokortikographie vom Cortex und vom mutmaßlich epileptogenem Gewebe routiniert durchgeführt. Die Zusammenführung dieser Untersuchungsmethode mit den Techniken der Arbeitsgruppe Neuronavigation / Computer Assisted Surgery erweitert die Möglichkeit des intraoperativen Neuromonitorings. Dadurch wäre es prinzipiell denkbar, ein Abweichen von standardisierten Resektionsprotokollen zu gestatten, um eine verbesserte Anfallskontrolle sowie ein besseres neuropsychologisches Outcome zu ermöglichen.

5. Neurophysiological monitoring and epilepsy surgery

The neurophysiology research group focuses on electrophysiological investigations during cerebral and spinal surgery to control for relevant neuronal centres. Evoked potentials, electromyograms and electroencephalography are common tools with which minimal changes of functional declines can be monitored. Thus, intraoperatively the surgery can be adjusted and postoperative complications can be reduced. We could identify characteristic EMG potentials, called A-, B-, and C-trains, which are correlated significantly with postoperative cranial nerve palsy. The development of computer assisted EMG pattern identification enables secure intraoperative monitoring of cranial nerves and brain stem nuclei. At present, we further develop EMG pattern identifications in order to give also prognostic information on lesions and their development during time. In cooperation with the Neurocentre we further develop new approaches for the analysis and visualization of cranial nerves and vessels, i.e. neurovascular compression. Routinely, intraoperative EEGs are performed in close collaboration with the Centre for Epilepsy (ZEE). The combination of these methods with approaches of the Neuronavigation / Computer Assisted Surgery research group amplifies the possibilities of intraoperative neuromonitoring. In principal this allows challenges of standardized resection protocols in order to improve seizure control and neuropsychological outcome.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lang CJ, Heidenreich SP, Fahlbusch R, Neundorfer B (2004) Primary loss of consciousness and amnesia in subarachnoid hemorrhage—a quantitative study. Zentralbl Neurochir 65: 18-24

Naraghi R, Hastreiter P, Tomandl B, Bonk A, Huk W, Fahlbusch R (2004) Three-dimensional visualization of neurovascular relationships in the posterior fossa: technique and clinical application. J Neurosurg 100: 1025-1035

Scheller C, Strauss C, Fahlbusch R, Romstock J (2004) Delayed facial nerve paresis following acoustic neuroma resection and postoperative vasoactive treatment. Zentralbl Neurochir 65: 103-107

Lang E, Naraghi R, Tanrikulu L, Hastreiter P, Fahlbusch R, Neundorfer B, Troscher-Weber R (2005) Neurovascular relationship at the trigeminal root entry zone in persistent idiopathic facial pain: findings from MRI 3D visualisation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 1506-1509

Grummich P, Nimsky C, Pauli E, Buchfelder M, Ganslandt O (2006) Combining fMRI and MEG increases the reliability of presurgical language localization: a clinical study on the difference between and congruence of both modalities. Neuroimage 32: 1793-1803

Hahn HK, Klein J, Nimsky C, Rexilius J, Peitgen HO (2006): Uncertainty in diffusion tensor based fibre tracking. Acta Neurochir Suppl 98: 33-41

Hofmann BM, Fahlbusch R (2006) Treatment of Cushing's disease: a retrospective clinical study of the latest 100 cases. Front Horm Res 34: 158-184

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 177.311 € 2005: 140.866 € 2006: 179.133 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 17.203 € 2005: 55.861 € 2006: 53.131 €

Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Michael Buchfelder auf die W3-Professur für Neurochirurgie an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (1.10.2005)

Prof. Dr. med. Christian Strauss auf die W3-Professur für Neurochirurgie an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Halle-Wittenberg (1.7.2006)

Prof. Dr. med. Christof Schöfl auf die W2-Professur für experimentelle und klinische Neuroendokrinologie an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg (1.11.2006)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. med. Johann Romstöck: Neurophysiologisches Monitoring für Operationen am und im Hirnstamm (28.05.2004)

Dr. med. Ramin P. Naraghi: Untersuchung zur Darstellung der Beziehungen zwischen Gefäßen und Nerven bei neurovaskulären Kompressionssyndromen (09.07.2004)

Dr.-Ing. Peter Hastreiter: Methoden der Bildverarbeitung im Bereich des zentralen Nervensystems (14.04.2005)

Dissertationen / Doctorate theses

Lohse, Peer: Magnetresonanz Tomographie gestützte Planung der hörerhaltenden Operation von Acusticus Neurinomen über den suboccipitolateralen Zugang und prognostische Faktoren für den postoperativen Hörerhalt (2004)

Bonk, Agatha Maria: Dreidimensionale Visualisierung bei neurovaskulären Kompressionssyndromen (2006)

von Keller, Boris: Intraoperative Hochfeld-Kernspintomographie zur Resektionskontrolle bei der transsphenoidalen Operation von Makroadenomen der Hypophyse (2006)

Schlags, Rupert: Die intraoperative MRT-Kontrolle zur Resektion von supratentoriellen Gliomen (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Jens Rachinger (2005)

Dr. med. Jürgen Kreutzer (2005)

Dr. med. Boris von Keller (2006)

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

05/2004 "Acoustic Neuromas – Rodenstock Lecture"

05/2005 "Navigating the Brain – Rodenstock Lecture"

09/2005 „Joint Convention of the Academia Eurasiana Neurochirurgica and the German Academy of Neurosurgery" held in Bamberg/Germany

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

21.07.2004 „Nervenärztliches Kolloquium des Kopfklinikums"

15.09.2004 „Neuroonkologisches Symposium"

20.10.2004 „Moderne Wirbelsäulenchirurgie – Minimal-invasiv oder Instrumentation?"

11.12.2004 „Endokrinologietag"

04.10.2006 „aktuelle Neuroonkologie: Maligne Gliome"

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Operationsmikroskope OPMI Pentero (4 Geräte)

Neuronavigationssystem VectorVision Sky

Neuronavigationssystem VectorVision Square

Intraoperative Kernspintomographie Sonata Siemens

Patientenmonitoring Intensivstation

Stereotaktischer Linearbeschleuniger Novalis, BrainLAB (gemeinsam mit der Strahlenklinik)

Magnes II Biomagnetometer 4D Neuroimaging (gemeinsam mit der Neurologischen Klinik)

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik
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: direktion-psych@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Dr. rer. nat. Heidi Joao
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34143
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34000
E-Mail: heidi.joao@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Kornhuber, Johannes *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med.	johannes.kornhuber@uk-erlangen.de	-34166
Bleich, Stefan	Prof. Dr. med	stefan.bleich@uk-erlangen.de	-36005
Bönsch, Dominikus	Priv.-Doz. Dr. med.	dominikus.boensch@uk-erlangen.de	
Demling, Joachim Heinrich	Prof. Dr. med.	joachim.demling@uk-erlangen.de	-34593
Erzigkeit, Hellmut	Prof. Dr. phil.	hellmut.erzigkeit@uk-erlangen.de	-34164
Gräßel, Elmar	Prof. Dr. med.	elmar.graessel@uk-erlangen.de	-34810
Henkel, Andreas	Priv.-Doz. Dr. phil. nat.	andreas.henkel@uk-erlangen.de	-36362
Hillemacher, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	thomas.hillemacher@uk-erlangen.de	-34133
Kalb, Roland	Prof. Dr. med.	roland.kalb@uk-erlangen.de	-34893
Kraus, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med.	thomas.kraus@psych.imed-erlangen.de	
Sperling, Wolfgang	Priv.-Doz. Dr. med.	wolfgang.sperling@uk-erlangen.de	-36194
Thürauf, Norbert	Priv.-Doz. Dr. med.	norbert.thuerauf@uk-erlangen.de	-34807
Weih, Markus	Priv.-Doz. Dr. med.	markus.weih@uk-erlangen.de	-34698
Wiltfang, Jens	Prof. Dr. med.	jens.wiltfang@uk-erlangen.de	-36896

Forschungsschwerpunkte

- Homocystein und Epigenetik
- Neurogenetik und Neuroendokrinologie
- Neurochemische Demenzdiagnostik und degenerative-regenerative Mechanismen demenzieller Erkrankungen
- Vigilanz und Insomnie
- Elektrophysiologische Stimulationsverfahren, Forensik
- Psychiatrische Versorgungsforschung
- Methoden der Neurosensorik
- Pathophysiologie der Appetit- und Gewichtsregulation
- Kortikale Zeitstrukturen
- Psychopharmakologie und Suizidforschung

Research Focus

- Homocysteine and epigenetic
- Neurogenetics and neuroendocrinnology
- Neurochemical dementia diagnostics
- Vigilance and Insomnia
- Electrophysiological stimulation, Forensic
- Psychiatric medical care research
- Methods of Neurosensority
- Weight regulation
- Cortical time structures
- Psychopharmacology and suicide research

1. Homocystein und Epigenetik

Die Arbeitspruppe unterteilt sich in zwei wissenschaftliche Hauptbereiche (Leitung: Prof. Dr. S. Bleich): CRGA (clinical research group on addiction) und MRGA (molecular research group on addiction). Forschungsschwerpunkte: Klinische und molekularbiologische Mechanismen bei Alkoholabhängigkeit und Essstörungen. Aus der Arbeitsgruppe entwickelten sich im Jahre 2006 zwei neue wissenschaftliche Gruppen mit den Schwerpunktthemen „Neuroendokrinologie und Alkohol" (Leitung PD Dr. Hillemacher) und „Neurogenetik (Leitung PD Dr. Bönsch): In der von der Arbeitsgruppe durchgeführten Studien „Franconian Alcoholism Research Studies" (FARS) und „Homocysteine and Eating Disorders" (HEaD) konnten wir weitere Evidenzen für die mit diesen Erkrankungen assoziierte Hyperhomocysteinämie und damit neue Marker detektieren sowie Zusammenhänge zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln, kognitiven Störungen, Hirnatrophie und Alkoholentzugsanfällen untermauern. Weiterhin führten wir Untersuchungen zum Einfluss epigenetischer Veränderungen auf psychische Erkrankungen durch, vor allem Alkoholabhängigkeit und Essstörungen. Insgesamt ergaben sich bei beiden Erkrankungen erstmals epigenetische Hinweise, dass die Unterschiede in der globalen DNA-Methylierung nicht alle Gene gleichmäßig betreffen, sondern es sich um einen dysregulierten, spezifischen Mechanismus der Expressionskontrolle handelt, der signifikant positiv mit erhöhten Plasma-Homocysteinspiegeln assoziiert war (z.B. alpha Synuclein, Herp). In neuronalen Zellkulturen (SH-SY5Y and HEK 293) untersuchten wir die kausalen Mechanismen (Luciferase assay) der Homocystein-induzierten epigentischen HERP-Dysregulation. Dabei konnten wir zeigen, dass die kurzfristige Homocysteinexposition u.a. durch Transkritptionsfaktoren (Bindungsseiten AARE, CREB) die epigenetische HERP Promotermetylierung beeinflusst. Neue Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie des Alkoholverlangens (Craving) betreffen insbesondere unsere Arbeiten zu endokrinologischen (z.B. Leptin, Ghrelin, Prolactin) und erstmals genetischen Veränderungen (NACP-Rep1, alpha Synucleingen) mit signifikant längeren Allelen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit. Weitere Forschungsgebiete der Arbeitsgruppe sind (meta-analytische) Erhebungen zur psychopharmakologischen Therapie neuropsychiatrischer Erkrankungen sowie epidemiologische Studien zur Suizid- und Gewaltforschung. Projektleiter: Prof. Dr. S. Bleich

1. Homocysteine and epigenetic

The working group is divided into two main scientific fields: CRGA (clinical research group on addiction) and MRGA (molecular research group on addiction). Main focus of research: Clinical and molecular biological mechanisms in alcohol dependency and eating disorders. In 2006, two new scientific groups developed from this working group, with a focus on the subjects „Neuroendocrinology and alcohol" (headed by Dr. Hillemacher, Univ. lecturer) and „Neurogenetics" (headed by Dr. Bönsch, Univ. lecturer). In the studies „Franconian Alcoholism Research Studies" (FARS) and „Homocysteine and Eating Disorders" (HEaD) conducted by the working group, we were able to gather further evidence of the hyperhomocysteinaemia associated with these diseases, and thus detect new markers as well as substantiate correlations between elevated homocysteine levels, cognitive disorders, brain atrophy and alcohol withdrawal seizures. In addition, we conducted investigations on the influence of epigenetic changes on mental diseases, especially alcohol dependency and eating disorders. As a whole, epigenetic evidence was found for the first time in both diseases that the differences in global DNA-methylation do not affect all genes uniformly, rather that a dysregulated, specific mechanism of expression control is involved, which is associated significantly positively with elevated plasma-homocysteine levels (e.g. alpha-synuclein, HERP). In neuronal cell cultures (SH-SY5Y and HEK 293), we investigated the causal mechanisms (luciferase assay) of homocysteine-induced epigenetic HERP-dysregulation. We were able to show that short-term homocysteine exposure affects epigenetic HERP promoter methylation, in part via transcription factors (binding sites AARE, CREB). New research results on the pathophysiology of craving particularly concern our work on endocrinological (e.g. leptin, ghrelin, prolactin) and for the first time genetic changes (NACP-Rep1, alpha-synuclein gene), with significantly longer alleles in patients with alcohol dependency. Further areas of research of the research group are (meta-analytical) investigations on psychopharmacological therapy of neuropsychiatric diseases and epidemiological studies on suicide and violence. Principal Investigator: Prof. Dr. S. Bleich

Internationale Kooperationen / International collaborations

AKH, Universität Wien, Österreich: Alkoholismus/Phänotypen

INSERM, Universität Paris: Neuropsychiatrische Genetik und Epigenetik

King`s College, London: Genetik bei Substanzabhängigkeiten

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bleich S, Bayerlein K, Reulbach U, Hillemacher T, Bonsch D, Mugele B, Kornhuber J, Sperling W (2004) Homocysteine levels in patients classified according to Lesch's typology. Alcohol Alcohol 39: 493-498

Bleich S, Degner D, Sperling W, Bonsch D, Thuerauf N, Kornhuber J (2004) Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28: 453-464

Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlotzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, Kruse FE, Naumann GO, Kornhuber J, Junemann AG (2004) Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. Am J Ophthalmol 138: 162-164

Bönsch D, Lenz B, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S (2004) Homocysteine associated genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism. J Neural Transm 111: 1611-1616

Bönsch D, Reulbach U, Bayerlein K, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S (2004) Elevated alpha synuclein mRNA levels are associated with craving in patients with alcoholism. Biol Psychiatry 56: 984-986

Hillemacher T, Grassel E, Tigges S, Bleich S, Neundorfer B, Kornhuber J, Hecht MJ (2004) Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5: 245-249

Hillemacher T, Reulbach U, Bayerlein K, Wilhelm J, Bonsch D, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2004) Plasma homocysteine concentrations do not influence craving in alcohol withdrawal. Alcohol 34: 211-215

Jordan W, Berger C, Cohrs S, Rodenbeck A, Mayer G, Niedmann PD, von Ahsen N, Ruther E, Kornhuber J, Bleich S (2004) CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. J Neural Transm 111: 683-689

Jünemann A, Bleich S, Reulbach U, Henkel K, Wakili N, Beck G, Rautenstrauss B, Mardin C, Naumann GO, Reis A, Kornhuber J (2004) Prospective case control study on genetic assocation of apolipoprotein epsilon2 with intraocular pressure. Br J Ophthalmol 88: 581-582

Kornhuber J, Wiltfang J, Bleich S (2004) The etiopathogenesis of schizophrenias. Pharmacopsychiatry 37 Suppl 2: 103-112

Kraus T, Reulbach U, Bayerlein K, Mugele B, Hillemacher T, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2004) Leptin is associated with craving in females with alcoholism. Addict Biol 9: 213-219

Kurth C, Wegerer V, Reulbach U, Lewczuk P, Kornhuber J, Steinhoff BJ, Bleich S (2004) Analysis of hippocampal atrophy in alcoholic patients by a Kohonen feature map. Neuroreport 15: 367-371

Bayerlein K, Hillemacher T, Reulbach U, Mugele B, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2005) Alcoholism-associated hyperhomocysteinemia and previous withdrawal seizures. Biol Psychiatry 57: 1590-1593

Biermann T, Estel D, Sperling W, Bleich S, Kornhuber J, Reulbach U (2005) Influence of lunar phases on suicide: the end of a myth? A population-based study. Chronobiol Int 22: 1137-1143

Bleich S, Carl M, Bayerlein K, Reulbach U, Biermann T, Hillemacher T, Bönsch D, Kornhuber J (2005) Evidence of increased homocysteine levels in alcoholism: the Franconian alcoholism research studies (FARS). Alcohol Clin Exp Res 29: 334-336

Bleich S, Otto M, Zerr I, Kropp S, Kretzschmar HA, Wiltfang J (2005) Creutzfeldt-Jakob disease and homocysteine levels in plasma and cerebrospinal fluid. Gerontology 51: 142-144

Bönsch D, Greifenberg V, Bayerlein K, Biermann T, Reulbach U, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S (2005) Alpha-synuclein protein levels are increased in alcoholic patients and are linked to craving. Alcohol Clin Exp Res 29: 763-765

Bönsch D, Lederer T, Reulbach U, Hothorn T, Kornhuber J, Bleich S (2005) Joint analysis of the NACP-REP1 marker within the alpha synuclein gene concludes association with alcohol dependence. Hum Mol Genet 14: 967-971

Bönsch D, Lenz B, Kornhuber J, Bleich S (2005) DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in patients with alcoholism. Neuroreport 16: 167-170

Frieling H, Roschke B, Kornhuber J, Wilhelm J, Romer KD, Gruss B, Bonsch D, Hillemacher T, de Zwaan M, Jacoby GE, Bleich S (2005) Cognitive impairment and its association with homocysteine plasma levels in females with eating disorders - findings from the HEaD-study. J Neural Transm 112: 1591-1598

Hillemacher T, Bayerlein K, Reulbach U, Sperling W, Wilhelm J, Mugele B, Kraus T, Bonsch D, Kornhuber J, Bleich S (2005) Influence of beer, wine and spirits consumption on craving. Addict Biol 10: 181-186

Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Reulbach U, Frieling H, Bonsch D, Kornhuber J, Bleich S (2005) Alteration of prolactin serum levels during alcohol withdrawal correlates with craving in female patients. Addict Biol 10: 337-343

Jünemann AG, von Ahsen N, Reulbach U, Roedl J, Bonsch D, Kornhuber J, Kruse FE, Bleich S (2005) C677T variant in the methylentetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 139: 721-723

Kornhuber J, Bleich S (2005) Homocysteine plasma levels are elevated in females with anorexia nervosa. J Neural Transm 112: 979-985

Kornhuber J, Medlin A, Bleich S, Jendrossek V, Henkel AW, Wiltfang J, Gulbins E (2005) High activity of acid sphingomyelinase in major depression. J Neural Transm 112: 1583-1590

Kraus T, Schanze A, Groschl M, Bayerlein K, Hillemacher T, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S (2005) Ghrelin levels are increased in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 29: 2154-2157

Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhuber J, Ruther E, Emrich HM, Schneider U, Bleich S (2005) Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 17: 227-231

Schmidt LG, Bleich S, Boening J, Buehringer G, Kornhuber J, Weijers HG, Wiesbeck GA, Wolfgramm J, Havemann-Reinecke U (2005) Advances in alcoholism research in Germany. Alcohol Clin Exp Res 29: 1282-1287

Wilhelm J, von Ahsen N, Frieling H, Hillemacher T, Bayerlein K, Bonsch D, Ziegenbein M, Kornhuber J, Bleich S (2005) Apolipoprotein E4 genotype is not associated with short-term cognition deficits during alcohol withdrawal. Alcohol 37: 151-156

Wilhelm J, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T (2005) Limited use of CK-MB as a screening parameter for acute coronary syndrome in patients with alcohol dependency. J Stud Alcohol 66: 577-578

Biermann T, Bleich S, Sperling W, Kornhuber J, Reulbach U (2006) Choice of method in relation to the initiating motive in suicide: a population based study. Psychiatr Prax 33: 282-286

Bleich S, Bayerlein K, Hillemacher T, Degner D, Kornhuber J, Frieling H (2006) An assessment of the potential value of elevated homocysteine in predicting alcohol-withdrawal seizures. Epilepsia 47: 934-938

Bleich S, Lenz B, Ziegenbein M, Beutler S, Frieling H, Kornhuber J, Bonsch D (2006) Epigenetic DNA hypermethylation of the HERP gene promoter induces down-regulation of its mRNA expression in patients with alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 30: 587-591

Bönsch D, Bayerlein K, Reulbach U, Fiszer R, Hillemacher T, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2006) Different allele-distribution of mthfr 677 C -> T and mthfr -393 C -> a in patients classified according to subtypes of Lesch's typology. Alcohol Alcohol 41: 364-367

Bönsch D, Lenz B, Fiszer R, Frieling H, Kornhuber J, Bleich S (2006) Lowered DNA methyltransferase (DNMT-3b) mRNA expression is associated with genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism. J Neural Transm 113: 1299-1304

Frieling H, Bleich S (2006) Tranylcypromine : New perspectives on an „old" drug. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 268-273

Frieling H, Romer K, Roschke B, Bonsch D, Wilhelm J, Fiszer R, de Zwaan M, Jacoby GE, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S (2006) Association of catecholamine-O-methyltransferase and 5-HTTLPR genotype with eating disorder-related behavior and attitudes in females with eating disorders. Psychiatr Genet 16: 205-208

Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Bonsch D, Poleo D, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2006) Recurrent detoxifications are associated with craving in patients classified as type 1 according to Lesch's typology. Alcohol Alcohol 41: 66-69

Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Frieling H, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2006) Prolactin serum levels and alcohol craving - an analysis using Lesch's typology. Neuropsychobiology 53: 133-136

Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Frieling H, Thurauf N, Ziegenbein M, Kornhuber J, Bleich S (2006) Nicotine dependence is associated with compulsive alcohol craving. Addiction 101: 892-897

Hillemacher T, Bayerlein K, Wilhelm J, Poleo D, Frieling H, Ziegenbein M, Sperling W, Kornhuber J, Bleich S (2006) Volume intake and craving in alcohol withdrawal. Alcohol Alcohol 41: 61-65

Hillemacher T, Bleich S, Wiltfang J, Weber M, Kornhuber J, Frieling H (2006) Should aspirin be discontinued for diagnostic lumbar puncture? J Am Geriatr Soc 54: 181-182

Hillemacher T, Wilhelm J, von Ahsen N, Bayerlein K, Frieling H, Kornhuber J, Bleich S (2006) Obsessive-compulsive alcohol craving is not associated with Apolipoprotein E genotype. Psychiatr Genet 16: 231-232

Jordan W, Cohrs S, Degner D, Meier A, Rodenbeck A, Mayer G, Pilz J, Ruther E, Kornhuber J, Bleich S (2006) Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. J Neural Transm 113: 239-254

Kornhuber J, Bleich S (2006) Actions of psychotropic drugs beyond their primary targets at the synaptic cleft. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 265-267

Kornhuber J, Riederer P, Bleich S, Wiltfang J, Kraus T, Meineke I (2006) Pharmacokinetic characterization of amantadine in human brain tissue. Ther Drug Monit 28: 693-695

Kornhuber J, Weigmann H, Rohrich J, Wiltfang J, Bleich S, Meineke I, Zochling R, Hartter S, Riederer P, Hiemke C (2006) Region specific distribution of levomepromazine in the human brain. J Neural Transm 113: 387-397

Kornhuber J, Wiltfang J, Riederer P, Bleich S (2006) Neuroleptic drugs in the human brain : Clinical impact of persistence and region-specific distribution. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 274-280

Lenz B, Bleich S, Beutler S, Schlierf B, Schwager K, Reulbach U, Kornhuber J, Bonsch D (2006) Homocysteine regulates expression of Herp by DNA methylation involving the AARE and CREB binding sites. Exp Cell Res 312: 4049-4055

Rössner V, Demling J, Bleich S (2004) Doxepin increases serum cholesterol levels. Can. J Psychiatry 49. 74-75.

Roessner V, Weber A, Becker A, Beck G, Kornhuber J, Frieling H, Bleich S (2006) Decreased serum semicarbazide sensitive aminooxidase (SSAO) activity in patients with major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30: 906-909

Wilhelm J, Bayerlein K, Hillemacher T, Reulbach U, Frieling H, Kromolan B, Degner D, Kornhuber J, Bleich S (2006) Short-term cognition deficits during early alcohol withdrawal are associated with elevated plasma homocysteine levels in patients with alcoholism. J Neural Transm 113: 357-363

Ziegenbein M, Kropp S, Hillemacher T, Bleich S (2006) Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome in siblings. Ann Pharmacother 40: 574-575

2. Neurochemische Demenzdiagnostik und degenerative-regenerative Mechanismen demenzieller Erkrankungen

Die neurochemische Demenzdiagnostik beschäftigt sich mit der Identifizierung und Validierung von Biomarkern für die Früh- und Differentialdiagnostik dementieller Erkrankungen. Im Rahmen des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Demenzen, unter Beteiligung von 14 universitären Zentren, wurde die bereits bestehende Liquor und Blutprobenbank weiter ausgebaut. Um qualitativ hochwertige und reproduzierbare Daten erheben zu können, wurden Standardverfahren (standard operating procedures, SOP) für die prä-analytische Probenvorbehandlung und Lagerung entwickelt und implementiert. Die vorhandenen Liquor Proben werden routinemäßig hinsichtlich Aβ1-40, Aβ1-42, Gesamt-Tau, phospho-Tau 181 untersucht. In Übereinstimmung mit publizierten Daten anderer Gruppen wurden charakteristische Absenkung von Aβ1-42 sowie Anstiege von Gesamt-Tau und phospho-Tau in Alzheimer Patienten beobachtet. Wie unsere Arbeitsgruppe zeigen konnte, lässt sich die diagnostische Aussagekraft der Aβ Messungen durch Bestimmung des Quotienten von Aβ1-42/ A,1-40 verbessern. Die erhobenen Daten spielen inzwischen bei der Demenzdifferenzial- und frühdiagnostik eine zentrale Rolle. Die Marker können schon in Vorstadien der Demenzentwicklung zu einer Prognose des Krankheitsverlaufs hinzugezogen werden. Spezifische Veränderungen des Musters der Aβ-Peptide im Liquor lassen sich auch bei anderen Erkrankungen als Alzheimer Krankheit nachweisen. Kürzlich konnte von unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass eine vermutlich oxidierte Form von Aβ1-40 signifikant verstärkt in Patienten mit Lewi- Körperchen Demenz vorkommt und vermutlich krankheitsspezifische Veränderungen widerspiegelt. In einer Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen wurde die Untersuchung von A,-Peptidaggregaten im lumbalen Liquor methodisch erweitert, indem zusätzlich zur konfokalen Spektroskopie, konfokale Mikroskopie eingesetzt wurde. Damit gelang es morphologische Parameter der Aβ-Aggregate zu identifizieren, die eine Klassifizierung mittels computergestützter Bildanalyse ermöglichte. Es konnte gezeigt werden, dass eine bestimmte Klasse dieser Aggregate Immunglobuline enthält, die höchstwahrscheinlich pathologische Aβ-Peptidaggregate neutralisieren und damit protektiv wirken können. Ein aktuelles Ziel der Demenzforschung ist die Identifizierung von Demenzmarkern im Blut, da diese wesentlich einfacher verfügbar ist als Liquor. Wie unsere Gruppe 2006 zeigen konnte, findet man im Blut von Alzheimer Patienten verringerte Konzentrationen an CD34+ positiven Stammzellen, die die Regeneration von Gehirnzellen unterstützen. Diese Abnahmen an Stammzellen korreliert eng mit der Liquorkonzentration von Aβ1-42, dem Quotienten Aβ1-42/ A,1-40 und dem Alter der Patienten. Zusammengefasst, deuten diese Beobachtungen auf eine Beeinträchtigung von regenerativen Prozessen in Gehirn in der Pathogenese hin. Um neue Blut- und Liquor-Proteine zu entdecken, die als Demenzbiomarker fungieren könnten, wurde Anfang 2005 ein neues Projekt gestartet. Dabei soll mittels proteomischer Techniken versucht werden, krankheitsspezifische Muster der Proteinexpression im Blut und Liquor zu identifizieren. Die Kombination von chromatographischen und 2D Gelelektrophoresetechniken erlaubt es zum ersten mal auch extrem seltene Proteine aufzuspüren, die gute Kandidaten für Demenzmarker sein könnten. Für vergleichende Analyse (DIGE™) werden Blutproteine von Patienten- und Kontrollgruppen mit unterschiedlichen Fluoreszenzstoffen markiert, anschließend gemischt und nach mehrdimensionaler Auftrennung quantifiziert. Gegenwärtig ist unsere Gruppe mit der Etablierung von standardisierten Protokollen als zentrale Vorraussetzung für verlässliche Ergebnisse beschäftigt. Zur Untersuchung von molekularen Mechanismen, die bei der Pathogenese von neurodegenerativen Krankheiten eine Rolle spielen könnten, werden APP-Prozessierung, Generierung von Aβ-Peptiden und die Phosphorilierung von Tau-Proteinen in verschiedenen Zellkulturmodellen untersucht. Als besonders interessant erwiesen sich dabei primäre Neuronenkulturen aus dem embryonalen Hühnertelenzephalon. Diese Zellen ermöglichen es, ohne dass genetische Manipulationen notwendig sind, sowohl Tau als auch APP zu studieren. Die Behandlung solcher Zellen mit Lithiumchlorid, einem bekannten GSK-3, Inhibitor, führte zu einer Verminderung der Aβ Sekretion und einer auffälligen Veränderung der relativen Anteile verschiedener Aβ-spezies. Diese Beobachtung deutet auf eine Beteiligung von Kinasen bei der Regulation der APP-Prozessierung hin. Kinasen spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der physiologischen und der pathologischen Tau-Phosphorilierung, wie man sie bei der Alzheimer Krankheit beobachtet. Das lässt sich ebenfalls in diesem Zellkultursystem und in der humanen Zelllinie SH-SY5Y mit Hilfe von z. B. Kinase und Phosphataseinhibitoren untersuchen. In Zusammenarbeit mit der Firma Tautatis wurde die Wirksamkeit eines neuen, synthetischen Kinaseinhibitors gegen experimentell induzierte pathologische Tau-Phosphorilierung in SY5Y Zellen getestet. Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Plastizität des Nervensystems wurden die Bereits 2002 begonnenen Studien zur licht-induzierten Exozytose von fluoreszenz-markierten Vesikeln fortgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass in PC12 Zellen diese Form der Exozytose eher mit dem Auswachsen von Wachstumskegeln und Neuriten assoziiert ist und nicht mit der Sekretion von Neurohormonen. Die Erforschung organische Psychosyndrome (PD. Dr. M. Weih) hat in Erlangen eine lange Tradition. Besonders oft treten diese medizinisch, psychisch, sozial und krankenhausökonomisch belastenden „Durchgangsyndrome" in der Chirurgie auf. In der Arbeitsgruppe bzw. dem Projekt wurden Risikofaktoren, neuropsychologische Befunde; laborchemische und genetische Parameter in einer prospektiven Studie mit dem Auftreten eines organischen Psychosyndromes und kognitiven Abbaues nach einer aorto-koronaren Bypassoperation korreliert und über ein Jahr beobachtet. Projektleiter: Prof. Dr. J. Wiltfang

2. Neurochemical dementia diagnostics

The neuro-chemical dementia diagnostic occupies itself with the identification and validation of biomarkers for early and differential-diagnostics of neurodegenerative illnesses. In the framework of the BMBF promoted competence-net dementia, the already existing CSF and blood sample-bank was further developed, under participation of 14 university centers. In order to be able to raise qualitatively high-quality and reproducible data, standard-procedures (SOP) were developed and implemented for the pre-analytical sample preparation and storage. The existing CSF samples are tested as a matter of routine, regarding Aβ 1-40, Aβ 1-42, total-Tau and phospho-Tau 181. In agreement with published data of other groups, characteristic lowering of Aβ 1-42 as well as increase of total-Tau and phospho-Tau was observed in Alzheimer patients. Our team could show, determination of the quotient of Aβ1-42 / Aβ 1-40 improves the diagnostic power over Aβ measurements alone. The obtained data meanwhile play a central role in the dementia differential and early diagnostics. The markers can be used already in pre-stages of the dementia development allowing a prognosis of the illness-course. Specific changes in the pattern of Aβ peptides derived from CSF appear in other illness too. Lately, it could be shown by our team that one oxidized form of Aβ1-40 was significantly increased in patients with Lewi - body dementia and therefore reflects presumably illness-specific changes. In cooperation with the Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry in Göttingen, the examination of Aβ-peptide aggregates in CSF was widened methodically, by introducing confocal microscopy in additional to confocal spectroscopy. By this means and by computer-supported image-analysis, it was possible to identify morphological parameters of Aβ –aggregates. It could be shown that a certain class of these aggregates contains immune-globulins that very likely neutralize pathological Aβ – peptide aggregates and could possibly prevent outbreak of the disease. A current goal of dementia research is the identification of dementia markers in the blood since this is essentially more readily available than CSF. In 2006 our group could show that reduced concentrations of CD34 + positive stem-cells, which support the regeneration of brain-cells, were present in the blood of Alzheimer patients. Reduction of stem-cells correlate closely with the CSF concentration of Aβ 1-42, the quotient Aβ 1-42 / A, 1-40 and the age of the patients. Summarized, these observations indicate an impairment of regenerative processes in brain in Alzheimer pathogenesis. A new project was started in 2005 in order to discover new blood and CSF-proteins which could function as dementia markers. Within this project we will attempt to identify disease- specific patterns of protein expression in CSF and blood. Furthermore, and for the first time, the combination of chromatographic and 2D gelelectrophoretic techniques will allow us to track down extremely rare proteins, which could prove to be good candidates for dementia markers. For comparative analysis (DIGE™), blood-proteins of patient and control-groups are marked with different fluorescence-dyes, subsequently mixed afterwards and quantified after multi-dimensional separation. Currently, our group develops standardized protocols, which are essential for reliable results. The processing and expression of APP, Aβ-peptides and phosphorylation of Tau proteins are analyzed in several cell culture models, in order to clarify the mechanism that could play a role in the pathogenesis of neuro-degenerative illnesses. In this context, primary neuron-cultures from chicken telencephalon proved to be especially interesting. These cells allow the study of Tau and APP metabolism without the need for genetic manipulation. The treatment of such cells with lithium-chloride, a known GSK-3 inhibitor, led to a reduction of Aβ secretion and triggered a change in the relative share of different Aβ -species. This observation indicates a participation of kinases in the regulation of APP-prozessing. Kinases play an important role in the context of the physiological and pathological Tau-phosphorylation which is observed in Alzheimer Dementia. In order to study the plasticity of the nervous system, we continued studies on light-induced exocytosis, which were initialized already in 2002. It could be shown that this form of exocytosis is associated with outgrowth of growth-cones and neurites in PC12 cells and not with the secretion of neuro-hormones. Principal investigator: Prof. Dr. J. Wiltfang

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

P. D. Dr. M. Bohrmann, Dr. C. Czech, Roche Pharma, Basel, Schweiz

Dr. M. Staufenbiel, Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bibl M, Esselmann H, Otto M, Lewczuk P, Cepek L, Ruther E, Kornhuber J, Wiltfang J. (2004) Cerebrospinal fluid amyloid beta peptide patterns in Alzheimer's disease patients and nondemented controls depend on sample pretreatment: indication of carrier-mediated epitope masking of amyloid beta peptides. Electrophoresis 25: 2912-8

Esselmann H, Maler JM, Kunz N, Otto M, Paul S, Lewczuk P, Ruther E, Kornhuber J, Wiltfang J (2004) Lithium decreases secretion of Abeta1-42 and C-truncated species Abeta1-37/38/39/40 in chicken telencephalic cultures but specifically increases intracellular Abeta1-38. Neurodegener Dis 1: 236-41

Henkel AW, Vogt TK, Henkel MK (2004) Staurosporine restores GTPgammaS induced block of rapid endocytosis in chromaffin cells. FEBS 571: 103-6

Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, Paul S, Svitek J, Miertschischk J, Meyrer R, Smirnov A, Maler JM, Klein C, Otto M, Bleich S, Sperling W, Kornhuber J, Ruther E, Wiltfang J (2004) Electrophoretic separation of amyloid beta peptides in plasma. Electrophoresis. 25: 3336-43

Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, Beck G, Maler JM, Otto M, Kornhuber J, Wiltfang J. (2004) Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease: original data and review of the literature. J Mol Neurosci 23: 115-22

Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, Eikenberg O, Antz C, Krause WR, Reulbach U, Kornhuber J, Wiltfang J (2004) Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. Neurobiol Aging 25: 273-81

Wiltfang J, Lewczuk P, Maler M, Bleich S, Smirnov A, Kornhuber J (2004) Neurochemical early and differential diagnostics for Alzheimer's disease. MMW Fortschr Med 146: 38-40

Maler JM, Esselmann H, Wiltfang J, Kunz N, Lewczuk P, Reulbach U, Bleich S, Ruther E, Kornhuber J (2005) Memantine inhibits ethanol-induced NMDA receptor up-regulation in rat hippocampal neurons. Brain Res 1052: 156-62

Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grunblatt E, Hock C, Scheltens P, Hampel, H, Vanderstichele H, Iqbal K, Galasko D, Lannfelt L, Otto M, Esselmann H, Henkel AW, Kornhuber J, Blennow K (2005) Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia.World J Biol Psychiatry 6: 69-84

Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Klafki HW, Sparbier K, Smirnov A, Cepek L, Trenkwalder C, Ruther E, Kornhuber J, Otto M, Wiltfang J (2006) CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Brain 129: 1177-87

Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Brechlin P, Ruther E, Kornhuber J, Otto M, Wiltfang J(2006) CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. J Neural Transm 113: 1771-8

Henkel AW, Upmann I, Bartl CR, Bonsch D, Reichardt C, Maler JM, Nurnberger M, Umstatter R, Reulbach U, Kornhuber J, Wiltfang J (2006) Light-induced exocytosis in cell development and differentiation. J Cell Biochem 97: 1393-406

Klafki HW, Staufenbiel M, Kornhuber J, Wiltfang J (2006) Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. Brain 129: 2840-55

Lewczuk P, Beck G, Esselmann H, Bruckmoser R, Zimmermann R, Fiszer M, Bibl M, Maler JM, Kornhuber J, Wiltfang J (2006) Effect of sample collection tubes on cerebrospinal fluid concentrations of tau proteins and amyloid beta peptides. Clin Chem 2: 332-4

Lewczuk P, Beck G, Ganslandt O, Esselmann H, Deisenhammer F, Regeniter A, Petereit HF, Tumani H, Gerritzen A, Oschmann P, Schroder J, Schonknecht P, Zimmermann K, Hampel H, Burger K, Otto M, Haustein S, Herzog K, Dannenberg R, Wurster U, Bibl M, Maler JM, Reubach U, Kornhuber J, Wiltfang J (2006) International quality control survey of neurochemical dementia diagnostics. Neurosci Lett 409: 1-4

Lewczuk P, Kornhuber J, Wiltfang J (2006) The German Competence Net Dementias: standard operating procedures for the neurochemical dementia diagnostics. J Neural Transm 113: 1075-80

Maler JM, Spitzer P, Lewczuk P, Kornhuber J, Herrmann M, Wiltfang J (2006) Decreased circulating CD34+ stem cells in early Alzheimer's disease: Evidence for a deficient hematopoietic brain support? Mol Psychiatry 11: 1113-5

3. Vigilanz und Insomnie

Erfassung und Beschreibung von primären Schlafstörungen, Schlafstörungen bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Vigilanz- und Aufmerksamkeitstests bei Patienten mit primären Schlafstörungen, Schlafstörungen bei psychiatrischen, neurologischen Erkrankungen. Einfluss der Medikation. Einfluß von Licht auf Vigilanz- und Aufmerksamkeitstests. Obstruktive Schlafapnoe und kognitive Beeinträchtigungen. Einsatzmöglichkeiten des pupillographischen Schläfrigkeitstests bei psychiatrischen Erkrankungen. Entwicklung eines Schlaftherapieprogrammes für Patienten mit Schlafstörungen im Alter. Aufbau neuer Versorgungsstrukturen für Patienten mit Schlafstörungen. Projektleiter: Dr. R. Meyrer, Dr. M. Nowak

3. Vigilance and Insomnia

Examination and therapy of primary sleep disorders, sleep disorders in psychiatric and neurological diseases. Vigilance and attention tests in patients with non-restorative sleep. Influence of sleep drugs on vigilance and attention tests in patients with sleep disorders. Influence of bright light on vigilance and attention tests. Obstructive sleep apnea and cognitive impairments. Ranges of application of the pupillographic sleepiness test (PST) in psychiatric diseases. Development of a sleep therapy program for patients with insomnia in older age. Construction of new supply structures for patients with sleep disorders. Principal Investigators: Dr. R. Meyrer, Dr. M. Nowak

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hillemacher T, Bleich S, Nowak M, Meyrer R (2006) Psychotic episode induced by light therapy? J Clin Psychiatry 67: 997-998

Nowak M, Kornhuber J, Meyrer R (2006) Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS. Sleep 29: 1521-1530

4. Elektrophysiologische Stimulationsverfahren, Forensik

Die AG elektrophysiologische Stimulationsverfahren untersuchte in den Jahren 2004-2006 die Wirkung der rTMS auf die magentoenzephalographische Spontanaktivität bei depressiven Episoden. Hierbei konnte erstmals nach rTMS ein Rückgang der langsamen Spontanaktivität über der Frontallappenregion nach rTMS nachgewiesen werden. Unter VNS wurde die autonome Herzratenvariabilität (RMSSD) gemessen. Hierbei fand sich eine Zunahme der RMSSD-Variablen als Hinweis einer verbesserten Herzratenvariabilität. Weitere Studien befassten sich mit der Wirkung der EKT auf die Homcysteinserumwerte. In der Forensik wurden die subtypisierten Alkoholklassifikation nach Lesch bei Morden angewandt. Hierbei fand sich eine Erhöhung in Typ II mit Angsterkrankungen. In der Holocaustforschung wurden 149 ehemals geschädigte Holocaustopfer in Langzeitkatamnesen untersucht. Hierbei fanden sich erhöhte Raten für sog. Spätschizophrenien. Projektleiter: Prof. Dr. W. Sperling

4. Electrophysiological stimulation, Forensic

In the Department of electrophysiological stimulation methods (VNS,rTMS;ECT) the effects of rTMS on depression were studied by magentoencephalography. We found a reduction of pathological slow wave activity in patients treated with rTMS. Heart rate variability (RMSSD) was investigated in VNS treated patients. We found an increase of the RMSSD during stimulation. The effect of ECT on Homocysteine levels was investigated in patients. In the Department of Forensic psychiatry murderers with alcoholism were reclassified according to the classification of Lesch. Subtype II (probands with alcoholism and anxiety disorders) was increased. Children survivors of the Hocolcaust were studied in a life long katamnestic investigation. We found an increased rate of late onset schizophrenia in this group. Principal investigator: Prof. Dr. W. Sperling

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Maihöfner C, Ropohl A, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S, Sperling W (2005) Effects of repetitive transcranial stimulation in depression.A magentoencephalographic study. Neuroreport 7: 1839-1842

5. Psychiatrische Versorgungsforschung

Die Forschungsschwerpunkte des Bereichs „Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie" sind die Versorgungsforschung bei chronischen Erkrankungen, insbes. Demenzerkrankungen, die Erforschung der Qualität von Angeboten des Gesundheitswesens, die Rehabilitationsforschung, Forschung im Zusammenhang mit Sinnes- und Kognitionspsychologie und Methodenforschung bei Skalen und Tests. Projektleiter: Prof. E. Gräßel

5. Psychiatric medical care research

The main focuses of research of the section of Medical Psychology and Medical Sociology are investigation of support measures for chronically ill patients, with emphasis on dementia patients, research on the quality of the public health system offers, research on rehabilitation, research concerning sensory and cognition psychology and methodological research on scales and tests. Principal Investigator: Prof. E. Gräßel

Internationale Kooperationen / International collaborations

Comprehensive Rehabilitation and Mental Health Service COTA (Toronto, Kanada)

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lehrl S, Gerstmeyer K (2004) Systematische Fehleinschätzung von Altersdemenz durch Kataraktbedingte Minderung der Informationsverarbeitung? Ophthalmologe 101: 164-169

Gräsel E, Biehler J, Schmidt R, Schupp W (2005) Intensification of the transition between inpatient neurological rehabilitation and home care of stroke patients. Controlled clinical trial with follow-up assessment six months after discharge. Clinical Rehabilitation 19: 725-736

Lehrl S, Funk R, Seifert K (2005) Erste Hörhilfe erhöht die geistige Leistungsfähigkeit. HNO 53: 852-862

Gräsel E, Schmidt R, Biehler J, Schupp W (2006) Long-term effects of the intensification of the transition between inpatient neurological rehabilitation and home care of stroke patients. Clinical Rehabilitation 20: 577-583

Großfeld-Schmitz M, Gräßel E, Holle R, Gaudig M, Mehlig H, Lauterberg J (2006) Versorgungsforschung mit ergänzenden Angeboten - Initiative Demenzversorgung in der Allgemeinmedizin. Notfall- & Hausarztmedizin, 3 Herz und Gefäße 3: 59-63

6. Methoden der Neurosensorik

Wir entwickelten spezifische sensorische Stimulationsmethoden zur Anwendung in den Forschungsbereichen Geruch, Schmerz und Sucht. Schmerzforschung: Mit der schmerzhaften Reizung der Nasenschleimhaut mit Kohlendioxid gelang die Charakterisierung der chemischen Schmerzmodalität am Menschen. Weitere Schmerzmodalitäten konnten am Menschen mit etablierten Standardmethoden untersucht werden. Wir begannen die Untersuchung von Kandidatengenen des nozizeptiven Systems zur Charakterisierung der Geno-/Phänotyp-Beziehung (Projekt im Sonderforschungsbereich SFB 353). Sucht: In unserem stereospezifischen Suchtmodell untersuchten wir die den Einfluss von Tabakkonsum und Raucheranamnese auf die Nikotinperzeption. Raucher empfanden das S-(-)-Isomer angenehmer als Nichtraucher. Die allgemein beste Erklärung hierfür stellte eine Konditionierung zwischen der angenehmen pharmakologischen Wirkung und dem sensorischen Stimulus des Nikotins dar. Wir konnten weiterhin zeigen, dass diese Unterschiede in der hedonischen Bewertung nur bei trigeminalen Reizkonzentrationen von Nikotin auftreten. Unsere Experimente mit Mecamylamin bewiesen, dass die trigeminale nasale Chemorezeption von Nikotin durch nAch-Rezeptoren und dass die olfaktorische Chemorezeption nur durch spezifische Geruchsrezeptoren vermittelt wird. Gemäß unseren Vorbefunden begannen wir die Untersuchung der Nikotinperzeption, von 'liking' und von stimulus-induziertem Craving in unserem stereospezischem chemosensorischem Model innerhalb des Schwerpunktprogramms 'Nikotin' (DFG Schwerpunktprogramm Nikotin). In Kooperation mit dem Institut für Klinische Pharmakologie untersuchten wir die Auswirkung des CYP2D6-Polymorphismus auf den Metabolismus von Antidepressiva. Unsere Ergebnisse zeigten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen spezifischen Genotypen (Poor metabolizer) und der Häufigkeit von Nebenwirkungen. Projektleiter: PD Dr. N. Thürauf

6. Methods of Neurosensority

We successfully developed specific sensory stimulation methods and established these techniques in the research fields of olfaction, pain and addiction. Pain: The chemical modality of pain could be investigated employing the stimulation of the nasal mucosa with CO2. Other pain modalities were tested in order to characterize the phänotype using standardized methods in human pain research. Genotyping for candidate genes of the nociceptive system was started in order to investigate the geno-/phenotype relation (application within SFB 353). Addiction: We investigated the influence of tobacco consumption and smoking history on nicotine perception employing a stereospecific model for characterizing the sensory and addictive properties of nicotine enantiomers. Smokers perceive the S-(-)-isomer as being more pleasant (or less unpleasant) than non-smokers. It is generally accepted that the best explanation for this finding is a conditioning mechanism between the sensory stimulus and the pleasant pharmacological actions of S-(-)-nicotine. We demonstrated that the differences in hedonic estimates appear exclusively when nicotine stimulus concentrations, which activate the trigeminal system were used. Our experiments with Mecamylamine revealed that the trigeminal nasal chemoreception of nicotine enantiomers is mediated by nAch-Receptors and that the olfactory chemoreception of nicotine is mediated by receptors belonging to the olfactory receptor family. Based on our results we started to analyze nicotine perception, 'liking' and sensory induced craving in our stereospecific chemosensory model within the priority program 'Nicotine' of the German Research Foundation (DFG). In cooperation with the Institute of Clinical Pharmacology we analyzed the effect of CYP2D6-polymorphisms on the metabolism of antidepressants. Our results clearly demonstrated the impact of the CYP2D6-genotype on the occurrence of side effects.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thürauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, Eschenhagen T (2004) Adverse Effects and Non-Response During Therapy with Antidepressants Metabolized by CYP2D6: Impact of the CYP2D6 Genotype. Clinical Pharmacology and Therapeutics 75: 386-93

Thürauf N, Lunkenheimer J, Bleich S, Lunkenheimer B (2004) Die Neurobiologie der Nikotinabhängigkeit. Nervenheilkunde 23: 509-513

Thürauf N, Markovic K, Braun G, Bleich S, Reulbach U, Kornhuber J, Lunkenheimer J (2006) The influence of mecamylamine on trigeminal and olfactory chemoreception of nicotine. Neuropsychopharmacology 31: 450-61

Thürauf N, Fromm MF, (2006) The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 281-6

Thürauf N, Lunkenheimer J (2006) The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 287-93

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. Zusammenhänge zwischen den Blutspiegeln von appetitregulierenden Neuropeptiden und dem Suchtverlangen (Craving) im Alkoholentzug liefern neue Erkenntnisse zu den grundlegenden Mechanismen der Alkoholkrankheit. Dadurch lassen sich langfristig die Diagnostik und die Therapie verbessern. Ein zweiter Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe entstand 2004 basierend auf der Idee einer transkutanen elektrischen Stimulation des Vagusnervs im äußeren Gehörgang. Neben psychometrischen Tests und psychophysikalischen Messungen (Puls, Herzratenvariabilität, Blutdruck, Mikrozirkulation) kommt die funktionelle Kernspintomographie zu Einsatz, um die peripheren und zentralnervösen Effekte einer transkutanen elektrischen Reizung von aurikulären Nervenästen zu erforschen. Ziel ist es, ein neues nicht-invasives Verfahren zur Diagnostik und Therapie in der Psychiatrie zu entwickeln. Projektleiter: PD Dr. med. T. Kraus

7. 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: PD Dr. med. T. Kraus

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kraus T, Dietrich S (2006) Vorrichtung zur transkutanen Stimulation eines Nervs des menschlichen Körpers. Patent DE 10 2005 003 735 A 1 2006.07.27

Schuld A, Birkmann S, Beitinger P, Haack M, Kraus T, Dalal MA, Holsboer F, Pollmächer T (2006) Low doses of dexamethasone affect immune parameters in the absence of immunological stimulation. Exp Clin Endocrinol Diabetes 114: 322-8

8. Kortikale Zeitstrukturen

Im Zeitraum 2004 bis 2006 wurden weitere Probanden mit Hilfe akustischer und visueller Reaktionszeitmessungen untersucht, so dass jetzt die Daten von über 200 Probanden vorliegen. 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 im obengenannten Zeitraum zu 2 Vorträgen und 2 Zeitschriftenartikeln. Projektleiter: Prof. Dr. R. Kalb

8. Cortical time structures

More than 200 subjects have been investigated by auditory and visual reaction times. A comparison was made between four croups: 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 such as medicaments, age, median reaction times or error rate. The results have been published in two presentations, and two articles. Principal Investigator: Prof. Dr. R. Kalb

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Kalb R, Jansen S, Reulbach U, Kalb S (2004) Sex differences in simple reaction tasks. Percept Mot Skills 98: 793-802.

Kalb R, Dorner M, Kalb S (2006) Opposite effects of depression and antidepressants on processing speed and error rate. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30: 244-50

9. Psychopharmakologie und Suizidforschung

Depression und Religion: Beurteilung des religiösen Erlebens während einer akuten depressiven Episode im Vergleich mit der Religiosität von Gesunden Beurteilung der Religiosität im Krankheitsverlauf (psychische versus religiöse Veränderungen). Weihnachten und Suizid: Suizidstatistik in Bayern während Dezember/Januar in den Jahren 1998 bis 2002. Suizid aus Furcht vor Strafe: Suizidstatistik in Bayern laut Polizeiberichten in den Jahren 1998 bis 2002. Besonderheiten der Suizide aus Furcht vor Strafe. Die dunklen Seiten der Religion: Religionspsychopathologie und Exorzismus (mit Prof. Dr. P. Thierauf): Übersichtsartikel in Anlehnung an 2005-2007 gehaltene Vorträge. Projektleiter: Prof. Dr. J. Demling

9. Psychopharmacology and suicide research

Evaluation of the religious experience during an acute depressive episode compared to the religiosity of healthy persons. Evaluation of religiosity during the course of a psychiatric disease (psychic versus religious changes). Christmas and Suicide: Suicide statistics in Bavaria during December/January during

the years 1998 to 2002. Suicide committed because of fear of punishment: Suicide statistics in Bavaria based on police reports during the years 1998 to 2002: Peculiar features of suicide committed because of fear of punishment. The dark side of religion: Psychopathology of religion and exorcism (in conjunction with Professor P. Thierauf): Comprehensive article referencing lectures held during the years 2005-2007. Principal Investigator: Prof. Dr. J. Demling

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Demling JH, Müller J, Zeller K (2004) Hoch dosierter Johanniskrautextrakt als tägliche Einmalgabe zur Behandlung von Depressionen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 4188 Patienten. Nervenheilkunde 23: 160-164

Demling J, Huang ML, Remmerie B, Mannaert E, Sperling W (2006) Pharmacokinetics and safety of combination therapy with lithium and risperidone. Pharmacopsychiatry 39: 230-231

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 376.973 € 2005: 584.661 € 2006: 666.577 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 113.515 € 2005: 302.428 € 2006: 186.031 €

Berufungen / Appointments

2004: Prof. Dr. S. Bleich auf eine C3-Professur für Psychiatrie und Psychotherapie ander FAU

2006: Prof. Dr. J. Wiltfang auf eine W3-Professur der Klinik an der Universität Essen

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Dr. T. Kraus: Neurobiologische Aspekte der Appetit- und Gewichtsregulation bei psychiatrischen Erkrankungen (2004)

Dr. P. Lewczuk: Neurochemical diagnosis of Alzheimer disease (2004)

Dr. D. Bönsch: Genetische und Epigenetische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit (2006)

Dr. T. Hillemacher: Neurobiologische Mechanismen des „Craving" bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Lunkenheimer, Jens: Humanexperimentelle Untersuchungen zur Bedeutung des Serotonins für die psychophysische und analgetische Wirkung des Morphins (2005)

Markovic, Katrin: Die Wirkung von Mecamylamin auf das Negative Mucosapotential, abgeleitet nach chemischer Reizung mit Nikotin und Kohlendioxid (2005)

Scheuchenzuber, Miriam:Das Hungerhormon Ghrelin im Zusammenhang mit psychiatrischen Krankheiten (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. A. Ropohl , Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie (2004)

Dr. D. Bönsch, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie (2006)

Dr. T. Hillemacher, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie (2006)

Dr. J.M. Maler, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie (2006)

Dr. J. Walloch, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie (2006)

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) an die AG Prof. Bleich (2004)

ECNP Travel Award, 17. ECNP-Kongress, Stockholm, Schweden an PD Dr. D. Bönsch (2004)

Young Investigators Award der Swiss Society of Biological Psychiatry beim 3-Länder-Symposium für Biologische Psychiatrie an Dr. H. Frieling (2004)

Young Scientists' Award, 8. World Congress of Biological Psychiatry an Dr. U. Reulbach, Dr. B. Lenz und Dr. J. Wilhelm (2005)

AChemS Travel-Award for young scientists an Dr. K. Markovic (2005)

Travel Grant, International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA) an die AG Prof. Bleich (2006)

AChemS Travel-Award for young scientists an Dr. K. Markovic (2006)

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

Prof. Dr. J. Kornhuber
Mitglied des Preiskomitees der „Anna-Monika-Stiftung"
European Alzheimer Disease Consortium
Mitglied im Vorstand des Kompetenznetzwerks Demenzen
Editorial Board, Journal of Neural Transmission

Prof. Dr. S. Bleich
Editorial Board, alcohol and alcoholim

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

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

Workshop „Depression" am 10. November 2004

Brain Week 2006 am 9. März 2005

33. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete: „Neue Diagnostische Verfahren" am 19. März 2005

1. Erlanger Frühjahrssymposium „Risikofaktoren und Prävention" am 16. April 2005

Forum am Welt-Alzheimer-Tag am 21. September 2005

Workshop „Angst" am 9. November 2005

Tag der Gesundheitsforschung „Die Welt im Gehirn" am 19. Februar 2006

34. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete: „Nervenheilkunde im höheren Lebensalter " am 11. März 2006

Brain Week 2006 am 15. März 2006

4. Internationaler MedCongress zu Erlangen am 20. September 2006

4. Informationsbörse Schizophrenie am 10. November 2006

Workshop „Manie" am 15. November 2006

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik
Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit

Department of Psychiatry and Psychotherapy
Division of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy

Schwabachanlage 6 und 10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-39122
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39126
E-Mail: brigitte.wunner@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Brigitte Wunner
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-39122
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39126
E-Mail: brigitte.wunner@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Moll, Gunther *Leiter der Abteilung / Head of the Division*	Prof. Dr. med.	gunther.moll@uk-erlangen.de	-39122
Dawirs, Ralph	Prof. Dr. rer. nat.	ralph.dawirs@uk-erlangen.de	-34864

Forschungsschwerpunkte

- Neurophysiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Research Focus

- Neurophysiology in Child and Adolescent Psychiatry
- Neurobiology in Child and Adolescent Psychiatry

1. Neurophysiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Einen Schwerpunkt der Arbeitsgruppe „Neurophysiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie" (Leiter: Dr. H. Heinrich) bilden Studien zur klinischen Wirksamkeit und zum neurophysiologischen Wirkmechanismus von Neurofeedback, einem computergestütztem neuro-behavioralen Training. Im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes, das gemeinsam mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie am Universitätsklinikum Göttingen und der Heckscher-Klinik, München bearbeitet wird, werden die behavioralen und neurophysiologischen Effekte eines Neurofeedback-Trainings bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) evaluiert. Eine Zwischenauswertung nach der Hälfte der Laufzeit weist auf die Überlegenheit des Neurofeedback-Trainings gegenüber einem herkömmlichen Computer-Aufmerksamkeitstraining hin.

Als zweiten Schwerpunkt führt die Arbeitsgruppe neurophysiologische Untersuchungen (ereignisbezogene Potentiale, transkranielle Magnetstimulation, TMS) zum pathophysiologischen Hintergrund von ADHS und Tic-Störungen durch. Beispielsweise konnte in einer Querschnittsstudie bei Kindern mit Tic-Störungen ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Inhibitionsprozessen im sensomotorischen System (mittels TMS gemessen) und klinisch häufig zu beobachtenden Verläufen (Stabilisierung des Tic-Repertoires nach der Adoleszenz; Abnahme des Tic-Schweregrades und der Tic-Häufigkeit während der Adoleszenz) aufgezeigt werden.

1. Neurophysiology in Child and Adolescent Psychiatry

One research focus of the working group „Neurophysiology in child and adolescent psychiatry" (Head: Dr. H. Heinrich) is on studies dealing with the clinical efficacy and neurophysiological mechanisms of neurofeedback, a computer-based neurobehavioral training. In a multisite project, funded by the German Research Society, clinical and neurophysiological effects of neurofeedback training in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are evaluated in cooperation with the Dept. of Child & Adolescent Psychiatry, University of Goettingen and the Heckscher-Klinik, Munich. Intermediate results indicate that neurofeedback is more effective than a conventional computerised attention training.

The other research focus is to investigate to investigate the pathophysiological background of ADHD and tic disorders using event-related potentials and transcranial magnetic stimulation (TMS). Results of a cross-sectional TMS study in children with tic disorders indicate that inhibitory processes in the sensorimotor circuit could reflect developmental aspects of tic phenomenology, particularly tic distribution during adolescence.

Internationale Kooperationen / International collaborations

EU COST Action B27 (ENOC – Electric Neuronal Oscillations and Cognition)

Prof. J. Yordanova, Prof. V. Kolev, Institut für Physiologie, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia, Bulgarien

Prof. Dr. D. Brandeis, Dr. R. Drechsler, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universität Zürich, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Banaschewski T, Brandeis D, Heinrich H, Albrecht B, Brunner E, Rothenberger A (2004) Questioning inhibitory control as the specific deficit of ADHD – evidence from brain electrical activity. J Neural Transm 111: 841-864

Heinrich H, Gevensleben H, Freisleder FJ, Moll GH, Rothenberger A (2004) Training of slow cortical potentials in ADHD: evidence for positive behavioral and neurophysiological effects. Biol Psychiatry 55: 772-775

Heinrich H, Gevensleben H, Strehl U (2006) Annotation: Neurofeedback – Train your brain to train behaviour. J Child Psychol Psychiatry : doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01665.

Moll GH, Heinrich H, Gevensleben H, Rothenberger A (2006) Tic distribution and inhibitory processes in the sensorimotor circuit during adolescence: a cross-sectional TMS study. Neurosci Lett 403: 96-99

Yordanova J, Heinrich H, Kolev V, Rothenberger A (2006) Increased event-related theta activity as a psychophysiological marker of comorbidity in children with tics and attention-deficit/hyperactivity disorders. NeuroImage 32: 940-955

2. Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Einen Schwerpunkt der Arbeitsgruppe „Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie" (Leiter: Prof. Dr. R. Dawirs, Ausstattung: 1.0 Stelle Hochschullehrer) 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 Studie konnten bei Gerbils deutliche Effekte der Aufzuchtsbedingungen („semi-natürliche" vs. „restriktive" Umgebung) und einer einmaligen frühen Gabe von Methamphetamin (postnataler Tag 14) auf die nachgeburtliche Entwicklung der Serotonin-Innervation des präfrontalen und entorhinalen Assoziationskortex und ihrer zerebralen Asymmetrie, in einer zweiten Studie bei Ratten eine deutliche Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der nachgeburtlichen Entwicklung der Serotonin-Innervation des frontalen Kortex aufgezeigt werden.

Anmerkung: Weiterhin stand der Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit für den Zeitraum 2004 bis 2006 –

trotz Berufungszusage von vier Forschungsräumen (Oktober 2002) – kein Forschungsraum zur Verfügung.

2. Neurobiology in Child and Adolescent Psychiatry

One main focus of the working group "Neurobiology in Child and Adolescent Psychiatry" (Head: Prof. Dr. R. Dawirs; Resources: 1.0 position professor) 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.
In one study with gerbils, some distinct effects of differential rearing conditions (semi-natural vs. restricted housing), and/or a single early methamphetamine application (postnatal day 14), on both postnatal development of serotonin innervation and cerebral asymmetries thereof of prefrontal and entorhinal association cortices could be detected. In a further study with rats, a distinct correlation between birth weight and postnatal development of serotonin innervation of the frontal cortex could be detected.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Neddens J, Dawirs RR, Bagorda F, Busche A, Horstmann S, Teuchert-Noodt G (2004) Postnatal maturation of cortical serotonin lateral asymmetry in gerbils is vulnerable to both environmental and pharmacological epigenetic challenges. Brain Res 1021: 200-208

Himpel S, Bartels J, Zimdars K, Huether G, Adler L, Dawirs RR, Moll GH (2006) Association between body weight of newborn rats and density of serotonin transporters in the frontal cortex at adulthood. J Neural Transm 113: 295-302

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2005: 26.375 € 2006: 34.389 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 19.491 € 2005: 31.039 € 2006: 14.653 €

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. Oliver Kratz, Arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (14.04.2005)

Dr. Marlene Rupps, Arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (12.05.2005)

Dr. Jan Nedoschill, Arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (12.05.2005)

Dr. Susanne Malcherek, Arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (30.11.2005)

Dr. Katrin Zimdars, Arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (31.08.2005)

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

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V.

Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland e.V.

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Hartmut Heinrich: Kramer-Pollnow-Sonderpreis 2005 (deutscher Forschungspreis für biologische Kinder- und Jugendpsychiatrie)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

1. Erlanger Frühjahrssymposium Psychiatrie – Psychosomatik – Kinderpsychiatrie (Risikofaktoren und Prävention, Erlangen, 16.04.2005)

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik
Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung

Department of Psychiatry and Psychotherapy
Division of Psychosomatics and Psychotherapy

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34899
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34145
E-Mail: psychosomatik@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Heike Dahlem
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34596
Fax: ++49 (0)9131 / 85-34153
E-Mail: psychosomatik@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
de Zwaan, Martina	Prof. Dr. med.	martina.dezwaan@uk-erlangen.de	-35928
Mück-Weymann, Michael	Prof. Dr. Dr. med.	michael.mueck-weymann@umit.at	

Forschungsschwerpunkte

- Essstörungen
- Adipositas
- Psychoonkologie
- Pathologisches Kaufen
- Unmittelbare Selbstbeobachtung mittels Elektronischer Tagebücher

Research Focus

- Eating Disorders
- Obesity
- Psycho-oncology
- Compulsive Buying
- Ecological Momentary Assessment (EMA) Using Hand Held Computers

1. Essstörungen

Im November 2006 wurde der „Forschungsverbund zur Psychotherapie von Essstörungen (EDNET)" vom BMBF für eine erste Laufzeit von 3 Jahren bewilligt. Fr. Prof. de Zwaan ist die Sprecherin des bundesweiten und multidisziplinären Forschungsverbundes, dessen Fördervolumen insgesamt 3,8 Mio Euro beträgt. Der Forschungsverbund beinhaltet 3 multizentrische, randomisiert-kontrollierte Psychotherapiestudien: 1) Psychodynamische Fokaltherapie, kognitive Verhaltenstherapie und „Treatment as usual" bei ambulanten Patientinnen mit Anorexia nervosa, 2) Anorexia nervosa im Kindes- und Jugendalter: tagesklinische versus stationäre Behandlung und 3) Internet-basierte Rückfallprophylaxe für Essstörungen nach stationärer Therapie. Vernetzt mit den Psychotherapiestudien werden Studien zur Neurobiologie, Bildgebung, Genetik, Endokrinologie sowie Detailanalysen zu Mediatoren und Moderatoren im psychotherapeutischen Prozess durchgeführt: Die Mitglieder des Verbundes haben sich zusammen mit weiteren Expertinnen und Experten im Bereich der Essstörungen zu einer Leitliniengruppe zusammengeschlossen. Bereits 2004 ist die Entwicklung evidenz-basierter Leitlinien der Entwicklungsstufe 3 für die Diagnostik und Therapie von Essstörungen begonnen worden und 2005 in das AWMF-Leitlinienregister unter der Nr. 051/026 eingetragen worden. Wir haben in den letzten Jahren teilweise in Kooperation mit der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik unterschiedliche Studien durchgeführt und publiziert, die verschiedene Bereiche der Essstörungen betreffen: Psychotherapie, Epigenetik, Homocystein, Strukturelle Bildgebung, die Rolle von Ghrelin und anderen peripheren Regulatoren von Hunger und Sattheit, Risikofaktoren von Essstörungen, Bedarf der Angehörigen an Unterstützung und das Nachtessen.

1. Eating Disorders

In November 2006 the "Eating Disorders Diagnostic and Treatment Network - EDNET" was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) for a period of 3 years. Prof. Dr. M. de Zwaan was elected as the network coordinator. The core studies of the network will be well-designed multicenter psychotherapeutic randomized controlled trials (RCTs): 1) an outpatient treatment trial for AN comparing focal psychodynamic psychotherapy (FPP), cognitive-behavioral therapy (CBT), and treatment as usual (TAU), 2) a trial comparing in- and daypatient treatment in adolescents with AN, and 3) an internet-based relapse prevention trial in patients with AN and BN after discharge from inpatient treatment. We have grouped 5 additional study proposals around these 3 core proposals: molecular genetic and endocrinological studies, neurobiological functioning, structural as well as functional brain abnormalities, moderators and mediators of treatment outcome. Finally, members of the network will continue to work on diagnostic and treatment guidelines for eating disorders according to the requirements of the Association of the Scientific Medical Societies in Germany, a project that was started in June 2004 and includes all clinical specialties. The working group was officially accepted by the AWMF and is registered under 051/026. We will develop level 3 evidenced-based guidelines, guidelines for patients and carers, as well as practice guidelines specifically targeting health care professionals in Germany. In addition, we have conducted and published studies from different areas of eating disorders, in part in collaboration with the Department of Psychiatry and Psychotherapy: psychotherapy, epigenetics, homocysteine, structural neuroimaging, ghreline and other peripheral regulators of hunger and satiety, needs of carers for support, and night eating.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. Johannes Wancata, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie und Evaluationsforschung, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Dr. Ursula Bailer, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Dr. Stephen Wonderlich, Dr. Ross Crosby, Department of Neurosciences, UND Medical School, ND, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bailer U, de Zwaan M, Leisch F, Strnad A, Lennkh-Wolfsberg C, El-Giamal N, Hornik K, Kasper S (2004) Guided self-help versus cognitive behavioural group therapy in the treatment of bulimia nervosa. International Journal of Eating Disorders 35: 522-537

de Zwaan M (2004) Diabetes Mellitus Typ 1 und Essstörungen: Eine über- oder eine unterbewertete Komorbidität? Wiener Klinische Wochenschrift 116: 215-216

Glass J, Mitchell JE, de Zwaan M, Wonderlich S, Crosby RD, Roerig JL, Burgard M, Lancaster K, Voxland J (2004) Eating behavior while driving. Comprehensive Psychiatry 45: 235-237

Jacobi C, Paul T, de Zwaan M, Nutzinger DO, Dahme B (2004) The specificity of self-concept disturbances in eating disorders. International Journal of Eating Disorders 35: 204-210

Jacobi C, Hayward C, de Zwaan M, Kraemer HC, Agras WS (2004) Coming to terms with risk factors for eating disorders: Application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. Psychological Bulletin 130: 19-65

Roerig JL, Mitchell JE, de Zwaan M (2004) Psychopharmacology of eating disorders. The Economics of Neuroscience (TEN): Trends in Evidence-based Neuropsychiatry 45: 235-237

de Zwaan M (2005) Haben wir in der Therapie der Anorexia nervosa Fortschritte gemacht? Fortschritte der Neurologie Psychiatrie 73: 7-8

de Zwaan M (2005) Empirische Untersuchungen zur Psychotherapie der Essstörungen: Was ist wirklich evidenz-basiert? Psychotherapie in Psychiatrie, Psychotherapeutischer Medizin und Klinischer Psychologie 10: 142-146

Frieling H, Römer KD, Röschke B, Bönsch D, Wilhelm J, Fiszer R, de Zwaan M, Jacoby GE, Kornhuber J, Bleich S (2005) Homocysteine plasma levels are elevated in females with anorexia nervosa. Journal of Neural Transmission 112: 979-985

Frieling H, Röschke B, Kornhuber J, Wilhelm J, Römer KD, Gruß B, Bönsch D, Hillemacher T, de Zwaan M, Jacoby GE, Bleich S (2005) Cognitive impairment and its association with homocysteine plasma levels in females with eating disorders – findings from the HeaD-study. Journal of Neural Transmission 112: 1591-1598

Graap H, Bleich S, Wilhelm J, Herbst F, Trostmann Y, Wancata J, de Zwaan M (2005) Die Bedürfnisse Angehöriger anorektischer und bulimischer Patientinnen. Neuropsychiatrie 19: 155-161

Müller A, de Zwaan M (2005) Anorexia und Bulimia nervosa. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 65: 105-120

Müller A., de Castro M, Schlenk R, Nkenke E, de Zwaan M (2005) Zahnschäden bei Patientinnen und Patienten mit bulimischen Essstörungen: Wie gehen Zahnärztinnen und Zahnärzte mit Betroffenen um. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift (DZZ) 60: 634-643

Roerig JL, Mitchell JE, de Zwaan M, Crosby RD, Gosnell BA, Steffen K, Wonderlich S (2005) A comparison of the effects of olanzapine and risperidone versus placebo on eating behaviors in normal human subjects. Journal of Clinical Psychopharmacology 25: 413-418

Crosby RD, Wonderlich SA, Mitchell JE, de Zwaan M, Connolly K, Engel SG, Flessner C, Redlin J, Markland M, Simonich H, Wright TL, Swanson JM, Taheri M (2006) An

empirical analysis of eating disorders and anxiety disorders publications: 1980-2000. Part II: Statistical hypothesis testing. International Journal of Eating Disorders 39: 35-48

de Zwaan M, Roerig D, Crosby RB, Karaz S, Mitchell JE (2006) Nighttime eating: A descriptive study. International Journal of Eating Disorders 39: 224-232

Frieling H, Römer K, Fiszer R, Wilhelm J, Hillemacher T, Kornhuber J, de Zwaan M, Jacoby GE, Bleich S (2006) Association of COMT and 5-HTTLPR genotype with eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. Psychiatric Genetics 16: 205-208

Link S, de Zwaan M (2006) State of the Art: Essstörungen – Psychotherapie und Psychopharmakologie. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 7: 23-27

Wonderlich SA, Crosby RD, Mitchell JE, de Zwaan M, Connolly K, Engel SG, Flessner C, Redlin J, Markland M, Simonich H, Wright TL, Swanson JM, Taheri M (2006) An empirical analysis of eating disorders and anxiety disorders publications: 1980-2000. Part I: Research methods. International Journal of Eating Disorders 39: 35-48

2. Adipositas und Binge Eating Störung

Bei morbider Adipositas (Adipositas Grad III, BMI > 40kg/m2) 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 Magenband- oder Magenbypassoperation unterzogen werden, werden in einer prospektiven Untersuchung mittels standardisierter Interviews und mittels Fragebögen vor und bis zu 2 Jahren nach dem Eingriff untersucht. Bisher konnten bereits 150 Patientinnen und Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. 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.

2. Obesity and Binge Eating Disorder

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 pre-surgery and up to 2 years post-surgery. So far we were successful in including 150 patients into the study. A particular focus is the assessment of predictors of weight loss, the long-term 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

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

de Zwaan M, Mitchell JE, Swan-Kremeier L, McGregor T, Howell ML, Roerig JL, Crosby RD (2004) A comparison of different methods of assessing features of eating disorders in post-gastric bypass patients: Self-report questionnaire versus interview. European Eating Disorders Review 12: 380-286

Burgmer R, Grigutsch K, Zipfel S, Wolf AM, de Zwaan M, Husemann B, Albus C, Senf W, Herpertz S (2005) The influence of eating behavior and eating pathology on weight loss after gastric restriction procedures. Obesity Surgery 15: 684-691

de Zwaan M, Mitchell JE, Mussell MP, Raymond NC, Seim HC, Specker SM, Crosby RD (2005) Short-term cognitive behavioral treatment does not improve long-term outcome of a comprehensive very-low-calorie diet program in obese women with binge eating disorder. Behavior Therapy 36: 89-99

Nickel C, Widermann C, Harms D, Leiberich PL, Tritt K, Kettler C, Lahmann C, Rother WK, Loew TH, Nickel MK (2005) Patients with extreme obesity: change in mental symptoms three years after gastric banding. International Journal of Psychiatry in Medicine 35: 109-122

de Zwaan M, Friederich HC (2006) Binge Eating Störung. Therapeutische Umschau 63: 529-533

Herpertz S, Burgmer R, Stang A, de Zwaan M, Wolf AM, Chen-Stute A, Hulisz T, Jöckel KH, Senf W (2006) Prevalence of psychiatric disorders in normalweight and obese subjects with and without weight loss treatment in a German urban population. Journal of Psychosomatic Research 61: 95-103

3. Psychoonkologie

Es gibt Hinweise darauf, dass die Angehörigen onkologischer Patientinnen und Patienten selbst Bedarf an Unterstützung haben. Mittels eines standardisierten Interviews sollen die Problembereiche, die für Angehörige von Krebspatientinnen und -patienten von Relevanz sind, untersucht werden. Für jeden Problembereich werden mögliche Unterstützungsangebote strukturiert erfasst und erhoben, ob das Angebot bereits vorgehalten wird oder nicht.

3. Psycho-oncology

There is evidence that the carers of patients with cancer have themselves a need for support. Using a standardized interview, problem areas which are of relevance for carers of patients with cancer will be assessed. For each problem area the need for helpful interventions will be assessed and it will be determined if the need is met or unmet.

4. Pathologisches Kaufen

Unter pathologischem Kaufen wird die unangemessene 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. Die Erfolg versprechenden Ergebnisse offener Studien mit Antidepressiva oder Opiatantagonisten konnten bisher durch zwei randomi-

sierte kontrollierte Studien nicht bestätigt werden. Das erste störungsspezifische kognitiv-behaviorale Gruppentherapiekonzept wurde 2000 in den USA publiziert. Unter Verwendung dieses Therapiekonzeptes wurde im Januar 2004 in der Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen mit einer monozentrischen kontrollierten Psychotherapiestudie (Efficacy-Studie) begonnen. Es wurden insgesamt 67 von Kaufsucht Betroffene (56 Frauen, 11 Männer) zwischen 19 und 61 Jahren (MW 41 Jahre) eingehend mit Hilfe von Fragebögen und psychologischen Interviews untersucht. Bisher konnten 48 Frauen und 9 Männer mit pathologischem Kaufverhalten in die Psychotherapiestudie eingeschlossen werden. Sie wurden randomisiert entweder einer Verhaltenstherapiegruppe oder einer Warte-Kontroll-Gruppe zugeteilt. Es wurden alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die neben der Kaufsucht zusätzlich an komorbiden psychischen Erkrankungen litten. Die Patientinnen und Patienten trafen sich einmal pro Woche ambulant zu insgesamt 12 jeweils 90-minütigen Gruppentherapiesitzungen. Um den Therapieeffekt beurteilen zu können, wurden alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen gebeten, sich vor Therapiebeginn, nach der 12-wöchigen Verhaltenstherapie und sechs Monate nach Therapieende psychologisch untersuchen zu lassen. Diese Untersuchungen werden Ende 2007 gänzlich abgeschlossen und ausgewertet sein.

4. Compulsive Buying

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. 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. Using this manual, a randomized controlled treatment study (efficacy-study) was started in January 2004 at the Department of Psychosomatics and Psychotherapy at the University Hospital in Erlangen. Sixty seven patients suffering from compulsive buying (56 female, 11 male) were screened applying questionnaires and interviews. Their mean age was 41 years (range from 19 to 61yrs.). Up to now, 56 subjects (48 female, 9 male) were entered into the treatment study and randomized by groups to cognitive behavioral therapy (CBT) or to a waiting list control (delayed treatment group). Co-morbidity with other psychiatric disorders was not an exclusion criterion. The outpatient specific cognitive behavioral group therapy consisted of 12 sessions over a period of 12 weeks. Subjects were assessed at baseline before treatment, at the end of 12 weeks of treatment and at six-month follow-up. The study is ongoing and will be finished at the end of 2007.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. James E. Mitchell, Neuropsychiatric Research Institute, Fargo, ND, USA

Prof. Michael Kyrios, Swinburne Psychology Clinic, Hawthorn, Australia

Prof. Randy O. Frost, Smith College, Psychology Department, Northampton, MA, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Müller A, de Zwaan M (2004) Aktueller Stand der Therapieforschung bei pathologischem Kaufen. Verhaltenstherapie 14: 112-119

Müller A, Reinecker H, Jacobi C, Reisch L, de Zwaan M (2005) Pathologisches Kaufen - Eine Literaturübersicht. Psychiatrische Praxis 32: 3-12

Müller A, de Zwaan M (2005) Pathologisches Kaufen: Aktueller Kenntnisstand und Therapieansätze. Psychomed 17: 104-108

Mitchell JE, Burgard M, Faber R, Crosby RD, de Zwaan M (2006) Cognitive behavioral therapy for compulsive buying disorder. Behaviour Research and Therapy 44: 1859-1865

Müller A, de Zwaan M (2006) Pathologisches Kaufen - ein Verhaltensexzess mit Krankheitswert? Zeit Suchtmedizin in Forschung und Praxis 8: 189-196

5. Unmittelbare Selbstbeobachtung mittels Elektronischer Tagebücher

Bei 28 Patienten mit Pathologischem Kaufverhalten wurden elektronische Tagebücher zur Selbstbeobachtung und Selbstprotokollierung im natürlichen Kontext eingesetzt. Als computerisierte Tagebücher erhielten die Patienten mit Pathologischem Kaufverhalten programmierte PalmPilots für die Dauer von 2 Wochen ausgehändigt. Die Patienten bekamen die Instruktion, die Selbstaufzeichnung von störungsspezifischen Symptomen (z.B. Kaufdrang, gedankliche Beschäftigung mit dem Einkaufen) entweder nach einem akustischen Aufforderungssignal durch den Palm oder ereigniskontingent unmittelbar nach jedem exzessiven Einkauf mehrmals täglich vorzunehmen. Um mögliche Auslöser oder Folgen des störungsspezifischen Verhaltens zu erforschen wurden zusätzlich bei jeder Aufzeichnung die aktuelle Stimmungslage sowie bei jeder signalkontingenten Aufzeichnung alltägliche belastende Ereignisse abgefragt. Diese computerisierte Art der Datenerfassung verhindert durch die kurze Latenzzeit zwischen der Protokollierung von Verhalten und dessen Auftreten verfälschende Erinnerungseffekte, die bei einer Einschätzung in der Retrospektive auftreten würden. Da diese Methodik eine genaue und valide Datenerfassung ermöglicht, wird sie „ecological momentary assessment (EMA)" genannt. Die Patienten protokollierten 76% der geforderten Aufzeichnungen, was einer guten Compliance entspricht. Erste Ergebnisse zeigen, dass Zusammenhänge zwischen störungsrelevanten Symptomen und der aktuellen Stimmung bzw. alltäglicher belastender Ereignisse bestehen. Diese Pilotstudie wird voraussichtlich im Verlauf des Jahres 2007 ausgewertet sein und veröffentlicht werden.

5. Ecological Momentary Assessment (EMA) using Hand Held Computers

Using electronic diaries 28 patients, who met diagnostic criteria for compulsive buying, were asked to self-monitor their behaviour (e.g. excessive buying behaviour, urge to buy, thoughts about buying) in their natural environment for a period of two weeks. Furthermore, the patients were asked to assess mood states and daily stressful events four times a day to evaluate antecedents and consequences of compulsive buying behaviour. This method for data collection called ecological momentary assessment (EMA) allows the intensive study of behaviour in its natural context and reduces biases associated with retrospective recall. The participants in our study displayed a good compliance with the assessment; they completed 76% of the asked recordings. First findings of the current study suggest that mood states and daily stressful events are correlated with compulsive buying behaviour, urge to buy and thoughts about buying. This pilot study will be statistically evaluated and published in 2007.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Dr. Stephen Wonderlich and Dr. Ross Crosby, Department of Neurosciences, UND Medical School, ND, USA

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 8.579 € 2005: 15.102 € 2006: 78.889 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 39.163 € 2005: 9.305 € 2006: 6.169 €

Dissertationen / Doctorate theses

Bardelmeier, S.: Eine empirische Studie zur Wirksamkeit der tagesklinischen Behandlung im Prä-Post-Vergleich (2004)

Vergin, M.: Über den Einfluss von standardisiertem Baldrian-Extrakt auf Schlafverhalten, kognitive und autonome Funktionen bei Patienten mit psychophysiologischer Schlafstörung (2004)

Leicht, N. V.: Essstörung und Bindungsverhalten (2005)

Mühlhans, B.: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientengruppen mit Adipositas per magna vor und nach chirurgischer Adipositastherapie (2005)

Spanos, E.: Einflüsse von Acetylsäure auf die kardiovaskuläre Steuerung (2005)

de Castro, M. F. C. V.: Das Verhalten von Zahnärztinnen und Zahnärzten bei essgestörten Patientinnen und Patienten (2006)

Horndasch, S.: Die Inanspruchnahme medizinischer und sozialer Leistungen bei Fibromyalgiepatientinnen und Veränderungen der Inanspruchnahme nach einer fibromyalgiespezifischen Behandlung (2006)

Melzer, U.: Die Inanspruchnahme und Tätigkeit des psychoonkologischen Liaison- und Konsiliardienstes des Klinikums Erlangen im Zeitraum Juli 2003 bis einschließlich Juni 2004 (2006)

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. med. Dirk Harms, Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (1.4.2004)

Dr. med. Dipl.-Psych. Astrid Müller, Psychologische Psychotherapeutin (Facharztäquivalent) (14.9.2005)

Dipl.-Psych. Holmer Graap, Psychologischer Psychotherapeut (Facharztäquivalent) (14.9.2005)

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

Prof. Dr. Martina de Zwaan

Academy for Eating Disorders (AED): Fellow seit 2002
Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin (DGVM): Vorstandsmitglied seit 2005
Deutsche Gesellschaft für Essstörungen (DGESS): Gründungs- und Vorstandsmitglied seit 2006
Eating Disorders Research Society (EDRS): eingeladenes Mitglied
Österreichische Gesellschaft für Essstörungen (ÖGES): Gründungs- und Vorstandsmitglied
Editorial Board, European Eating Disorders Review
Editorial Board, Psychotherapie Psychosomatik und medizinische Psychologie
Editorial Board, Psychosomatik und Konsiliarpsychiatrie
Advisory Board, Verhaltenstherapie

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Prof. Dr. Martina de Zwaan: Preis für gute Lehre der Medizinischen Fakultät der FAU Erlangen-Nürnberg im WS 04/05

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Symposium zu „Die Psychosomatische Tagesklinik – ein bewährtes Therapiekonzept" 21.4.2004

„Frühe Sekundärprävention von Essstörungen an Schulen" in Kooperation mit dem Gesundheitsamt Erlangen, 30.9.2004

1. Erlanger Frühjahrssymposium „Risikofaktoren und Prävention" gemeinsam mit der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik und der Kinder- und Jugendpsychiatrischen Abteilung, 16.4.2005

Hausseminar zu „Neurobiologischen Befunden bei Essstörungen", 24.1.2006

Fortbildung „Essstörungen" für das Hausärzte-Kolleg Erlangen e.V., 22.3.2006

Hausseminar zu „somatoformen Störungen", 13.12.2006

Regelmäßige wöchentliche interne Weiterbildung seit 2003

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

Department 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. F. W. Neukam
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33601
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36288
E-Mail: friedrich.neukam@uk-erlangen.de

Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent. E. Nkenke
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33601
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36288
E-Mail: emeka.nkenke@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Neukam, Friedrich Wilhelm *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.	friedrich.neukam@uk-erlangen.de	-33601
Wiltfang, Jörg *ab 04/2004 Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel*	Prof. Dr. med. Dr. med. dent.		
Schultze-Mosgau, Stefan *ab 04/2005 Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena*	Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent.		
Kessler, Peter	Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	peter.kessler@uk-erlangen.de	-34220
Nkenke, Emeka	Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	nkenke@mkg.imed.uni-erlangen.de	-34032
Rupprecht, Stephan *bis 05/2006*	Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent.		
Schlegel, Karl Andreas	Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent.	andreas.schlegel@uk-erlangen.de	-33653

Forschungsschwerpunkte

- Biomedizinische Technik (insbesondere Bildgebung)
- Infektions- und Entzündungsforschung
- Tumorforschung
- Virtuelle Hochschule

Research Focus

- Biomedical Technology
- Infection and Inflammation
- Tumour Research
- Virtual university

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 multimodaler Bildgebung und Berücksichtigung der Gewebeschwellung
Arbeitshypothese: Bei skelettverlagernden Operationen kann intraoperativ kontrolliert werden, ob nach Abklingen der vorliegenden Weichgewebeschwellung ein gewünschtes Soll-Ergebnis erreicht wird. Material u. Methoden: Prä-, intra- und postoperativ werden mit einem optischen Sensor Oberflächendaten der Gesichter der Patienten akquiriert. Zusätzlich wird die Weichgewebedicke an strategischen Punkten sonografisch bestimmt. Die Daten werden fusioniert und mittels statistischer Modelle weiter aufbereitet. Anschließend wird eine Verlaufsprädiktion für neue Patienten vorgenommen. (Erwartete) Ergebnisse: Für eine Datenbasis von 15 Patienten mit skelettverlagernden Operationen (bignathe Umstellungsosteotomien) konnte gezeigt werden, dass die Prädiktion für 17 verschiedene Gesichtslandmarken im Mittel eine Abweichung von der realen Situation von weniger als 2 mm zeigte. Diskussion/Ausblick: Die Kombination von verschiedenen nicht ionisierenden Verfahren und deren Auswertung mit statistischen Modellen erlaubt eine hinreichend genaue Prädiktion der Gesichtsoberfläche bei skelettverlagernden Operationen.

Endoskopisch assistierte Halslymphknotenentfernung am Schwein
Arbeitshypothese: Ziel war die Exploration des Trigonum submandibulare über einen minimal-invasiven Zugang sowie die Veränderung physiologischer Parameter im Rahmen dieser Methode. Material u. Methoden: Es wurden an 9 Minischweinen je zweimal endoskopische Probenentnahmen aus dem Bereich der Gl. mandibularis durchgeführt. Dabei erfolgte eine Messung von Herzzeitvolumen, arterieller Blutdruck, intrakraniellem Druck sowie Blutgasanalysen. Die Versuchstiere wurden in 3 Gruppen unterteilt, die mittels Insufflation mit 20 bar, mit 10 bar sowie mittels Elevationstechnik operiert wurden. (Erwartete) Ergebnisse: Mit allen Techniken war die Darstellung der Submandibularregion gut möglich. Es kam zu keinen relevanten Änderungen des Hirndrucks, der Sauerstoffsättigung, sowie der Kreislaufparameter. Änderungen der Gasbilanz waren in der 20 bar-Gruppe ausgeprägter als in den Vergleichsgruppen. In dieser Gruppe wurden ebenfalls häufiger Emphyseme beobachtet. Diskussion/Ausblick: Die Durchführung endoskopischer Gewebeentnahmen aus dem Submandibularbereich scheint im Tierexperiment mit ausreichender Sicherheit gegeben. Bei Insufflationsdrucken von 10 bar oder darunter ergaben sich zudem keine wesentlichen Hinweise auf schädliche Effekte für den Gesamtorganismus.

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 einer 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.

Die dynamische Periostelevation

Arbeitshypothese: Durch Elevation des Periostes kann dessen osteoinduktives Potential stimuliert werden. In dieser Studie wird die Periostelevation bis zu einer Höhe von 5, 10 und 15 mm tierexperimentell untersucht. Material u. Methoden: Prospektive, randomisierte Studie an der Schweinekalotte. Sofortige Elevation und dynamische Elevation mittels eines neuartigen Elevationsgerätes werden mit dem Goldstandard der autologen Knochentransplantation verglichen. Es werden drei experimentelle Verfahren pro Versuchstier bei drei Tieren pro Untersuchungszeitpunkt zu drei Untersuchungszeitpunkten (insgesamt neun Veruchstiere) durchgeführt. Untersucht werden die Knochenneubildungsrate anhand von Mikroradiographien und die Qualität der Knochenneubildung mittels histologischer und fluoreszenzmikroskopischer Verfahren. (Erwartete) Ergebnisse: Überlegenheit der dynamischen Perio- stelevation gegenüber der sofortigen Periostelevation im Hinblick auf Menge und Beschaffenheit des neu gebildeten Knochens. Diskussion/Ausblick: Vorteile der Periostelevation gegenüber der Osteodistraktion sind die minimale Invasivität und geringe Morbidität. Im klinischen Einsatz könnte diese Methode in der präimplantologischen Augmentation atropher Kiefer oder in der rekonstruktiven Chirurgie an der Schädelkalotte angewendet werden.

Herstellung und Charakterisierung von drei für eine klinische Studie geeigneten Plasmidvektoren zur temporären Übertragung von hBMP-2-, hGDF-5- und hIGF-1a-cDNA

Arbeitshypothese: Ziel der Arbeit war die Herstellung und Charakterisierung von drei für eine klinische Studie geeigneten Plasmidvektoren zur temporären Übertragung von hBMP-2-, hGDF-5- und hIGF-1a-cDNA. Material u. Methoden: Hierfür wurde das Plasmid pVAX1 benutzt, das den Anforderungen an einen klinischen Einsatz der Knochenregeneration genügt. Die betreffende cDNA wurde mit Restriktionsenzymen jeweils aus einem adenoviralen Vektor ausgeschnitten und in das pVAX1 Plasmid eingefügt. Die funktionelle Testung der neuen Plasmidvektoren erfolgte in Transfektionsassays an humanen 293-Zellen mit dem Nachweis der Transgenexpression durch Western-Blot und RT-PCR. (Erwartete) Ergebnisse: Die Vektoren pVAX1.hBMP-2, -hGDF-5 und -hIGF-1a wurden erzeugt, durch DNA-Sequenzierung charakterisiert und zwei dabei entdeckte unerwünschte Mutationen mittels ortsgerichteter Mutagenese korrigiert. Die in vitro Testung wies die Transgenexpression durch Western-Blot und RT-PCR nach. Diskussion/Ausblick: Die Ergebnisse dienen als Grundlage für die Untersuchung von Gentransferstrategien zur Behandlung von Knorpel- und Knochendefekten am Schweinemodell.

Vergleichende in vivo Untersuchung der Knochenneubildung mit konvertierten osteogenen Effektorzellen aus Stammzellen des Fettgewebes und des Periostes

Arbeitshypothese: Einen neuen Ansatz zur Risiko- und Morbiditätsminderung bei Eingriffen zur gestützten Knochenregeneration bei ausgedehnten Knochendefekten im Vergleich zur Verwendung autogenen Knochens bietet das Tissue engineering über eine Transdifferenzierung mesenchymaler Stammzellen aus Periost, Knochenmark und Fettgewebe zu osteoblastären Effektorzellen. Material u. Methoden: An 21 Hausschweinen sollen aus gennanten Geweben mesenchymale Stammzellen isoliert, im Labor transdifferenziert und anschließend die osteoblastären Vorläuferzellen in einen „critical size defect" an der Schädelkalotte reimplantiert werden. (Erwartete) Ergebnisse: Gewinnung verlässlicher Daten bezüglich der qualitativen und

quantitativen Einheilung des ex vivo gezüchteten Knochenkonstruktes und der knöchernen Regeneration eines ausgedehnten Knochendefektes. Klärung inwieweit sich der Einsatz von Knochenkonstrukten aus autologen mesenchymalen Stammzellen des Periostes im Vergleich zu Knochenkonstrukten aus autologen mesenchymalen Stammzellen des Fettgewebes in vivo im Ergebnis unterscheidet. Diskussion/Ausblick: Der klinische Einsatz von implantierten ex vivo gezüchteten Knochenkonstrukten aus unterschiedlichen Herkunftsgeweben, wie dem Periost und dem Fettgewebe, bedarf gesicherter Daten aus dem Tierversuch. Diese Daten können als Grundlage für weitere klinische Untersuchungen genutzt werden mit dem Bestreben, diese Methode am Menschen zu etablieren.

Knochenersatzmaterialien
Biomimetische Materialien
Arbeitshypothese: Die Einbringung von anorganischen Materialien in organische Strukturen (knöcherne Lagergewebe) führt in vivo zu unterschiedlichen biologischen Reaktion und Einheilmustern. Allen Mustern gemeinsam ist eine zeitliche Protraktion der phasenhaft ablaufenden Knochenheilung, die sich in inflammatorische und proliferative Vorgänge aufteilen lässt. Hierbei ist insbesondere eine Verlängerung der inflammatorischen Phase beim Einsatz von anorganischen Materialien in organische Strukturen zu beobachten. Im Rahmen des Projekts „Biomimetische Materialien" soll durch den Einsatz neuer Werkstoffe mit modulierter Oberfläche durch die zielgerichtete Abgabe von Zytokinen und Proteine zunächst die inflammatorische Phase zeitlich reduziert und die proliferativen Prozesse unterstützt werden. Material und Methode: Zunächst wurden biomorphe zellulare Titanmaterialien, Poly-Ether-Ether-Keton sowie Keramische Materialien auf der Basis selbstorganisierender Polysaccharid-Templates erstellt, moduliert und in vitro auf ihre Biokompatibilität untersucht. Darauf aufbauend wird in vivo das Interface von organischer Matrix und modulierten sowie nicht modulierten Werkstoffoberflächen im knöchernen Lager untersucht werden. Die zellbiologische Auswertung erfolgt mittels Real-time PCR, RT-PCR, WST-1 und verschiedenen Fluoreszenzfärbungen. Zur histologischen Evaluierungen werden etablierte Verfahren der Fluoreszenzmarkierung, der Lichtmikroskopie und Mikroradiographie angewandt. Die Effekte auf die Expressionsprofile von BMP2, Kollagen Typ I, Osteopontin, Osteonectin, Osteocalcin und der alkalischen Phosphatase werden quantitativ und qualitativ erfasst. (Erwartete) Ergebnisse: Zunächst wurden Polymer-, Titan- und Cellulosematrices sowie deren Modulation in vitro erfolgreich auf Ihre Biokompatibilität überprüft. Nach Selektion und Verbesserung erfolgte die in vivo Überprüfung am etablierten Modell des Critical size defect (CSD) im adulten Hausschwein. Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen und deren Ergebnisse stehen noch aus. Diskussion/Ausblick: Das Forschungsprojekt verknüpft Ingenieur- mit den Naturwissenschaftlern sowie der Medizin, um die Herstellung, Funktion und Anwendung neuartiger biomimetischer Materialien interdisziplinär zu erforschen. Dieses Forschungskonzept soll langfristig erhebliche Fortschritte in der Entwicklung biologisch aktiver Materialien für die Anwendung in der Medizin und Technik bewirken.

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.

1. 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- $TGF\beta_1$, RII-$TGF\beta_1$ 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 immunohisto-

chemical 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. Dr. C. Coutelle, Imperial College of Medicine, London, England

Dr. A. M. Douar, Genethon II, Evry, Frankreich

Dr. E. Felzshegy, SEB Budapest, Ungarn

Prof. Dr. G. Meneguzzi, INSERM U385, Nizza, Frankreich

Prof. Dr. E. Saenko, Holland Laboratory, American Red Cross, Rockville USA

Prof. I. Samchukov, Baylor College, Dallas, USA

Dr. U. Thams, Chair for Animal Pathology II, University of Complutense, Madrid, Spanien

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Nkenke E, Maier T, Benz M, Wiltfang J, Holbach LM, Kramer M, Häusler G, Neukam FW (2004) Hertel exophthalmometry versus computed tomography and optical 3D imaging for the determination of the globe position in zygomatic fractures. Int J Oral Maxillofac Surg 33: 125-133

Nkenke E, Zachow S, Benz M, Maier T, Veit K, Kramer M, Benz S, Häusler G, Neukam FW, Lell M (2004) Fusion of computed tomography data and optical 3D images of the dentition for streak artefact correction in the simulation of orthognathic surgery. Dentomaxillofac Radiol 33: 226-232

Rupprecht S, Tangermann-Gerk K, Wiltfang J, Neukam FW, Schlegel A (2004) Sensor-based laser ablation for tissue specific cutting: an experimental study. Lasers Med Sci 19: 81-88

Schlegel KA, Donath K, Rupprecht S, Falk S, Zimmermann R, Felszeghy E, Wiltfang J (2004) De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. Biomaterials 25: 5387-5393

Schultze-Mosgau S, Lee BK, Ries J, Amann K, Wiltfang J (2004) In vitro cultured autologous pre-confluent oral keratinocytes for experimental prefabrication of oral mucosa. Int J Oral Maxillofac Surg 33: 476-485

Kessler P, Neukam FW, Wiltfang J (2005) Effects of distraction forces and frequency of distraction on bony regeneration. Br J Oral Maxillofac Surg 43: 392-398

Petrovic L, Pohle D, Münstedt H, Rechtenwald T, Schlegel KA, Rupprecht S (2005) Effect of betaTCP filled polyetheretherketone on osteoblast cell proliferation in vitro. J Biomed Sci:1-6

Nkenke E, Kramer M, Benz S, Häusler G, Schuster M, Neukam FW, Vairaktaris EG, Wurm J (2006) Determination of facial symmetry in unilateral cleft lip and palate patients from 3D data: Technical report and assessment of measurement errors. Cleft Palate Craniofac J 43: 129-137

Schlegel KA, Thorwarth M, Plesinac A, Wiltfang J, Rupprecht S (2006) Expression of bone matrix proteins during the osseus healing of topical conditioned implants: an experimental study. Clin Oral Implants Res. 17: 666-672

2. Infektions- und Entzündungsforschung

Der zweite Forschungsschwerpunkt der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik 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.

Etablierung eines Osteoradionekrosemodells an der Rattenmandibula und Evaluierung einer Therapieoption unter Verwendung eines liposomalen BMP-2 Vektors

Arbeitshypothese: Am Unterkiefer der Ratte kann ein Osteoradionekrosemodell etabliert werden. Die Transplantation primärer BMP-2-produzierender Knochenmarkstromazellen bewirkt eine Heilung der Osteoradionekrose. Material und Methoden: Das Ausmaß der Regeneration von Knochen und Weichgewebe soll im Vergleich zu einer Kontrollgruppe durch mikroradiographische, histomorphometrische und immunhistochemische Untersuchungen erfasst werden. (Erwartete) Ergebnisse: Unter Verwendung BMP-2 transfizierter Knochenmarkstromazellen zeigt sich eine Zunahme der knöchernen Regeneration und Vaskularisierung im regenerationsschwachen Lager. Diskussion/Ausblick: Geplant ist die weitere Evaluierung dieser Therapieoption im Rahmen eines Großtierversuches (Minischwein).

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 Knochenneubildung 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-κB 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 Einheilungsbereich 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.

2. Infection and Inflammation Research

A model for osteoradionecrosis in rat mandible

The aim of the study is to establish an animal model (rat) of osteoradio-necrosis in the mandible and to evaluate the effect of application of bone marrow stromal cells transfected with a liposomal BMP-2 vector on regeneration of critical size defects. Bone regeneration will be assessed quantitatively using mikroradiography, histomorphometry and immunohistochemistry. The application of bone marrow stromal cells transfected with a liposomal BMP-2 vector is supposed to increase bony regeneration and vascularization in the osteoradionecrotic mandible. In order to further evaluate a possible patient benefit by this therapeutic strategy, it has to be applied in an animal model that shows a rate of bone formation similar to humans.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lehner B, Bauer J, Rödel F, Grabenbauer G, Neukam FW, Schultze-Mosgau S (2004) Radiation-induced impairment of osseous healing with vascularized bone transfer: experimental model using a pedicled tibia flap in rat. Int J Oral Maxillofac Surg 33: 486-492

Rödel F, Hantschel M, Hildebrandt G, Schultze-Mosgau S, Rödel C, Herrmann M, Sauer R, Voll RE (2004) Dose-dependent biphasic induction and transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) in EA.hy.926 endothelial cells after low-dose X-irradiation. Int J Radiat Biol 80: 115-123

Rödel F, Schaller U, Schultze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L, Herrmann M, Voll R, Sauer R, Hildebrandt G (2004) The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation. Strahlenther Onkol 180: 194-200

Schultze-Mosgau S, Blaese MA, Grabenbauer G, Wehrhan F, Kopp J, Amann K, Rodemann HP, Rödel F (2004) Smad-3 and Smad-7 expression following anti-transforming growth factor beta 1 (TGFbeta1)-treatment in irradiated rat tissue. Radiother Oncol 70: 249-259

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Rödel F, Amann K, Radespiel-Tröger M, Kopp J, Grabenbauer G (2004) Anti-TGFbeta1 antibody for modulation of expression of endogenous transforming growth factor beta 1 to prevent fibrosis after plastic surgery in rats. Br J Oral Maxillofac Surg 42: 112-119

Wehrhan F, Grabenbauer GG, Rödel F, Amann K, Schultze-Mosgau S (2004) Exogenous modulation of TGF-beta(1) influences TGF-betaR-III-associated vascularization during wound healing in irradiated tissue. Strahlenther Onkol 180: 526-533

Wehrhan F, Rödel F, Grabenbauer GG, Amann K, Brückl W, Schultze-Mosgau S (2004) Transforming growth factor beta 1 dependent regulation of Tenascin-C in radiation impaired wound healing. Radiother Oncol 72: 297-303

Fenner M, Wehrhan F, Jehle M, Amann K, Radespiel-Tröger M, Grabenbauer G, Zenk J, Nkenke E, Schinhammer M, Schultze-Mosgau S (2005) Restricted-Expressed Proliferation-Associated Protein (Repp86) Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. Strahlenther Onkol 181: 755-761

Rödel F, Franz S, Sheriff A, Gaipl U, Heyder P, Hildebrandt G, Schultze-Mosgau S, Voll RE, Herrmann M (2005) The CFSE distribution assay is a powerful technique for the analysis of radiation-induced cell death and survival on a single-cell level. Strahlenther Onkol 181: 456-462

Schultze-Mosgau S, Lehner B, Rödel F, Wehrhan F, Amann K, Kopp J, Thorwarth M, Nkenke E, Grabenbauer G (2005) Expression of bone morphogenic protein 2/4, transforming growth factor-beta(1), and bone matrix protein expression in healing area between vascular tibia grafts and irradiated bone-experimental model of osteonecrosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1189-1196

3. Tumorforschung

Der dritte Forschungsschwerpunkt der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik ist die Tumorforschung. Ziel ist dabei die Identifikation von spezifischen Prognosemarkern für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.

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.

Charakterisierung von tumorassoziierten MAGE-Antigenen disseminierter Tumorzellen aus dem Blut und Knochenmark bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen
Arbeitshypothese: Ziel der Arbeit war die immunhistologische und molekularbiologische Charakterisierung von tumorassoziierten MAGE-Antigenen an disseminierten Tumorzellen aus dem Knochenmark bei Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen. Material u. Methoden:An Patienten aller UICC-Tumorstadien, die eine neoadjuvante oder primär chirurgische Therapie erhielten, wurde während des panendoskopischen Eingriffes in Intubationsnarkose vor jeglicher Tumormanipulation eine Knochenmarksaspiration und eine venöse Blutentnahme sowie eine Tumorgewebeentnahme durchgeführt. Es folgte die immunhistologische Färbung der Primärtumore mit dem MAGE-57B Antikörper und die immunzytologische Doppelfärbung der mononukleären Knochenmarkzytospins mit dem Zytokeratinantikörper A45B/B3 und dem 57B Antikörper. Die Untersuchungs- und Patientendaten wurden hieraufhin mittels SPSS statistisch ausgewertet. (Erwartete) Ergebnisse: Zweiundzwanzig Patienten konnten bisher in die Studie eingebunden werden. Bei sechs von zweiundzwanzig Patienten konnten Tumorzellen im Knochenmark über die Zytokeratinexpression identifiziert werden. Dreizehn von Sechsundzwanzig Patienten zeigten einen MAGE-A positiven Primärtumor. Bei sechs Patienten, die zytokeratinpositive Tumorzellen im Knochenmark aufwiesen, zeigte sich bei 3 Patienten sowohl am Gewebe des Primärtumors als auch an den disseminierten Tumorzellen im Knochenmark mittels Immunzytologie eine MAGE-Antigen-Charakterisierung nachweisen. Diskussion/Ausblick: Die Ergebnisse dienen als Grundlage für einen Drittmittelantrag der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie mit dem Ziel, eine größere Studie an Tumorpatienten mit disseminierten Tumorzellen aus dem Knochenmark durchzuführen, um statistisch signifikante Aussagen über die tumorassoziierte Überlebenswahrscheinlichkeit bezüglich der MAGE-Expression an disseminierten Tumorzellen zu erhalten und diesbezüglich Therapiemodalitäten untersuchen zu können.

Der MAGE-A-Antiköper 57B als prognostischer Marker im Vergleich zur Expression von p53 und p21WAF1/Cip1 bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle
Arbeitshypothese: Das melanoma-assoziierte Antigen MAGE-A4 ist ein Teil der apoptotischen Signaltransduktion und ein spezifisches Tumorantigen, das eine humorale und zelluläre Immunantwort gegen Tumorzellen auslösen kann. Sein Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle ist bisher nicht untersucht worden. Ziel der Studie war deshalb die Untersuchung der Korrelation der er¬krankungsbezogenen Überlebenszeit von Patienten, die unter einem oralen Plattenepithelkarzinom litten, mit einer MAGE-A-Expression und anderen MAGE-A4 abhängigen Apoptosemarker, wie p53 und p21WAF1/Cip1. Material u. Methoden: Bei 33 Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle wurden immunhistologische Färbungen von MAGE-A-Gruppen durch MAGE-A-Antiköper 57B durchgeführt. Zusätzlich erfolgten immunhistologische Färbungen an p53 und p21WAF1/Cip1. Weitere Untersuchungen zur MAGE-A4-Präsenz wurden mit der RT-PCR vorgenommen. Die Präsenz der verschiedenen Prognosemarker wurde mit der Überlebenszeit der Patienten und der TNM-Klassifikation korreliert. (Erwartete) Ergebnisse: 20 Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle waren MAGE-A-Antiköper 57B positiv. Bei der Durchführung der RT-PCR waren 18 Proben MAGE-A4 positiv. 15 Tumoren zeigten eine p53-Expression. Bei Expression von 57B bezogenen MAGE-A-Antigenen war das erkrankungsbezogene Überleben der Patienten gegenüber Patienten, bei denen keine Expression nachgewiesen werden konnte, signifikant schlechter (p=0,04). Statistisch relevante Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Apoptosemarkern und der TNM-Klassifikation konnten nicht gefunden werden. Diskussion/Ausblick: Bereits bei der in der Studie sehr begrenzten Zahl von untersuchten Proben erweist sich die Expression von 57B assoziierten MAGE-A-Gruppen als relevanter Prognosemarker. Falls ein solcher Nachweis auch an einem größeren Kollektiv gelingt, scheint durch die hohe Tumorspezifität dieser Antigene die Möglichkeit zur Durchführung einer Immuntherapie mit dendritischen Zellen für die Behandlung der betroffenen Patienten zu bestehen.

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 einerKonzentration 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.

3. 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.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Prof. Dr. C. Coutelle; Imperial College of Medicine, London, England

Dr. A. M. Douar; Genethon II, Evry, Frankreich

Prof. Dr. G. Meneguzzi; INSERM U385, Nizza, Frankreich

Prof. Dr. E. Saenko; Holland Laboratory, American Red Cross, Rockville USA

Prof. Dr. G. Spagnoli, Institut für Tumorbiologie, Forschungsabteilung des Kantonspital Basel, Schweiz

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Gebhart E, Ries J, Wiltfang J, Liehr T, Efferth T (2004) Genomic gain of the epidermal growth factor receptor harboring band 7p12 is part of a complex pattern of genomic imbalances in oral squamous cell carcinomas. Arch Med Res 35: 385-394

Ries J, Schultze-Mosgau S, Neukam F, Diebel E, Wiltfang J (2005) Investigation of the expression of melanoma antigen-encoding genes (MAGE-A1 to -A6) in oral squamous cell carcinomas to determine potential targets for gene-based cancer immunotherapy. Int J Oncol 26: 817-824

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.

4. 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 evaluation of the learning effect. The modular structure permits easy updating of course contents.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Schultze-Mosgau S, Zielinski T, Lochner J (2004) Web-based, virtual course units as a didactic concept for medical teaching. Med Teach 26: 336-342

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 379.569 € 2005: 73.360 € 2006: 208.232 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 305.985 € 2005: 149.745 € 2006: 199.598 €

Berufungen / Appointments

Wiltfang, Jörg, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (01.04.2004)

Schultze-Mosgau, Stefan, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena (01.04.2005)

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Nkenke Emeka: Ergebnismodellierung und Kontrolle kraniofazialer Operationen auf der Basis multimodaler 3D-Datensätze (09.02.2004)

Rupprecht Stefan: Kortikalisspezifische Laserosteotomie durch Sensorkopplung in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (15.12.2004)

Schlegel Klaus A: Augmentationen in der präprothetischen Chirurgie – Möglichkeiten und Grenzen (13.04.2005)

Dissertationen / Doctorate theses

Falk, Sabine: Die knöcherne Regeneration ossärer Defekte unter Anwendung eines resorbierbaren Knochenersatzmaterials (Colloss) in Kombination mit Thrombozytenkonzentraten im Vergleich zu autologem Knochen – eine tierexperimentelle Studie (2004)

Groh, Michael: Beurteilung der Knochenreparation nach Anwendung eines Proteinkomplexes (Platelet-rich plasma) in Kombination mit beta-Tricalciumphosphat-Keramik im Rahmen der Sinusbodenelevation (2004)

Honert, Christian: Vergleichende experimentelle Untersuchung von Augmentationen mit Cerasorb, Bio-Oss und autologem Knochen – tierexperimentell und klinisch (2004)

Kulow, Jochen: Experimentelle Studie zur knöchernen Regeneration ossärer Defekte bei Einsatz des Knochenersatzmaterials Cerasorb in Kombination mit Platelet-rich Plasma in unterschiedlichen Konzentrationen (2004)

Lang, Friedemann: Experimentelle Untersuchung zur knöchernen Regeneration ossärer Defekte unter Anwendung unterschiedlicher Knochenersatzmaterialien und dem osteoinduktiven Proteinkomplex PRP (Platelet-rich Plasma) in unterschiedlichen Konzentrationen (2004)

Petrovic, Ljubinko: In-vitro-Effekt von Taurolidin auf Plattenepithelkarzinomzellen der Mundhöhle. Med. Diss. 2004

Plesinac, Aleksandra: Auswirkungen der lokalen Applikatiom von PRP, der Anwendung eines resorbierbaren Knochenersatzmaterials (Colloss) und der Knochenkondensation auf die initiale Osseointegration von Implantaten – eine tierexperimentelle Studie (2004)

Srour, Safwan: Untersuchungen zum Einfluss bioaktivierter Oberflächen von Knochenersatzmaterialien auf die knöcherne Regeneration ossärer Defekte – eine vergleichende experimentelle Studie (2004)

Ansel, Karin: Rechnerunterstützte Diagnostik pathologischer Veränderungen der Kiefer in der Panoramaschichtaufnahme (2005)

Fenner, Matthias: Untersuchungen zum Vergleich verschiedener Belastungszeitpunkte dentaler Implantate im Oberkiefer des Minischweins (2005)

Klongnoi, Boworn: Vergleichende experimentelle Untersuchung zur knöchernen Regeneration ossärer Defekte unter Anwendung von MP CEM und MP GRAN (2005)

Facharztausbildungen / Board qualification

Rupprecht S: Plastische Operationen (21.01.2004)

Schlegel KA: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (21.01.2004)

Nkenke E: Plastische Operationen (05.05.2004)

Petrovic L: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (11.05.2005)

Fenner M: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (27.07.2006)

Jehle M: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (27.07.2006)

Klongnoi B: Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (27.07.2006)

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

Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam
General Secretary of the European Association of Osseointegration (2000-2004)
Past-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Implantologie (2002-2004)
President Elect of the European Association of Osseointegration (2004-2006)
1. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Kieferchirurgie (2004-2006)
Prodekan der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg (bis 2005)
President of the European Association of Osseointegration (ab 2006)
Vorstand der Johannes und Frieda Marohn-Stiftung
Member to the ITI Research Committee
Mitglied im geschäftsführenden Ausschuss der Osteology Stiftung
Herausgeber, Section Editor, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
Hauptschriftleiter, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Mitglied des Editorial Board, Oral Science International
Mitglied des Editorial Board, Clinical Oral Implants Research

Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Nkenke E: Auszeichnung für den besten Vortrag anlässlich der 55. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie 2004 für den Vortrag „Das Verhältnis der Weichgewebeverlagerung zur Knochenverlagerung des Oberkiefers: Dreidimensionale empirische Daten".

Fenner M: Auszeichnung für die beste Posterpräsentation anlässlich des 4th World Congress of Osseointegration, Venice, Italy, October 14-16 2004, für die Posterpräsentation „A randomized experimental study on different loading protocols in the maxilla of mini-pigs".

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

„Ästhetik – Maßstab kieferchirurgischer Eingriffe", 55. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie, Gemeinschaftstagung mit der Deutschen Gesellschaft für Implantologie e.V., Bad Homburg 20.-22.05.2004

„Bildgebende Verfahren und Management von Komplikationen in der Kieferchirurgie", 1. Symposiums der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie, Bad Homburg 05.-06.05.2005

"Implants change dentistry", 14th Annual Scientific Meeting of the European Association of Osseointegration, München 22.-24.09.2005

„Therapie des Frontzahnverlustes", Gemeinschaftstagung "Zahnmedizin interdisziplinär" der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Berlin 26.-30.10.2005

Continuum Implantologie der APW/DGI (2 Veranstaltungen im Zeitraum 01.01.2004-31.12.2006)

Curriculum Implantologie der APW/DGI, Augmentation (19 Veranstaltungen im Zeitraum 01.01.2004-31.12.2006)

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Curriculum Implantologie der EAZF München und Nürnberg (19 Veranstaltungen im Zeitraum 01.01.2004-31.12.2006)

9. Klinische Demonstrationen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie gemeinsam mit dem Zahnärztlichen Bezirksverband Mittelfranken, Die Kieferhöhle, 10.01.2004

10. Klinische Demonstrationen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie gemeinsam mit dem Zahnärztlichen Bezirksverband Mittelfranken, 1996-2006 – Alte Probleme - neue Lösungen?, 07.01.2005

11. Klinische Demonstrationen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik gemeinsam mit dem Zahnärztlichen Bezirksverband Mittelfranken, Von der Eminenz zur Evidenz – Zahnmedizin im Wandel, 13.01.2006

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Neuronavigationsgerät Vector Vision II

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

Department of Operative Dentistry and Periodontology

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
Frankenberger, Roland	Prof. Dr. med. dent.	frankbg@dent.uni-erlangen.de	-33693
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
Dasch, Walter	Dr. rer. nat.w	dasch@dent.uni-erlangen.de	-34238
Lohbauer, Ulrich	Dr.-Ing.	lohbauer@dent.uni-erlangen.de	-34236

Forschungsschwerpunkte

- Abrasionsbestimmung an dentalen Oberflächen
- Mechanismen des zyklischen Ermüdungsverhaltens von restaurativen Füllungskompositen
- Vorwärmung dentaler Kompositmaterialien und In-vitro-Abschätzung klinischer Auswirkungen
- Zytotoxizität von Silber dotiertem Bioglas auf menschliche Keratinozyten und Osteoblasten
- Adhäsive Zahnmedizin – from Lab to Chair
- Ermittlung der Polymerisationsschrumpfung von Kompositen

Research Focus

- Wear on dental surfaces
- Cyclic fatigue principles of resin composite restoratives
- Pre-heating of dental composites and in-vitro prediction of clinical impact
- Cytotoxicity of silver doped bioglass on human keratinocytes and osteoblasts
- Adhesive Dentistry – from Lab to Chair
- Shrinkage of composite resin

1. Abrasionsbestimmung an dentalen Oberflächen

Der direkte Kontakt von Füllungsmaterialien mit der natürlichen Zahnhartsubstanz führt in der Mundhöhle zu einem kontinuierlichen Abrasionsprozess. Der Oberflächenabtrag kann sowohl durch direkten Kontakt zweier Materialien (2-Medien-Abrasion: Kausimulation) als auch durch ein zusätzliches Abrasivum (3-Medien-Abrasion: Zahnbürstabrasion, ACTA Abrasion) verursacht werden. Definierte Kontaktbereiche zwischen Testmaterial und Schmelzantagonist werden geschaffen und standardisierte In-vitro-Versuche im 2- bzw. 3-Mediendesign durchgeführt. Die Verschleißareale werden quantitativ im konfokalen Laser Scanning Mikroskop (CLSM) und qualitativ im Raster-Elektronen Mikroskop (REM) vermessen und bewertet.

1. Wear on dental surfaces

Dental filling materials in direct contact with the antagonist teeth suffer from a continuous wear process due to mastication. Wear can be categorized into direct interaction of two surfaces (2-media abrasion: chewing simulation (artificial mouth) and further interaction by an abrasive slurry (3-media-abrasion: toothbrush abrasion, ACTA abrasion). Defined contact area between test material and human enamel antagonists account for a standardized in-vitro testing in 2- or 3- media test setup. Worn volumina will be quantitatively analyzed under a confocal laser scanning microscope (CLSM) and qualitatively assessed under scanning electron microscopy (SEM).

Internationale Kooperationen / International collaborations

Akademie Krasnojarsk, Russland

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Nikolaenko SA, Petschelt A, Pelka M, Lohbauer U (2006) Research on wear of restorative materials and teeth antagonist in vitro. Stomatologiia 85: 9-13

2. Mechanismen des zyklischen Ermüdungsverhaltens von restaurativen Füllungskompositen

Moderne Füllungsmaterialien werden als effektiver Ersatz für Amalgam mit zusätzlichen ästhetischen und biokompatiblen Eigenschaften eingesetzt. Die Materialien wurden für eine Anwendung in lasttragenden Bereichen entwickelt. Die mechanischen Eigenschaften unter dem Einfluss der Kaukraft und damit die Ermüdungsresistenz der Materialien sind dabei wichtige Aspekte. Ermüdungsbrüche nach einer langen, klinischen Tragedauer sind häufige Ursachen für den Füllungsverlust. Versagen aufgrund von Material-, Höcker- oder Randfrakturen wurde in der Literatur ausführlich dokumentiert. Materialermüdung wird von einem korrosiven Angriff des Wassers bei einer oralen Temperatur von 37°C und von der Kaubelastung forciert. Die Theorie der mechanischen Ermüdung gliedert das Materialversagen in drei Phasen: Risseinleitung, unterkritisches Risswachstum und katastrophaler Bruch. Da die Bruchphase sehr kurz andauert, zählt die Resistenz gegen Risseinleitung und unterkritisches Risswachstum als ausschlaggebend für die Materialeigenschaften unter Ermüdungsbelastung. Der Zweck dieser Forschungsrichtung ist die Ermittlung von Festigkeiten und zyklischen Ermüdungsresistenzen von aktuellen Füllungsmaterialien. Die Versuche werden unter Simulation klinischer Gegebenheiten und unter dem Fokus von Aufklärung der Mechanismen des Ermüdungsbruches durchgeführt.

2. Cyclic fatigue principles of resin composite restoratives

Modern restorative materials were developed with a focus on amalgam like characteristics, excellent aesthetics and biocompatibility. These materials were improved for an application in stress bearing areas. Therefore, mechanical properties under masticatory load and above all fatigue resistance are an important property. Fatigue fractures after years in clinical use were found to be a common failure reason. Dam-ages of restorations like bulk, cusp, or marginal fractures were reported frequently. Fatigue in dental restoratives is influenced by corrosive water attack at a certain temperature (37°C) and by cyclic masticatory forces. Contemporary approaches to fatigue principles consider a fracture process in three phases: crack initiation, slow crack growth and fast fracture. The latter phase is very short in duration and thus the time of crack initiation and of slow crack growth account for the useful fatigue resistance of a material. The purpose of this work is to determine the strength of today's resin composite materials under fatigue conditions, simulating the clinical situation. The methodology is developed considering the findings on materials degradation above.

Internationale Kooperationen / International collaborations

University of Antwerp, Belgium

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Frankenberger R, Strobel WO, Lohbauer U, Krämer N, Petschelt A (2004) The effect of six years water storage on resin composite bonding to human dentin. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 69B: 25-32

Nikolaenko SA, Lohbauer U, Roggendorf M, Petschelt A, Dasch W, Frankenberger R (2004) The influence of c-factor and layering technique on microtensile bond strength to dentin. Dent Mater 20: 579-585

Frankenberger R, Pashley DH, Reich SM, Lohbauer U, Petschelt A, Tay FR (2005) Characterisation of resin-dentine interfaces by compressive cyclic loading. Biomaterials 26: 2043-2052

Frankenberger R, Garcia-Godoy F, Lohbauer U, Petschelt A, Krämer N (2005) Evaluation of resin composite materials. Part I: in-vitro investigations. Am J Dent 18: 23-27

Lohbauer U, Frankenberger R, Krämer N, Petschelt A (2006) Strength and fatigue performance vs. filler fraction of different types of direct dental restoratives. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 76B: 114-120

3. Vorwärmung dentaler Kompositmaterialien und in vitro Abschätzung klinischer Auswirkungen

Da durch die Lichtpolymerisation dentaler Füllungsmaterialien auf Basis von Dimethacrylaten eine unzureichende Umsetzung der eingesetzten Monomere zu erwarten ist, versucht man durch gezielte Vorwärmung der Materialien eine höhere Monomerumsetzung, Reaktionskinetik und damit bessere Polymereigenschaften zu erzielen. In diesem Forschungsbereich werden die Auswirkungen der Vorwärmung auf direkte Füllungsmaterialien untersucht. Materialparameter wie Monomerumsetzung, Polymerisationsschrumpfung, Wärmeausdehnungsverhalten, Festigkeit, Elastizitätsmodul als auch das Verhalten bei Langzeitermüdung werden beleuchtet. Der Einfluss der Vorwärmung auf das klinische Verhalten wird in Abhängigkeit der Pastenviskosität, der marginal Randqualität, der Komposittemperatur und Randspaltbildung an extrahierten menschlichen Zähnen bewertet.

3. Pre-heating of dental composites and in vitro prediction of clinical impact

Since polymerisation of photo activated restorative dimethacrylic materials exhibits incomplete monomer conversion of double-bonds, pre-heating is thought to increase monomer conversion, reaction kinetics and thus resulting polymer properties. In this work, the influence of pre-heating on dental direct restorative materials is focused. Resulting material response such as monomer conversion, polymerisation shrinkage, fracture strength, elastic modulus as well as long-term fatigue resistance will be investigated. The impact if pre-heating on clinical behaviour especially on paste viscosity, placement temperature, marginal adaptation and gap formation will be observed on extracted teeth.

Internationale Kooperationen / International collaborations

University of Athens, Greece

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Lohbauer U, Rahiotis C, Krämer N, Petschelt A, Eliades G (2005) The effect of different light-curing units on fatigue behavior and degree of conversion of a resin composite. Dent Mater 21: 608-615

4. Zytotoxizität von Silber dotiertem Bioglas auf menschliche Keratinozyten und Osteoblasten

Innerhalb der binären CaO-SiO_2 Biogläser wurde für die Zusammensetzung S70C30 eine kontrollierte Ionenfreisetzungsrate unter Berücksichtigung maximaler Bioaktivität registriert. Frühere Arbeiten an Silber dotiertem Bioglas konnten ein wirksame bakteriostatische und bakterizide Wirkung gegenüber E-coli, gram-positiven und gram-negativen Bakterien und auch gegenüber einer Vielzahl von antibiotika-resistente Organismen bestätigen. Aufgrund des bakteriostatischen Effekts und der positiven Zell-Bioglass-Wechselwirkung zu einer verbesserten Geweberegeneration, kann das Bioglaspulver in Bereichen der Wundheilung Einsatz finden. Der Zweck dieses Projektes war die Untersuchung der Zellverträglichkeit - am Beispiel von menschlichen, epidermalen Keratinozyten und primären, menschlichen Osteoblasten - auf eine kontrollierte Silberionenfreisetzung.

2. Cytotoxicity of silver doped bioglass on human keratinocytes and osteoblasts

Within a range of binary CaO-SiO_2 bioglasses, the S70C30 composition has been found to exhibit a controlled release of ions while maintaining the highest level of bioactivity. Previous work showed that silver-doped bioglass has a powerful bacteriostatic and bactericidal effect on e-coli and both gram-positive and gram-negative organisms and is even effective against strains of bacteria that have developed resistance to many current types of antibiotics. Due to the bacteriostatic effect as well as due to positive cell- bioactive glass interactions that enhance tissue regeneration, the glass powder is being optimised for the use in wound healing. The aim of this project was to evaluate the cellular response of human epidermal keratinocytes and primary human osteoblasts from the silver-doped bioglass, under the focus of a controlled release of silver ions.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Imperial College, London, UK

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Notingher I, Jell G, Lohbauer U, Salih V, Hench LL (2004) In Situ Non Invasive Spectral Discrimination Between Bone Cell Phenotypes Used in Tissue Engineering. J Cell Biochem 92: 1180-1192

Lohbauer U, Jell G, Saravanapavan P, Jones JR, Hench LL (2005) Indirect cytotoxicity evaluation of silver doped bioglass Ag-S70C30 on human primary keratinozytes. Key Eng Mater 284-286: 431-434

Lohbauer U, Jell G, Saravanapavan P, Jones JR, Hench LL (2005) Antimicrobial treatment of dental osseous defects with silver doped bioglass: osteoblast cell response. Key Eng Mater 284-286: 435-438.

Lohbauer U, Gambarini G, Ebert J, Dasch W, Petschelt A (2005) Calcium release, pH-characteristics and tissue response of Calcium Hydroxide Plus points as intracanal medication. Int Endod J 38: 683-689

5. Adhäsive Zahnmedizin – from Lab to Chair

Diese Sektion beschäftigt sich mit der Erforschung probater Amalgamalternativen für die Füllungstherapie im Seitenzahnbereich von der präklinischen Evaluation bis zur klinischen Studie. Grundlagenforschung zu Permeabilitätsphänomenen („water tress") und Ermüdungsresistenz („fatigue") erfolgte insbesondere im internationalen Verbund.

5. Adhesive dentistry - from lab to chair

This section covers the design of appropriate amalgam alternatives for restorative therapy of posterior teeth from preclinical studies to clinical investigation. Basic research about dentin permeability („water tress") and fatigue resistance was conducted with international cooperation partners.

Internationale Kooperationen / **International collaborations**

University of Hong Kong, China

Universität Genf, Schweiz

University of Sao Paulo, Brazil

Medical College of Georgia, GA, USA

Department of Restorative Sciences, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

Trinity College Dublin, Irland

University of Tennessee College of Dentistry, Memphis, USA

The University of Birmingham School of Dentistry, Birmingham, England

Bioscience Research Center, Nova University, Fort Lauderdale

The Forsyth Institute, Boston, MA, USA

Ausgewählte Publikationen / **Selected publications**

Frankenberger R, Strobel WO, Lohbauer U, Krämer N, Petschelt A (2004) The effect of six years water storage on resin composite bonding to human dentin. J Biomed Mater Res 69B: 25-32

Nikolaenko SA, Lohbauer U, Roggendorf M, Petschelt A, Dasch W, Frankenberger R (2004) The influence of c-factor and layering technique on microtensile bond strength to dentin. Dent Mater 20: 579-585

Tay FR, Frankenberger R, Krejci I, Bouillaguet S, Pashley DH, Carvalho RM, Lai CSN (2004) Single-bottle adhesives behave as permeable membranes after polymerization. I. In vivo evidence from bonding to vital deep dentine. J Dent 32: 611-621

Carvalho RM, Chersoni S, Frankenberger R, Pashley DH, Prati C, Tay FR (2005) A challenge to the conventional wisdom that simultaneous etching and resin infiltration always occurs in self-etch adhesives. Biomaterials 26: 1035-1042

Frankenberger R, Pashley DH, Reich SM, Lohbauer U, Petschelt A, Tay FR (2005) Characterisation of resin-dentine interfaces by accelerated compressive fatigue. Biomaterials 26: 2043-2052

Frankenberger R, Garcia-Godoy F, Lohbauer U, Petschelt A, Krämer N (2005) Evaluation of resin composite materials. Part I: In vitro investigations. Am J Dent 18: 23-27

Tay FR, Frankenberger R, Carvalho RM, Pashley DH (2005) Pit and fissure sealing - bonding of bulk-cured, low-filled, light-curing resins to bacteria-contaminated uncut enamel in high c-factor cavities. Am J Dent 18: 28-36

Krämer N, Frankenberger R (2005) Clinical performance of bonded leucite-reinforced glass ceramic inlays and onlays after eight years. Dent Mater 21: 262-271

Krämer N, Garcia-Godoy F, Frankenberger R (2005) Evaluation of resin composite materials. Part II: In vivo investigations. Am J Dent 18: 75-81

Frankenberger R, Tay FR (2005) Self-etch vs etch-and-rinse adhesives: Effect of thermomechanical fatigue loading on marginal quality of resin composite restorations. Dent Mater 21: 397-412

Strobel WO, Petschelt A, Kemmoona M, Frankenberger R (2005) Ceramic inserts do not generally improve resin composite margins. J Oral Rehabil 32: 606-613

Krämer N, Garcia-Godoy F, Reinelt C, Frankenberger R (2006) Clinical performance of posterior compomer restorations over four years. Am J Dent 19: 61-66

Krämer N, Ebert J, Petschelt A, Frankenberger R (2005) Ceramic inlays bonded with two different adhesives after four years. Dent Mater 22: 13-21

Nikolaenko SA, Frankenberger R (2006) Evaluation of the modern self-etch adhesives' efficacy. Stomatologiia (Mosk) 85: 4-7

Krämer N, Kunzelmann KH, Taschner M, Mehl A, Garcia-Godoy F, Frankenberger R (2006) Antagonist enamel wears more than glass-ceramic inlays. J Dent Res 85: 1097-1100

6. Ermittlung der Polymerisationsschrumpfung von Kompositen

Die bisher in der Praxis angewandten unterschiedlichen Prüfverfahren für die Messung der Polymerisationsschrumpfung von Komposit-Füllungsmaterialien führten zu widersprüchlichen Aussagen über die Volumenschrumpfungswerte. Sowohl für den Zahnarzt als auch für die forschenden Dentalunternehmen ist eine objektive und reproduzierbare Ermittlung der Polymerisationsschrumpfung von großem Interesse, da dieser Werkstoffparameter eine Aussage zur klinischen Bewährung des Füllungsmaterials ermöglicht. Unter Federführung des Deutschen Instituts für Normung (DIN)/Normenausschuss Dental mit Sitz in Pforzheim wurde daher ein Arbeitskreis „Polymerisationsschrumpfung" etabliert, in dem sich Experten der Dentalindustrie und der Hochschulen mit der Erstellung einer entsprechenden Prüfnorm befassen sollten. Insgesamt 8 Sitzungen dieses Arbeitskreises fanden auf Einladung des DIN-Dentalausschusses in den Jahren 2004-6 statt; schlussendlich konnte in 2006 eine endgültige Prüfvorschrift in Form einer national gültigen DIN-Norm verabschiedet werden. Es ist geplant, diese nationale Norm in internationales Recht in Form von EN- (Europäische Normung) und ISO-Normen (International Standardization Organisation) umzusetzen. Entsprechende Anträge wurden bei den verantwortlichen Gremien bereits eingereicht. Im Rahmen von aufwändigen Vergleichsprüfungen („Round Robin Tests") wurden die Polymerisationsschrumpfungswerte von aktuellen hochviskosen Komposit-Füllungsmaterialien ermittelt und das Prüfverfahren („Archimedes-Prinzip") sowie die statistische Auswertung optimiert. Außerdem wurden neuentwickelte Kompositmaterialien der Fa. Kettenbach mit diesem Prüfverfahren untersucht.

6. Determination of volumetric polymerization shrinkage of resin based dental composites

Different testing methods for the determination of polymerization shrinkage of dental composites revealed contradictory results. A reliable and reproducible test method, however, is in fact necessary for dentists and dental research institutions due to significant conclusions regarding clinical prognosis of restorative materials. In 2004-2006 a final version of a new German dental standard has been developed by experts from the dental industry and universities under the supervision of DIN / German Institute for Standards / Dental Division. This national standard has been submitted for acceptance as an European (EN-) and International (ISO-) Standard. The test method – so called "Archimedes Method" – has been investigated and improved by

round-robin testing including statistical evaluation. The method proved to be precise and reliable, showing low standard deviation values.

Internationale Kooperation ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / International Collaborations

University of Texas, Houston/USA

Med. Akademie Krasnoyarsk

Ausgewählte Publikationen ohne Bindung an die aufgeführten Forschungsbereiche / Selected Publications

Nikolaenko SA, Lohbauer U, Roggendorf M, Petschelt A, Dasch W, Frankenberger R (2004) Influence of c-factor and layering technique on microtensile bond strength to dentin. Dent Mater 20: 579-585

Berthold C, O'Keefe K, Dasch W, Petschelt A, Powers J (2006) Restoration of endodontically treated teeth using adhesively cemented posts: investigation of bond strength of different adhesive cementation systems and fiber posts. Italian J Oper Dent Suppl IV: 230-231

Anhang / Appendix

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 49.416 € 2005: 47.845 € 2006: 53.755 €

Dissertationen / Doctorate theses

Ostertag, M: Randqualität von Kompositfüllungen bei unterschiedlichen Unterfüllungskonzepten (2004)

Sahrmann, P: Aushärtungscharakteristik konventioneller und experimenteller Glasionomerzemente (2004)

Schmitt, J: Zur Eignung eines Pulverstrahlgeräts als Kavitätenvorbehandlung (2004)

Haußer, M (2005) Haftungsevaluation eines experimentellen selbstadhäsiven Füllungsmaterials

Jansohn, A: Effekt von NaOCl auf die Ermdung der Verbindung Komposit-Dentin (2005)

Legal, S: Welche Inkrementtechnik fhrt zum besten Ergebnis? (2005)

Metz, M: Einfluss eines handelsblichen Desensitizers auf den Komposit-Dentin-Verbund (2005)

Michalk, M: Einfluss der Konusgre auf die Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen (2005)

Mitov, G: Unterkritische Rissausbreitung an dentalen Vollkeramiksystemen (2005)

Reu, D: Interne Adaptation unterschiedlicher Restaurationskonzepte (2005)

Sahrmann, P: Aushrtungscharakteristik experimenteller Glasionomerzemente (2005)

Wegerer, U: Total Etch vs. Self-Etch Adhsive: Einfluss auf den Kompositverbund (2005)

Zellerhoff, H: Einfluss der Photopolymerisation des Adhsivs auf den Komposit-Dentinverbund (2005)

Bauersachs, B: Sandwichtechnik und Dichtigkeit von Kompositrestaurationen (2006)

Fischer, M: Einfluß der Belastungshöhe auf das zyklische Ermüdungsverhalten von Kompositen (2006)

Koller, R: Einfluss der Schmelzpräparation auf die Randqualität von okklusalen Füllungen (2006)

Pal, C: Pulverstrahlgeräte gefährden den Komposit-Dentin-Verbund (2006)

Pauckner, B: Flowables als Adhäsive im funktionalen Kavitätentest (2006)

Pfiffer, S: Einfluss der Schmelzanschrägung auf die Dichtigkeit erweiterter Fissurenversiegelungen (2006)

Reich, R: In vitro Ermüdungsverhalten von Ariston pHc in Abhängigkeit der Lagerungsdauer (2006)

Schneider, C: Der Einzelfaserauszug als geeignete Methode zur Beurteilung der Grenzflächenscherfestigkeit zwischen Matrix und Faser (2006)

Stein, J: Zum Randverhalten ästhetischer Komposite unter Last (2006)

Ugrinovic, B: Einfluss der Schichttechnik auf das Randverhalten von zervikalen Füllungen (2006)

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. Roland Frankenberger
Wissenschaftlicher Beirat „Restaurative Zahnerhaltung" im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung
Fellowship des International College of Dentists
Fellowship der Academy of Dental Materials
Juror des Wissenschaftspreises der AG Keramik
Wissenschaftlicher Beirat, AG Keramik
Dentsply European Scientific Restorative Advisory Board
Editorial Board, Journal of Dentistry
Editorial Board, American Journal of Dentistry
Editorial Board, Journal of Adhesive Dentistry
Editorial Board, International Journal of Brazilian Dentistry
Editorial Board, Russian Journal of Operative Dentistry
Editorial Board, ZMK live
Editorial Board, Oralprophylaxe und Kinderzahnheilkunde
Editorial Board, Ästhetische Zahnmedizin – Parodontologie – Implantologie
Editorial Board, Zahnärztliche Welt
Mitglied im Publikationskomittee der International Association of Dental Research

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

Koordination des Endodontie-Curriculums der Akademie für Praxis und Wissenschaft in der DGZMK

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: Kinderzahnheilkunde, Endodontologie

Zahnklinik 2 – Zahnärztliche Prothetik

Department of Prosthetic Dentistry

Glückstr. 11, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33604
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36781
http://www.prothetik-erlangen.de
E-Mail: manfred.wichmann@uk-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. dent. Manfred Wichmann
E-Mail: manfred.wichmann@uk-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Wichmann, Manfred *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. dent.	manfred.wichmann@uk-erlangen.de	-33604
Müller, Norbert	Prof. Dr. med. dent.	norbert.mueller@uk-erlangen.de	-33652
Heckmann, Siegfried	Priv.-Doz. Dr. med. dent. Dr. phil.	siegfried.heckmann@uk-erlangen.de	-35807
Pröschel, Peter	Priv.-Doz. Dr. rer nat.	peter.proeschel@uk-erlangen.de	-34223
Morneburg, Thomas	Priv.-Doz. Dr. med. dent.	thomas.morneburg@uk-erlangen.de	-36651
Eitner, Stephan	Priv.-Doz. Dr. med. dent.	stephan.eitner@uk-erlangen.de	-34112
Holst, Stefan	Priv.-Doz. Dr. med. dent.	stefan.holst@uk-erlangen.de	-35995

Forschungsschwerpunkte

- Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen auf enossalen Implantaten
- Histologie und orale Biologie
- Evaluation einer optischen 3D-Messtechniken in der Zahnmedizin
- Instrumentelle und klinische Funktionsanalyse im stomatognathen System
- Zahnfarbene Restaurationen. Klinische und werkstoffkundliche Untersuchungen zu vollkeramischen Systemen und CAD/CAM-Techniken
- Psychogene Einflüsse bei zahnmedizinischen Fragestellungen und alternative Therapieverfahren

Research Focus

- Biomechanical aspects of prosthetic superstructures supported by dental implants
- Histology and oral biology
- Evaluation of full-field three-dimensional optical inspection systems in dentistry
- Instrumental and clinical registration modes in the stomatognatic system
- Tooth-colored restorations. Clinical and material sciences on all-ceramic systems and CAD/CAM techniques
- Assessment of psychogenic influence on dental health and alternative treatment methods

1. Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen auf enossalen Implantaten

Biomechanische Aspekte spielen für den Langzeiterfolg enossaler Implantate eine bedeutende Rolle. So ist die Frage der Entwicklung mechanischer Spannungen und deren biologischer Auswirkung auf den periimplantären Knochen infolge Passungenauigkeiten der Suprakonstruktionen bislang nicht geklärt. Die bisherigen Arbeiten dienten dazu, die Spannungssituation an dentalen Implantaten zu quantifizieren, wie sie durch das Einsetzen herkömmlicher Restaurationen auftritt. Im aktuellen Zeitraum wurden auf den Vorarbeiten basierende Finite Element Analysen über die biologischen Auswirkungen auf das periimplantäre Knochengewebe durchgeführt (Kooperation mit Dr.-Ing. W. Winter, Lehrstuhl für Technische Mechanik). Um auch die möglichen technischen Komplikationen zu untersuchen, fanden Strukturanalysen an der Verblendkeramik implantatgetragener Restaurationen statt (Kooperation mit PD Dr. H. Fischer, RWTH Aachen). Aktuelle Untersuchungen betreffen die Verbesserung der Passgenauigkeit zahnärztlicher Arbeiten durch die Technik des intraoralen Verklebens von Brückengerüsten an vorgefertigte Implantatkomponenten sowie durch die CAD/CAM-Fertigung von Suprastrukturen. Die im klinischen Alltag auftretende statische Implantatbelastung und die daraus resultierenden Anpassungsvorgänge im Knochen wurden in einer Pilotstudie evaluiert. Die Infrastruktur der Arbeitsgruppe wurde durch eine moderne Universalprüfmaschine und eine spezielle Software, die es ermöglicht Datensätze z.B. aus CAD-Programmen direkt zur Generierung exakter FE-Modelle zu verwenden, erweitert. Die künftig verwendeten geometrisch verfeinerten Finite Element Modelle sollen durch entsprechende Programmierung mit empirisch gewonnenen Daten zum werkstoffmechanischen Verhalten trabekulären und kortikalen Knochens auch in ihrer Reaktionsweise verbessert werden. Leiter der Arbeitsgruppen: Prof. Dr. M. Wichmann, PD Dr. Dr. S. Heckmann, Dr. M. Karl

1. Biomechanical aspects of prosthetic superstructures supported by dental implants

Biomechanical considerations play a major role in the longevity of dental implants. The question whether passively fitting superstructures are a prerequisite for long lasting osseointegration cannot be answered currently. The strain development at the implant bone interface caused by superstructure fixation has been quantified in preliminary investigations. On the basis of the values obtained, finite element analyses were conducted in order to gain insight into the biologic consequences of the given stresses. Furthermore, the occurrence of technical complications like fractures of the veneer ceramic were investigated applying microstructure analysis. Ongoing research is conducted to improve the accuracy of dental restorations applying the technique of intraoral bonding of restoration frames onto prefabricated components as well as the use of CAD/CAM technology for superstructure fabrication. A pilot study will evaluate bone adaptation occurring as a consequence of clinically relevant static implant loading. The equipment of the research group has been modernized substantially by a universal testing machine and special software which allows generating realistic finite element models on the basis of existing CAD data. In order to improve the behavior of the geometrically refined models, mechanical data of cortical and trabecular bone will be gained empirically and the models will be programmed accordingly. Principal Investigators: Prof. Dr. M. Wichmann, PD Dr. Dr. S. Heckmann, Dr. M. Karl

Internationale Kooperationen / International collaborations

HP Weber, University of Harvard, Boston, USA

TD Taylor, University of Connecticut, CT, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Heckmann SM, Karl M, Wichmann MG, Winter W, Graef F, Taylor TD (2004) Cement fixation and screw retention: parameters of passive fit. An in vitro study of three-unit implant-supported fixed partial dentures. Clin Oral Implants Res 15: 466-473

Karl M, Winter W, Taylor, TD, Heckmann, SM (2004) In vitro study on passive fit in implant supported five-unit FPDs. Int J Oral Maxillofac Implants19: 30-37

Winter W, Heckmann SM, Weber HP (2004) A time-dependent healing function for immediate loaded implants. J Biomech 37: 1861-1867

Karl M, Rösch S, Graef F, Taylor TD, Heckmann SM (2005) Static implant loading caused by as cast metal and ceramic-veneered superstructures. J Prosthet Dent 93: 324-330

Karl M, Rösch S, Graef F, Taylor TD, Heckmann SM (2005) Strain situation after fixation of three-unit ceramic veneered implant superstructures. Implant Dent 14: 157-165

Heckmann SM, Karl M, Wichmann MG, Winter W, Graef F, Taylor TD (2006) Loading of bone surrounding implants through three-unit fixed partial denture fixation: a finite-element analysis based on in vitro and in vivo strain measurements. Clin Oral Implants Res 17: 345-350

Karl M, Taylor TD, Wichmann MG, Heckmann SM (2006) In vivo stress behavior in cemented and screw-retained five-unit implant FPDs. J Prosthodont 15: 20-24

Karl M, Winter W, Taylor TD, Heckmann SM (2006) Fixation of five-unit implant-supported fixed partial dentures and resulting bone loading: A finite element assessment based on in vivo strain measurements. Int J Oral Maxillofac Implants 21: 756-762

2. Histologie und orale Biologie

Die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und die Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik sind mit gemeinsamen Forschungsprojekten im Bereich der Forschungschwerpunkte Biomedizinische Techniken und Infektions- und Entzündungsforschung der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg vertreten. Ein Ausbau bestehender und die Etablierung neuer Forschungsfelder in diesen Bereichen war aufgrund der Ausschöpfung räumlicher Ressourcen und der apparativen Ausstattung des S1-Genlabor der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie nicht mehr möglich. Aus diesem Grunde wurde das interdisziplinäre Histologielabor beider Abteilungen aus Mitteln der Zahnklinik 2 – Zahnärztliche Prothetik finanziert und Ende 2006 in Betrieb genommen. Gegenwärtig werden zahlreiche Großprojekte in Kooperation mit öffentlichen und privaten Fördermitteln initiiert. Dabei stehen insbesondere die Hart- und Weichgewebehistologie in Verbindung mit dentalen Implantaten und prothetischen Suprakonstruktionen sowie die

Untersuchung neuer Materialien im Vordergrund. 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. Ein Zusammenhang zahlreicher Krankheitsbilder mit zahnärztlichen Maßnahmen kann derzeit bestenfalls vermutet werden. Eine aktuelle Studie beschäftigt sich mit den Ursachen des Krankheitsbildes der Dysgeusie. Untersuchungsparameter wie gustatorische und olfaktorische Sensitivität, Beck´s Depression Index, Blutanalyse etc. werden erhoben und mit den entsprechenden Werten von Kontrollpersonen verglichen, um auf die Ursachen der Entstehung der Dysgeusie Rückschlüsse zu erhalten. Im Zusammenhang mit oralbiologischen Fragestellungen ist die Freisetzung von Metallionen aus zahnärztlichen Werkstoffen als Ursache biologischer Nebenwirkungen von Interesse. Leiter der Arbeitsgruppe: Priv.-Doz. Dr. S. Holst, Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Heckmann, Dr. J. Hamel, Dr. J. Schmitt

2. Histology and oral biology

The department of Oral and Maxillofacial Surgery and the Dental Clinic 2 - Department of Prosthodontics have been conducting combined research projects in biomedical techniques as well as infection and inflammation research. Expansion of operations was limited due to spacial resources and hardware equipment. To bypass these limitations the interdisciplinary histology laboratory was started up at the end 2006 funded by the Dental Clinic 2- Department of Prosthodontics. Currently, several major projects are initiated with public and private funds. The main research area focusus on the histologic evaluation of hard- and soft tissue reaction to dental implants and prosthetic superstructure components, and new materials. 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. Another question is the release of ions from cast metal restorations in the oral cavity and possible systemic adverse effects. Principal investigators: Priv.-Doz. Dr. S. Holst, Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Heckmann, Dr. J. Hamel, Dr. J. Schmitt

Internationale Kooperationen / International collaborations

P. Hujoel, University of Washington, Seattle, USA

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Heckmann SM, Heckmann JG, Linke JJ, Hohenberger W, Mombelli A (2004) Implant therapy following liver transplantation: clinical and microbiological results after 10 years. J Periodontol 75: 909-913

Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann MG, Heckmann JG, Hummel T (2005) Zinc Gluconate in the treatment of dysgeusia - an RCT. J Dent Res 84: 35–38

Heckmann SM, Heckmann JG, Ungethüm A, Hujoel P, Hummel T (2005) Gabapentin has little or no effect in the treatment of Burning Mouth Syndrome: Results of an open label pilot study. European J Neurology 12: 1-2

Heckmann SM, Linke JJ, Graef F, Foitzik Ch, Wichmann MG, Weber HP (2006) Stress and inflammation as a detrimental combination for peri-implant bone loss. J Dent Res 85: 711-716

Schultze-Mosgau S, Blatz MB, Wehrhan F, Schlegel KA, Thorwart M, Holst S (2006) Principles and mechanisms of peri-implant soft tissue healing. Quintessence Int 36: 759-769

Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Wichmann M, Schlegel KA, Holst S, Thorwarth M (2006) Expression of interleukin 1-beta, transforming growth factor beta-1, and vascular endothelial growth factor in soft tissue over the implant before uncovering. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 101: 565-71

3. Evaluation optischer 3D-Messtechniken in der Zahnmedizin

Ziel der Forschungsgruppe ist es, ein berührungslos arbeitendes optisches 3D-Verformungs-Messsystem für die klinische In vivo Anwendung zu etablieren. Das System wird erstmalig quantitative Messungen biomechanischer Einflüsse in der Mundhöhle in Echtzeit ermöglichen. Aufgrund des Fehlens geeigneter messtechnischer Verfahren war es bislang nur sehr begrenzt und in Einzelfällen mit sehr komplexen Versuchsaufbauten möglich, biomechanische Einflüsse in der Mundhöhle darzustellen und quantitativ zu bestimmen. Eine Vielzahl von Theorien zu verschiedensten Fragestellungen konnten bislang wissenschaftlich weder eindeutig bestätigt, noch widerlegt werden. Das in der Abteilung für Zahnärztliche Prothetik vorhandene 3-D Messsystem wird gegenwärtig für berührungslose und zerstörungsfreie Messungen und Darstellungen linearer Deformationsänderungen von Materialien und prothetischen Komponenten verwendet. Ein bedeutender Vorteil der Messtechnik gegenüber anderen Methoden ist die Tatsache, dass Bewegungen des zu untersuchenden Objektes keinen nachteiligen Einfluss auf die Ergebnisse haben. In laufenden und bereits abgeschlossenen In vitro Untersuchungen konnten relevante Parameter für zukünftige In vivo Untersuchungen bestimmt werden (Bestimmung geeigneter Messvolumen, Evaluation optimaler Messoberflächen, Möglichkeiten und Grenzen der Darstellung). Leiter der Arbeitsgruppen: Priv.-Doz. Dr. S. Holst, ZA M. Göllner

3. Evaluation of full-field three-dimensional optical inspection systems in dentistry

The aim of the research project is to establish and evaluate full-field three-dimensional (3D) optical inspection systems for clinical application in biomechanic research. The system will allow real time quantitative depiction of biomechanical influences in the oral cavity. 3D image correlation provides strain measurements in all dimensions, which are critical for accurate strain and loading response measurements in objects. The results of these optical measurements are compatible with finite element analysis software, and facilitate verification and iteration of models that solely cannot be used to draw general conclusions regarding specific questions related to biomecha-

nics. The system available in the Dental Clinic 2 uses photogrammetric principles. The 3D coordinates of the entire surface of the specimen are precisely calculated, yielding the 3D displacements of the object. The motion of the rigid body has no effect on the measurements and can also be calculated from the original pixel registration. Relevant parameters for future in vivo applications were identified in current and completed studies (measurement volumes, ideal surfaces, display potentials and limitations). Principal investigators: Priv.-Doz. Dr. S. Holst, ZA M. Göllner

Internationale Kooperationen / International collaborations

M Blatz, University of Pennsylvania, Pennsylvania, USA

4. Instrumentelle und klinische Funktionsanalyse im stomatognathen System

Der Forschungsbereich befasst sich in erster Linie mit der Untersuchung von Kaukräften. Dabei steht der Aufbau eines Meßsystems zur gleichzeitigen Messung von Muskelaktivitäten, Kaukräften und Unterkieferbewegungen zur Durchführung des von der Wilhelm-Sander-Stiftung geförderten Projektes (vgl. Bericht 2001-2003) im Vordergrund. Im Rahmen dieses Projektes wurden die genannten Größen an Implantatpatienten gemessen. Untersucht wird die Relation zwischen EMG und Kau- bzw. Bisskraft in Abhängigkeit von der motorischen Aktion (Kauen, isometrisches Beißen) und Parametern wie z. B. der Bisssperrung. Darüber hinaus wird der Einfluss von Rezeptoren (parodontal / Intradental) und Muskelspindeln auf die neurosensorische Steuerung der Kaumuskeln bei dynamischen und isometrischen Kontraktionen evaluiert. In weiteren Untersuchungen zur Aussagekraft von elektromyographischen Auswertemethoden werden die echte Zeitintegration und die RMS-Integration von Elektromyogrammen verglichen. 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. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt beginnt eine Untersuchung zur Kraftverteilung bei verblockten und unverblockten Implantatsuprastrukturen in vivo. Leitung der Arbeitsgruppe: Priv.-Doz. Dr. P. Pröschel, Priv.-Doz. Dr. Th. Morneburg

4. Instrumental and clinical registration modes in the stomatognatic system

The field of research focuses on chewing forces and the stomatognatic system. The development of a measuring system for simultaneous recording of muscle activities, chewing forces and jaw movements, supported by Wilhelm-Sander-Foundation (see report 2001-2003) is in the foreground. In the course of this project, the mentioned parameters are recorded from implant patients. The investigation is still running. It is studied how the relation between muscle activity and chewing – or biting force depends on motor tasks (like chewing or isometric biting) or on parameters like the vertical jaw gape. At the same time the influence of receptors (periodontal or intradental) and muscle spindles on the neuromuscular control of elevator muscles in dynamic and isometric contractions is investigated. For a better interpretation of results the significance of electromyographic evaluation methods is investigated. In this study, the time-integrated EMG is compared to the rout-mean-square (rms) EMG. Another study compares chewing-forces and muscle activity on implant retained FPDs. Lengths of the muscles, chewing and contraction speed, and mode of data analysis (RMS / EMG) increase activity. Another research project investigates the clinical benefit of individual registration of articulation parameters compared to mean value adjustment. Currently, an investigation on the force distribution of splinted and unsplinted restorations supported by implants in vivo is started. Principal investigators: Priv.-Doz. Dr. P. Pröschel, Priv.-Doz. Dr. Th Morneburg

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Proeschel PA (2006) Chewing patterns in subjects with normal occlusion and with malocclusions. Seminars in Orthodontics 12: 138-149

5. Zahnfarbene Restaurationen. Klinische und werkstoffkundliche Untersuchungen zu vollkeramischen Systemen und CAD/CAM-Techniken

Der Einsatz vollkeramischer Werkstoffe in der Mundhöhle gewinnt 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 befasst sich mit Fragen der Herstellung und der klinischen Bewährung unterschiedlicher vollkeramischer Systeme. 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. Leiter der Arbeitsgruppe: Dr. J. Schmitt

5. 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. A main focus is the clinical evaluation of the CAD/CAM system CEREC®. The preservation of sound tooth structures and biocompatibility is primary aim. Principal Investigator: Dr. J Schmitt

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Reich S, Troeltzsch M, Denekas T, Wichmann M (2004) Generation of functional Cerec 3D occlusal surfaces: a comparison of two production methods relevant in practice. Int J Comput Dent 7: 229-238

Reich S, Wichmann M (2004) Differences between the Cerec-3D software versions 1000 and 1500. Int J Comput Dent 7: 47-60

Reich S. Wichmann M, Rinne H, Shortall A (2004) Clinical performance of large all ceramic CAD/CAM generated restorations after 36 month–a pilot study. J Am Dent Assoc 135: 605-612

Reich SM, Peltz ID, Wichmann M, Estafan DJ (2005) A comparative study of two CEREC software systems in evaluating manufacturing time and accuracy of restorations. Gen Dent 53: 195-198

Reich SM, Wichmann M, Frankenberger R, Zajc D (2005) Effect of surface treatment on the shear bond strength of three resin cements to a machinable feldspatic ceramic. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 74: 740-746

Reich S, Wichmann M, Nkenke E, Proeschel P (2005) Clinical fit of all-ceramic three-unit fixed partial dentures, generated with three different CAD/CAM systems. Eur J Oral Sci 113: 174-179

6. Psychogene Einflüsse bei zahnmedizinischen Fragestellungen und alternative Therapieverfahren

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. Der Forschungsbereich unterteilt sich in zwei Projektschwerpunkte. Ein Schwerpunkt stellt die Evaluation psychogener Faktoren in der Befundung, Diagnose und Therapie von zahnmedizinischen Krankheitsbildern mit einem psychogenen Hintergrund dar. Dazu zählen Untersuchungen zum Einfluss der eigenen Körperbewertung auf zahnmedizinische Fragestellungen, z.B. bei der Farbbestimmung von Zahnersatz, die Evaluation ursächlicher Zusammenhänge des auftretenden Würgereizes bei zahnmedizinischen Behandlungen, therapeutische Interventionen mittels Akupunktur und medizinischer Hypnosetechniken bei Schmerzgeschehen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich und der Einfluss von extremen Stressoren auf das Angstverhalten, depressive Verhalten, das eigene Körperbild und soziologische Faktoren bei zahnmedizinische Patienten. Leiter der Arbeitsgruppe: Priv.-Doz. Dr. S. Eitner

6. Assessment of psychogenic influence on dental health and alternative treatment methods

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. The area of research is divided in two main focal points. One evaluates psychogenic influence one treatment planning and outcome of dental disease patterns with a psychogenic background. Amongst other factors are a subjects appraisal of his own body, or the aetiologic correlation of gag reflexes during dental treatment. Another focal point regards the therapeutic intervention via acupuncture and hypnosis in dental treatment and the influence of external stress factors on the anxiety and depressive behaviour, as well as sociological factors of dental patients. Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. S. Eitner

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Eitner S, Wichmann M, Holst S (2005) A long-term therapeutic treatment for patients with a severe gag reflex. Int J Clin Exp Hypn 53: 74-86

Eitner S, Wichmann M, Holst S (2005) Hypnopuncture - A dental emergency treatment concept for patients with distinctive gag reflex. Int J Clin Exp Hypn 53: 60-73

Eitner S, Wichmann M, Heckmann J, Holst S (2006) Pilot study on the evaluation of psychogenic dental prosthesis incompatibility using the SCL-90-R scale and the CES-D scale. Int J Prosthodont 19: 482-489

Eitner S, Wichmann M, Paulsen A, Holst S (2006) Dental anxiety – an epidemiological study on its clinical correlation and effects on oral health. J Oral Rehabil 33: 588-593

Eitner S, Wichmann M, Schlegel KA, Holst S. (2006) Rapid induction of hypnosis by „finger-elongation": A brief communication. Int J Clin Exp Hyp 54: 245-262

Eitner S, Wichmann M, Schultze-Mosgau S, Schlegel A, Leher A, Heckmann J, Heckmann S, Holst S (2006) Neurophysiologic and long-term effects of clinical hypnosis in oral and maxillofacial treatment – A comparative interdisciplinary clinical study. Int J Clin Exp Hypn 54: 457-479

Publikationen ohne Bindung an aufgeführte Forschungsbereiche / Selected Publications

Heckmann SM, Schrott A, Graef F, Wichmann MG, Weber HP (2004) Mandibular two-implant telescopic overdentures. Clin Oral Implants Res 15: 560-569

Holst S, Blatz MB, Wichmann M, Eitner S (2004) Clinical application of surgical fixation screws in implant prosthodontics—Part I: positioning of radiographic and surgical templates. J Prosthet Dent,92: 395-398

Holst S, Blatz MB, Wichmann M, Eitner S (2004) Clinical application of surgical fixation screws in implant prosthodontics-Part II: Indexing implant position. J Prosthet Dent,92: 496-499

Nkenke E, Amann K, Reich S, Neukam FW, Frankenberger RJ (2004) Submental cutaneous sinus tract as a result of progressive peri-implantitis: a case report. Periodontol 75: 1417-1423

Reich SM, Petschelt A, Wichmann M, Frankenberger RJ (2004) Mechanical properties and three-body wear of veneering composites and their matrices. Biomed Mater Res A 69: 65-69

Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Eitner S, Wiltfang J, Rupprecht S (2004) Clinical trial of modified ankylos implants for extraoral use in cranio- and maxillofacial surgery. Int J Oral Maxillofac Implants 19: 716-720

Blatz MB, Sadan A, Burgess JO, Mercante D, Hoist S (2005) Selected characteristics of a new polyvinyl siloxane impression material—a randomized clinical trial. Quintessence Int 36: 97-104

Frankenberger R, Pashley DH, Reich SM, Lohbauer U, Petschelt A, Tay FR (2005) Characterisation of resin-dentine interfaces by compressive cyclic loading. Biomaterials 26: 2043-2052

Herrguth M, Wichmann M, Reich S (2005) The aesthetics of all-ceramic veneered and monolithic CAD/CAM crowns. J Oral Rehabil 32: 747-752

Holst S, Blatz MB, Bergler M, Wichmann M, Eitner S (2005) Implant-supported prosthetic treatment in cases with hard- and soft-tissue defects. Quintessence Int 36: 671-678

Holst S, Blatz MB, Hegenbarth E, Wichmann M, Eitner S (2005) Prosthodontic considerations for predictable single-implant esthetics in the anterior maxilla. J Oral Maxillofac Surg, 63: 89-96

Naumann M, Sterzenbach G, Pröschel PJ (2005) Evaluation of load testing of postendodontic restorations in vitro: linear compressive loading, gradual cycling loading and chewing simulation. Biomed Mater Res B Appl Biomater 74: 829-834

Reich S, Wichmann M, Bürgel P (2005) The self-adjusting crown (SAC). Int J Comput Dent 8: 47-58

Blatz MB, Ripps A, Sadan A, Holst S (2006) Adhesive cementation of chairside CAD/CAM inlays and onlays. Dent Today 25: 60,62-65

Eitner S, Schultze-Mosgau S, Heckmann J, Wichmann M, Holst S (2006) Changes in neurophysiologic parameters in a patient with dental anxiety by hypnosis during surgical treatment. J Oral Rehabil 33: 496-500

Holst S, Blatz MB, Eitner S, Wichmann M (2006) In vitro wear of different material combinations of intracoronal precision attachments. Int J Prosthodont 19: 330-332

Holst S, Blatz MB, Bergler M, Wichmann M (2006) Application of interim fixed reference points to maintain the occlusal vertical dimension: a technique for immediate loading protocols in the edentulous mandible. J Prosthet Dent 96: 134-138

Wurbs M, Simon JF, Troeltzsch M, Denekas T, Wichmann M, Reich S (2006) Dentist-time expenditure for two different adhesive all-ceramic systems. J Dent 34: 450-453

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 65.292 € 2005: 33.392 € 2006: 128.433 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2006: 1.655 €

Habilitationsverfahren / Lecturat qualification

Eitner, Stephan Dr. med. dent.: Der Einfluss psychischer Faktoren auf den Befund, die Diagnostik und Therapie im zahnmedizinischen Bereich unter besonderer Berücksichtigung komplementärer medizinischer Verfahren wie z.B. Hypnose und Akupunktur (2006)

Holst, Stefan Dr. med. dent.: Biologische und materialkundliche Aspekte prothetischer Restaurationen auf dentalen Implantaten unter besonderer Berücksichtigung neuer Messtechniken (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Heußinger, Stephan: Elektromyographische und myodynamische Langzeitergebnisse implantatgestützter Versorgungen bei Freiendsituationen und unbezahnten Patienten (2005)

List, Carolin: Orale Stereognose bei sogenannter psychogener Zahnersatzunverträglichkeit (2005)

Linke, Jens Julian: Zusammenhang von Stress- und mikrobiologischen Parametern bei der Entstehung des peri-implantären Knochenabbaues. Eine methodische Studie mit einzelstehenden und verblockten Implantaten (2005)

Paulsen, Andreas: Angst vor dem Zahnarzt und das Erleben der zahnärztlichen Behandlungssituation in Relation zur Mundgesundheit – Eine epidemiologische Studie an Soldaten der Bundeswehr (2005)

Seiwert, Barbara: Die Angst beim Zahnarzt –klinische Studie zum Einsatz audio-visueller Distraktion am Beispiel des Patientenberuhigungssystems „Eye-Trek" (2005)

Stingl, Kathrin: Der Einfluss soziologischer und psychischer Parameter sowie belastender Lebensereignisse auf chronische Schmerzzustände in der Zahnmedizin (2005)

Ungethüm, Anke: Wirksamkeit von Gabapentin bei Patienten mit Burning Mouth Syndrom – eine Pilotstudie (2005)

Vasilache, Iliana: Evaluation psychogener Faktoren bei der Bestimmung der Zahnfarbe in prothetischen Behandlungskonzepten (2005)

Lerch Steffi: Qualität und Verfahrenszeiten der CAD/CAM Generierung funktioneller Kauflächen anhand klinisch relevanter Modellsituation – ein in-vitro Vergleich verschiedener Softwareversionen (2006)

Ziegler Kerstin: In-vitro Vergleich zweier Softwareversionen zur CAD/CAM Generierung funktioneller Kauflächen unter standardisierten Bedingungen mit verschiedenen Registriermaterialien (2006)

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

Prof. Dr. M. Wichmann
Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde, 2004
Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Implantologie e.V., seit 2004

Priv.-Doz. Dr. S. Eitner
Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Hypnose, seit 2003

Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

Department of Orthodontics and Orofacial Orthopedics

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. med. dent. Ursula Hirschfelder
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33643
Fax: ++49 (0)9131 / 85-32055
E-Mail: ursula.hirschfelder@uk-erlangen.de

Dr. med. dent. Klaus Hertrich
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36779
Fax: ++49 (0)9131 / 85-32055
E-Mail: klaus.hertrich@uk-erlangen.de

Glückstrasse 11, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-33643
Fax: ++49 (0)9131 / 85-32055

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
Hirschfelder, Ursula *Vorstand der Klinik / Head of the Clinic*	Prof. Dr. med. dent.	ursula.hirschfelder@uk-erlangen.de	-33643
Hertrich, Klaus	Dr. med. dent.	klaus.hertrich@uk-erlangen.de	-36779

Forschungsschwerpunkte

- Dreidimensionale morphologische Analyse komplexer kraniofazialer Fehlbildungen unter Einsatz moderner bildgebender Untersuchungsverfahren (Computertomografie, lichtoptische Verfahren, Sonografie)
- 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 Mulibracket-Systemen und Keramikbrackets, Korrosionsuntersuchungen, elektronenmikroskopische Untersuchungen
- Elektronenmikroskopische Beurteilung der Oberflächenmorphologie von Zähnen nach Bracketentfernung
- Prospektive und retrospektive qualitätsorientierte Evaluation kieferorthopädischer Therapiekonzepte: Ergebnisevaluation des eingeführte Qualitätsmanagements
- 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 dependent anatomically changes
- Scientific studies on correlation between form an 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 viations or myopathy and deformities of the facial skeleton

1. Dreidimensionale morphometrische Beurteilung komplexer kraniofazialer Fehlbildungen (Computertomografie, Sonografie, lichtoptische Untersuchungsverfahren)

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Schwerpunkte werden kraniofaziale Fehlbildungen (Syndrome mit Beteiligung kraniofazialer Strukturen, kranofaziale 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 Strukrubeschaffenheit. 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 morpho-funktioneller Zusammenhänge gelegt. Verschiedene Themen dieses schwerpunktmäßigen Forschungsbereichs werden derzeit im Rahmen verschiedener Promotionsverfahren erarbeitet. Im Rahmen dieses Themenkomplexes werden verschiedene Möglichkeiten der Datenanalyse geprüft.

1. 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 types with application of modern imaging procedures in craniofacial 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 in actual thesis works using the Voxim® software program.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hirschfelder U, Piechot E, Schulte M, Leher A (2004) Abnormalities of the TMJ and the musculature in the oculo-auriculo-vertebral sprectrum (OAV) – a CT study. J Orofac Orthop 65: 204-216

2. Dreidimensionale lichtoptische Vermessung von Kiefermodellen im Wachstumsverlauf mittels des Streifenprojektionsmesssystems

Mit Hilfe lichtoptischer Methoden werden zunächst die Oberflächen von Kiefermodellen 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 volumetrisch vermessen. Mit Hilfe dieser Methodik werden wachstums- und therapiebedingte Veränderungen dreidimensional mit hoher Präzision ermittelt (Auflösung: 175Ìm, Messfehler: 30Ìm). 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.

2. 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 three-dimensionally by means of high accuracy (resolution: 175 Ìm, measurement error: 30 Ìm). It is also the aim of this scientific project to develop and to establish realistic computer-aided 3D method for evaluating diagnostic orthodontic casts.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Hirschfelder U (2005) Three-Dimensional CT-Based Evaluation of Facial and craniofacial malformations. World Journal of Orthodontics Vol. 6: 210

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 Felsenbeins 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 lichtoptischem 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 morphologisch untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Beschreibung der Kronenmorphologie spaltnaher mittlerer Schneidezähne nach Abtastung der vestibulären und palatinalen Oberfläche mittels Laserscan.

3. 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 paedaudiology. 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

Paal S, Reulbach U, Strobel-Schwarthoff K, Nkenke E, Schuster M (2005) Evaluation of Speech Disorders in Children with Cleft Lip and Palate. J Orofac Orthop 66: 270-278

4. Evaluierung morpho-funktioneller Zusammenhänge

Im Rahmen eines laufenden Projektes (Promotionsarbeit) werden derzeit funktionelle Abläufe im Kiefer-Gesichtsbereich unter Anwendung der Sonografie, der Elektromyografie und von Bisskraftmessungen in Relation zum skelettalen Aufbau des Gesichtsschädels beurteilt.

4. Evalutation 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

Im Jahr 2004 wurde das wissenschaftliche Projekt mit dem die Haftfestigkeit verschiedener Adhäsivmaterialien, sowie die Haftfestigkeit von verschiedenen Metall- und Keramikbrackets getestet wurde fortgesetzt. Dieses Projekt wurde durch die Industrie gefördert. In diesem Rahmen wurde auch die Mikrostruktur von Zähnen nach Entfernung von Metall- und Keramikbrackets mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie untersucht. Im Jahre 2006 kam eine weitere Studie hinzu. Es wurde die Effizienz von GC Tooth Mousse zur Reduzierung und Vermeidung von „White Spots" während der kieferorthopädischen Behandlung untersucht.

5. Material-scientific Investigations

In the year 2004 the present scientific project was dealing with the adhesive bond strength of different adhesive materials were tested, as well as the adhesive bond strength using different ceramic brackets. This project was promoted by the industry. Within this framework also the tooth surface was examined by using scanning electron microscopy. In the year 2006 began a second present scientific project. Examination of the efficiency of GC Tooth Mousse to reduction and to avoid to 'White Spots' during the orthodontics treatment.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Holzmeier M, Ernst C P, Willershausen B, Hirschfelder U (2006) In-vitro shear bond strength of self-etching versus traditional adhesives for orthodontic luting. J Orofac Orthop 67: 244-259

6. Qualitätsorientierte Evaluation kieferorthopädischer Therapiekonzepte

Im Rahmen des im Jahre 2000 eingeführten Qualitätsmanagements werden Studien zur Evaluierung des kieferorthopädischen Behandlungserfolges unter Anwendung international gültiger Idizies durchgeführt.

6. Quality based evaluation of orthodontic treatment therapy concepts

In the context of introduces quality management system several studies are executed on the evaluation of orthodontic handling success with application internationally of valid indices.

7. Distraktionsosteogenese

Im Rahmen eines laufenden Forschungsprojektes werden Langzeitstudien zur Gesichtsschädelentwicklung nach Mittelgesicht- und Unterkieferdistraktionen anhand von Fernröntgenseitenbildern vorgenommen.

7. 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

Holler B E, Eckardt R, Neukam F W, Hirschfelder U (2005) Zur Prognose des Profilverlaufes bei interdisziplinären Therapieplanungen mit der Finite-Elemente-Methode. Mund Kiefer GesichtsChir 9: 116-120

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 7.345 € 2005: 6.478 € 2006: 4.107 €

Andere Drittmittel / Other extramural funding

2004: 29.599 € 2005: 11.475 € 2006: 52.808 €

Facharztausbildungen / Board qualification

Dr. Czerner, Angela (2004)

Dr. Götzke, Niels (2004)

Dr. Holler, Bernhard (2004)

Dr. Laubinger, Harald (2004)

Dr. Schellmoser, Miriam (2004)

Dr. Wille, Heike (2004)

Dr. Eckardt, Ralf (2005)

Dr. Kern, Anne (2005)

Dr. Weinzierl, Christian (2005)

ZA Boldt, Florian (2006)

Dr. Greiner, Michael (2006)

Dr. Holst, Alexandra (2006)

Dissertationen / Doctorate theses

Lorenz, Kathrin, Dr. med: Zur Entwicklung der skelettalen Angle-Klasse III – vergleichende, historsch prospektive kephalometrische Langzeituntersuchung operierter und nicht operierter Patienten. (2004)

Ruhmann, Christina Dr. med: Untersuchung zur Bewertung der Haftfestigkeit und der Oberflächenmorphologie des Schmelzes nach dem Abzug von Metall- und Keramikbrackets – Eine experimentelle Studie unter Anwendung des Rasterelektronenmikroskopes (2004)

Christiani, Alice Dr. med: Die Entwicklung des Oberkiefers von Säuglingen mit unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (2005)

Friedrich, Armin Dr. med: Vergleichende Untersuchung zu dentalem, skelettalen und chronischen Alter bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (2005)

Kramer, Eva Maria Dr. med: Qualitätsbewertung kieferorthopädischer Behandlungsmaßnahmen des Abschlussjahres 2000 mittels PAR-Index (2005)

Piechot, Eileen Dr. med: Kondyläre und faziale Fehlentwicklungen bei Anomalien des oculo-auriculo-vertebralen Spektrums (2005)

Türk, Kerstin Dr. med: Untersuchung zur Höhe der Bisskraft bei Erwachsenen in Relation zum Aufbau des Gesichtsschädels (2005)

Stec, Magda Dr. med: Beurteilung der Mundgesundheit und der parodontalen Verhältnisse bei Jugendlichen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – Ein Vergleich des Erlanger Patientenkollektivs mit polnischen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spaltenpatienten (2006)

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

Prof. Dr. U. Hirschfelder
European Orthodontic Society (EOS)
World Federation of Orthodontic
American Orthodontic Society
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

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

79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie im Messezentrum Nürnberg vom 5. bis 10.9.2006

Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

23.-24.04.04 „Röntgen" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

02.-03.07.04 „Kariesprophylaxe – Funktionskieferorthopädie – Vorstellung Fallplanungen" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

08.-09.10.04 „Indikationsbezogene Behandlungsplanung" Curriculare Weiterbildung Kurs 1

29.-30.10.04 „"MBT – dentale VTO – Zahnverlagerungen – kieferorthopädische Grenzfälle" – Vortragender Dr. Lars Christensen

04.-06.11.04 „Was Sie schon immer über Extraktionen wissen wollten" – Vortragender Prof. Dr. A. Hasund

11.-12.02.05 „Extraktionstherapie – Ricketts FRS Analyse und VTO – Psychosomatisches Grundwissen" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

08.-09.04.05 „Grundlagen der Funktionsdiagnostik" – Curriculuare Weiterbildung Kurs 2

22.-23.04.05 „Psychologie und Psychosomatik in der Kieferorthopädie – kieferorthopädische Planerstellung" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

24./25.06.05 „Systematik der Befunddokumentation – Kariesprophylaxe – kieferorthopädische Diagnose" – Curriculare Weiterbildung Kurs 2

22.-23.07.05 „Gnathologie – Pädiatrie – Orthopädie – LKG-Fallplanung" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

07.-08.10.05 „Grundlagen der funktionellen Therapie und des Einschleifens mit praktischen Übungen – Therapieplanung und –vorstellung" – Curriculare Weiterbildung Kurs 2

10.-12.11.05 „Finishing & Retention" – Vortragender Prof. Dr. A. Hasund

25.-26.11.05 „Einstufung kieferorthopädischer Behandlungen u. Qualitätskriterien – Parodontologische Fragestellungen – Fallbild des Deckbisses" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

14.01.06 „Grundlagen kieferorthopädischer Materialtechnik – Eigenschaften, Auswahl, klinische Anwendung" – Vortragender Prof. Dr. rer. nat. Ch. Bourauel

27.-28.01.06 „Vorstellung u. Planung eines OP-Falles – Klasse II Anomalien – braucht man QM?" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

03.-04.02.06 „Extraktionstherapie – Referate aus der Literatur – Ricketts FRS-Theorie, -Analyse,-Überlagerungen und VTO – 6-er Extraktionen" – Curriculare Weiterbildung Kurs 2

07.-08.04.06 „Psychologie und Psychosomatik in der Zahnheilkunde – Kieferorthopädische Planerstellung und –Vorstellung" – Curriculare Weiterbildung Kurs 2

21.-22.04.06 „Grundlagen der Röntgenologie und der Funktionsdiagnostik" – Curriculare Weiterbildung Kurs 3

23.-24.06.06 „Gnathologischer Positioner – Parodontologische Fragestellungen – Planung eines komplexen LKG-Falles, einschl. fortlaufender Diagnostik" – Curriculare Weiterbildung Kurs 2

14.-15.07.06 „Gnathologischer Positioner – Kariesprophylaxe – Kieferorthopädische Diagnose" – Curriculare Weiterbildung Kurs 3

06.-07.10.06 „Qualitätskriterien – PAR-Index – QM am Beispiel einer Praxisplanung – Fallbild des Deckbisses – Fallplanung" Curriculare Weiterbildung Kurs 2

31.10.-04.11.06 „Indikation, Möglichkeiten und Grenzen der Molarendistalisation im Ober- und Unterkiefer mit complianceunabhängigen Apparaturen unter besonderer Berücksichtigung parodontologischer Aspekte – Diagnose u. Therapie dentoalveolärer Verletzungen – autogene Zahntransplantationen – Osteodistraktion und Indikation – Distraktion aus kieferorthopädischer Sicht – patientenbezogener Praxisablauf – 3D-Analyse und Präsentation" – Curriculare Weiterbildung Kurs 1

16.-18.11.06 „Tiefer Biss und tiefe Konfiguration" – Vortragender Prof. Dr. A. Hasund

24.-25.11.06 „Grundlagen der funktionellen Therapie und des Einschleifens mit prakt. Übungen – Therapieplanung und –Vorstellung" – Curriculare Weiterbildung Kurs 3

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

Interdisciplinary Center for Clinical Research

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. Drs. h. c. Joachim R. Kalden (emerit.)
c/o Geschäftsstelle des IZKF
Maximiliansplatz 2, 91054 Erlangen

Stellvertretender Sprecher / Deputy Speaker
Prof. Dr. med. André Reis
Direktor des Instituts für Humangenetik
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen

Leitung der Geschäftsstelle / 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
4. Förderperiode: 01.10.2004 – 30.09.2007
Anzahl der beteiligten Wissenschaftler: etwa 100

Mit der neuen Förderperiode des IZKF Erlangen ab dem 01.10.2004 wurde das IZKF planmäßig in die vollständige Landesfinanzierung übernommen. Aufgrund einer Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats des IZKF ist es dabei zum einen gelungen, die Finanzausstattung des IZKF weitgehend auf dem bisherigen Niveau zu halten, zum anderen konnte erstmalig ein Finanzierungsbeitrag der Universität zum Haushalt des IZKF vereinbart werden. Mit Blick auf die zentrale Rolle des IZKF in der Medizinischen Fakultät und die starke Beteiligung klinisch theoretischer Institute am Zentrum, ist es bedauerlich, dass die zugesagte Finanzierung der Universität bislang nicht in voller Höhe geleistet wurde. Seit seiner Gründung im Jahr 1996 steht das IZKF unter dem Thema Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie. Die Forschungsschwerpunkte des Zentrums wurden dabei flexibel fortentwickelt. Mit Beginn der Förderperiode 2004 – 2007 wurden die bisherigen Schwerpunkte ‚Mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen' sowie ‚Akute und chronische Entzündungsprozesse' des Gefäßsystems im neuen Schwerpunkt ‚Entzündung und Autoimmunität' zusammengefasst. Die bisherigen Schwerpunkte ‚Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen' sowie ‚Ostheoarthritis', die seit 1996 bzw. 1998 im IZKF bestehen, wurden fortgeführt und 2005 durch den neuen Schwerpunkt ‚Inflammation und zelluläre Plastizität von Tumoren' komplettiert. Hiermit ist es gelungen, den Bereich der Tumorforschung in das IZKF zu integrieren. Im Jahr 2006 konnte dieser in das IZKF aufgenommene Projektbereich durch die Aufnahme von Quereinsteigern weiter entwickelt und vergrößert werden und damit der Bereich der Tumorforschung an der Fakultät insgesamt intensiviert und verstärkt werden. In der aktuellen Begutachtungsrunde für die Förderperiode 2007 – 2010 zeichnet sich der Aufbau eines weiteren Schwerpunktes E ‚Neurowissenschaften' ab. Somit bestehen im IZKF derzeitig folgende **vier Projektbereiche:** (A) Entzündung und Autoimmunität, (B) Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen, (C) Osteoarthritis und (D) Inflammation und zelluläre Plastizität von Tumoren. Die Projektbereiche des IZKF stellen zum überwiegenden Teil die Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät dar.

Der Schwerpunktbereich **A ‚Entzündung und Autoimmunität'** setzt sich inhaltlich mit Entzündungsmechanismen im Allgemeinen sowie bei spezifischen Erkrankungen auseinander. Dabei handelt es sich um Infektionskrankheiten (z.B. Aspergillose, Hepatitis C, Pseudomonas aeruginosa) und chronische Entzündungskrankheiten im Rahmen z. B. Psoriasis, rheumatoide Arthritis und Artherosklerose sowie Tumorerkrankungen (z. B. Kolonkarzinom und Barrettkarzinom und Organverletzungen). Das Forschungsprogramm des Schwerpunktes **B ‚Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen'** umfasst Projekte, die sich mit T-Zell-Funktionen und deren Modulation beschäftigen und damit im weitesten Sinne mit immuntherapeutischen Ansätzen in Zusammenhang stehen. Das Spektrum dieser Projekte reicht von Untersuchungen, die für das Verständnis von Mechanismen der Immunregulation wesentlich sind, über die gezielte Entwicklung von zytotoxischen T-Zellen bis hin zum Therapiemonitoring. In weiteren Projekten werden unterschiedliche Aspekte komplexer Entzündungsreaktionen untersucht. Allen Projekten ist damit gemeinsam, dass sie in klarem Bezug zu relevanten klinischen Fragestellungen und Problemen stehen und letztlich mit der Perspektive innovativer Therapieansätze durchgeführt werden. Der translationale Bezug wird auch daran deutlich, dass überwiegend mit menschlichen Zellen gearbeitet wird. Im Schwerpunktbereich **C ‚Osteoarthritis'** konzentrieren sich die vorhandenen Teilprojekte auf die Erforschung molekularer und zellulärer Prozesse der Knorpeldegeneration und -regeneration am Beispiel der Osteoarthritis. Mit den Untersuchungen wird das Ziel verfolgt,

Grundlagen für neue Diagnose- und Therapieverfahren zu entwickeln.
Der Schwerpunktbereich **D ‚Inflammation und zelluläre Plastizität von Tumoren'** verknüpft tumorbiologische Untersuchungen mit immunologischen Fragestellungen. Die Grundlage für diese Interaktion beruht auf den Erkenntnissen der letzten Jahre, dass Tumorzellen in großem Maße in ihrem Verhalten durch das umgebende Milieu von Stromazellen, Blutgefässen und Immunzellen sowie von metabolischen Gegebenheiten (Hypoxie, Nährstoffzufuhr etc.) moduliert werden. Diese Interaktionen von Tumorzellen mit normalen Zellen des umgebenden Stromas sind besonders augenfällig während der Invasion und Metastasierung von Tumorzellen, wo diese auf Grund der Auflösung der Basalmembran und der Einwanderung ins Bindegewebe sowie der Besiedelung fremder Organe mit ständig wechselnden Milieus konfrontiert und dem Einfluss des Immunsystems ausgesetzt werden. Ein andere wesentlicher Aspekt der Metastasierung ist das Phänomen der Dedifferenzierung von Tumorzellen, d.h. im Falle von Karzinomen des Verlusts des epithelialen Phänotyps und Transdifferenzierung in mesenchymale oder sogar neuronale Phänotypen („zelluläre Plastizität").

Um die Aufnahme klinisch orientierter wissenschaftlicher Projekte von hoher Qualität zu fördern und die Interaktion zwischen klinischen sowie klinisch-theoretischen Einrichtungen weiter zu verbessern, wurde in der Förderperiode 2004 - 2007 besonders die Antragstellung von Tandem-Projekten, welche gleichzeitig von Wissenschaftlern aus den Kliniken und klinisch-theoretischen Instituten getragen werden, gefördert. Inzwischen arbeiten an der Mehrzahl der Vorhaben mehrere Kliniken und klinisch-theoretische Institute erfolgreich an gemeinsamen Projekten. Um darüber hinaus möglichst vielen Mitgliedern der Medizinischen Fakultät eine Mitarbeit im IZKF anzubieten, wurde zunehmend die Möglichkeit eröffnet, jährlich Forschungsprojekte in das IZKF einzubringen. Im Jahr 2005 konnten dabei 8, im Jahr 2006 6 Quereinsteiger in die Förderung des IZKF aufgenommen werden. Das interne Auswahlverfahren erfolgt dabei nach demselben Verfahren wie in der turnusmäßigen Begutachtung, die externe Begutachtung im Rahmen eines Umlaufverfahrens. Die Finanzierung der zusätzlichen Projekte erfolgte im Jahr 2005 aus einer Mittelaufstockung bzw. laufend aus eingesparten Mitteln des IZKF. Das wissenschaftliche Profil der Medizinischen Fakultät im Bereich der Entzündungs- und Infektionsforschung basierend auf immunologischen Fragestellungen wurde und wird durch das IZKF maßgeblich gefördert und entwickelt, dies sowohl international wie auch national. Das Zentrum hat für eine verstärkte Transparenz in der Drittmittelvergabe geführt, damit verbunden fakultätsinterne Evaluierungsmechanismen entwickelt, die inzwischen von der Fakultät als notwendige Einrichtung für eine erfolgreiche Entwicklung von Anträgen für Forschungsverbünde akzeptiert sind. Das IZKF stellt gegenwärtig das Rückgrat der klinischen Forschung an der Medizinischen Fakultät dar. Nach wie vor ist die Nachwuchsförderung ein wichtiges Ziel des IZKF. Derzeit sind 2 Nachwuchsgruppen sehr erfolgreich im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum untergebracht, einmal zur Thematik ‚Die Rolle von NF-kappaB bei der Pathogenese entzündlicher Erkrankungen' (Nachwuchsgruppe 2, PD Dr. Reinhard Voll), zum anderen zur Thematik ‚Sauerstoffabhängige Genregulation' (Nachwuchsgruppe 3, PD Dr. Michael Wiesener). Beide Nachwuchsgruppen wurden zum 01.10.2003 bzw. 01.01.2004 neu durch Nachwuchswissenschaftler mit ärztlicher Ausbildung besetzt. Unter maßgeblicher Beteiligung des IZKF konnte 2006 im Rahmen des Bayerischen Genomforschungsnetzes eine Junior-Gruppe nach Erlangen geholt werden, die mit Herrn Prof. Falk Nimmerjahn besetzt werden konnte. Eine weitere Säule der Nachwuchsförderung sind die Rotationsstellen, die inzwischen mit einem festgelegten Anteil auch für Bewerbungen außerhalb von IZKF-Projekten geöffnet wurden. Mit dem Rotationsprogramm soll erreicht werden, dass Kliniker genügend Zeit finden, um das von ihnen eingebrachte Forschungsprojekt erfolgreich bearbeiten zu können. In den letzten Jahren wurde darüber hinaus auch ein Doktoranden-Programm etabliert. Im Rahmen dieses Programms können Medizindoktoranden ein Stipendium erhalten und ein qualifiziertes Ausbildungsprogramm durchlaufen. Mit der Ausrichtung eines jährlichen IZKF-Doktoranden-Workshops fördert das IZKF weiterhin die Interaktion der Doktoranden der verschiedenen Forschungsverbünde. Die zentrumsfördernden Mechanismen werden abgerundet durch die Etablierung eines Visiting Professor-Programms sowie durch die Planung eines alle zwei Jahre stattfindenden internationalen wissenschaftlichen Kolloquiums.

The topic of the Interdisciplinary Center for Clinical research is: **Genesis, Diagnostics and Therapy of Chronic Inflammatory Diseases.** This topic has been developed from previously ongoing research activities at the Medical Faculty. The central foci of research activities are (A) Inflammation and autoimmunity, (B) Research related to the development of new therapeutic principles for inflammatory diseases, (C) Osteoarthritis and (D) Inflammation and cellular plasticity of tumors.

Beginning with the new financing periode 2007 – 2010 also neurosciences will probably become a further reseach focus of the IZKF. Without any doubt, the IZKF has become a central institution 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 and infectious diseases including autoimmune diseases. With the establishment of the IZKF for the first time an internal evaluation of scientific projects was introduced and in the meantime fully accepted by the members of the Faculty. With the continuing assistance of the center, an increasing number of departments of the university hospital and clinical theoretical institutions have been included into the research program of the IZKF. During the last financing period 2004 - 2007 the number of combined research applications, which means that one applicant should come from a department of the university hospital and a second coming from a clinical theoretical in-

stitution, could be raised. By fostering this dual application for participation in the research program of the IZKF, the interaction between clinicians and basic scientists could be further developed.

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. New leaders were appointed at the end of 2003 and the beginning of 2004: Junior Research Group 2: PD Dr. Reinhard Voll and Junior Research Group 3: PD Dr. Michael Wiesener. The junior research groups of the IZKF work both at the Nikolaus-Fiebiger-Center for Molecular Medicin and are very well integrated in the ongoing research activities of the center. Beside the IZKF groups the IZKF in 2006 could strongly contribute to the establishment of a junior group (leader: Prof. Dr. Falk Nimmerjahn) financed by the Bavarian Gene Research Network. 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 and other scientists of the faculty. The IZKF also supports young medical students within IZKF projcts with grants and a special training program. An annual seminar for MD and PhD students participating in all the different research programs at the Medical Faculty is organized by the IZKF. The experience from previous years is exciting. Furthermore, a Visiting-Professor-Program has been established which gives the members of the IZKF the possibility to invite national and international collegues to present a recent field of research in 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. Every second year the IZKF organises an international scientific meeting with speakers from other countries but also from the IZKF.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bondanza A, Zimmermann VS, Rovere-Querini P, Turnay J, Dumitriu IE, Stach CM, Voll RE, Gaipl US, Bertling W, Poschl E, Kalden JR, Manfredi AA, Herrmann M (2004) Inhibition of phosphatidylserine recognition heightens the immunogenicity of irradiated lymphoma cells in vivo. J Exp Med 200: 1157-65

Appelt U, Sheriff A, Gaipl US, Kalden JR, Voll RE, Herrmann M (2005) Viable, apoptotic and necrotic monocytes expose phosphatidylserine: cooperative binding of the ligand Annexin V to dying but not viable cells and implications for PS-dependent clearance. Cell Death Differ 12: 194-6

Dumitriu IE, Baruah P, Valentinis B, Voll RE, Herrmann M, Nawroth PP, Arnold B, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P (2005) Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. J Immunol 174: 7506-15

Jimi E, Phillips RJ, Rincon M, Voll R, Karasuyama H, Flavell R, Ghosh S (2005) Activation of NF-kappaB promotes the transition of large, CD43+ pre-B cells to small, CD43- pre-B cells. Int Immunol 17: 815-25

Morris MR, Gentle D, Abdulrahman M, Maina EN, Gupta K, Banks RE, Wiesener MS, Kishida T, Yao M, Teh B, Latif F, Maher ER (2005) Tumor suppressor activity and epigenetic inactivation of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2/SPINT2 in papillary and clear cell renal cell carcinoma". Cancer Res, 65: 4598-606

Bernhardt WM, Campean V, Kany S, Jurgensen JS, Weidemann A, Warnecke C, Arend M, Klaus S, Gunzler V, Amann K, Willam C, Wiesener MS, Eckardt KU (2006) Preconditional activation of hypoxia-inducible factors ameliorates ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 17: 1970-8

Bernhardt WM, Schmitt R, Rosenberger C, Münchenhagen, P, Gröne HJ, Frei U, Warnecke C, Bachmann S, Wiesener MS, Willam C, Eckardt KU (2006) Expression of hypoxia-inducible transcription factors in developing human and rat kidneys. Kidney Int 69: 114-22

van Zandbergen G, Bollinger A, Wenzel A, Kamhawi S, Voll R, Klinger M, Müller A, Holscher C, Herrmann M, Sacks D, Solbach W, Laskay T: (2006) Leishmania disease development depends on the presence of apoptotic promastigotes in the virulent inoculum Proc Natl Acad Sci 103: 13837-42

Franz-Penzoldt-Zentrum für Experimentelle Biomedizin

Franz-Penzoldt-Center of Experimental Biomedicine

Palmsanlage 5, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-23520
Fax: ++49 (0)9131 / 85-23502
http://www.fpz.uni-erlangen.de/index.html
E-Mail: andrea.schrenk@ze.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Andrea Schrenk
Tel.: ++49 (0)9131 85 23520
Fax: ++49 (0)9131 85 23502
E-Mail andrea.schrenk@ze.uni-erlangen.de

Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

		E-Mail	Telefon
von Hörsten, Stephan	Prof. Dr. med.	stephan.v.hoersten@ze.uni-erlangen.de	-23504

Forschungsschwerpunkte

- Umfassende Phänotypisierung transgener Nagermodelle
- Experimentelle Therapie neurodegenerativer Erkrankungen an transgenen Ratten

Research Focus

- Comprehensive Phenotyping of transgenic mice and rats
- Experimental therapy of neurodegenerative disorders using transgenic rat models

Franz-Penzoldt-Zentrum

Die Nutzung von Versuchstiermodellen für die Erforschung und Behandlung menschlicher Erkrankungen hat einen sehr hohen Stellenwert in der biomedizinischen Forschung erreicht. Das Franz-Penzoldt-Zentrum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ist eine interfakultäre Einrichtung, die gemeinsam von der Naturwissenschaftlichen Fakultät II und der Medizinischen Fakultät betrieben wird und der Umsetzung dieser zentralen Komponente präklinischer Forschung dient. Mit dem BTE-Gebäude im Südgelände und dem tierexperimentellen Zentrum in der Palmsanlage umfasst das Franz-Penzoldt-Zentrum zwei Gebäude, in denen die tierexperimentelle Forschung an der Universität Erlangen-Nürnberg effizient nach neuestem Stand der Technik und des Tierschutzes unter Nutzung von Synergien betrieben wird. Dabei soll die Herstellung transgener Nager im BTE-Gebäude, deren Phänotypisierung am tierexperimentellen Zentrum in der Palmsanlage erfolgen. Über den Gebäudeverbund hinaus fungiert das Franz-Penzoldt-Zentrum auch als gemeinsame Plattform der Erlanger Arbeitsgruppen, die tierexperimentelle Forschung betreiben. Es soll den Informations- und Materialaustausch zwischen den Arbeitsgruppen unter effektiver Nutzung der vorhandenen Ressourcen fördern und der Etablierung und Weiterentwicklung moderner tierexperimenteller Forschung am Standort Erlangen dienen, die nach wie vor eine unentbehrliche Ergänzung von Zellkultur-Experimenten und anderer laborexperimenteller Forschung darstellt. Im Rahmen dieses Ansatzes wird die Sektion für Experimentelle Therapie im Gebäude an der Palmsanlage seit Februar 2006 aufgebaut und widmet sich unter anderem der Phänotypisierung von transgenen Nagermodellen.

Franz-Penzoldt-Center

The use of animal models in life sciences as well as in preclinical research and for the evaluation of experimental therapeutics is central for biomedical research. The newly build Franz-Penzoldt-Center at the Life Sciences and Medical faculties of the Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg represents a state-of-the-art research center and central animal facility dedicated to provide these key-resources for biomedical research. Located in two buildings, the BTE-building in the south part of the university and the central laboratory animal facility building at Palmsanlage, the Center provides high-tech resources, which guaranty very efficiently common research interests under consideration of most advanced animal care guidelines. On the one hand the concept is based on the function of the two buildings, where the generation of transgenic rodent models is conducted within the BTE building while the corresponding phenotyping facilities are located within the Palmsanlage building. However, on the other hand, the synergistic approach becomes not only apparent when considering the functions of the building but also when realizing the function as a common research platform providing key resources, exchange of techniques, know-how, and several other ways of interaction for Erlangens´ researchers. Within this approach, the Section for Experimental Therapy is build-up since February 2006 and devoted - among other research topics - to provide novel phenotyping technology.

1. Umfassende Phänotypisierung transgener Nagermodelle

Die Nutzung transgener Nager-Modelle für die Erforschung menschlicher Erkrankungen ist von zentraler Bedeutung für die biomedizinische Forschung. Im Vorfeld der präklinischen Nutzung kommt der gezielten Erzeugung und der umfassende Charakterisierung (Phänotypisierung) solcher Tiermodelle eine Schlüsselrolle zu. Für die dafür erforderlichen Einrichtungen zur Herstellung und Charakterisierung genetisch-veränderter Mäuse und Ratten wurden mit der Eröffnung des interfakultären Franz-Penzoldt-Zentrums optimale Voraussetzungen geschaffen. Die Arbeitsgruppe „Phänotypisierung genetisch-veränderter Nagetiere“ in der Sektion für Experimentelle Therapie befasst sich dabei mit der automatisierten Charakterisierung genetisch veränderter Nagermodelle und ihrer methodisch-technischen Weiterentwicklung. Das Methodenspektrum umfasst dabei neben dem allgemeinen Gesundheitsmonitoring Techniken zur wiederholten Messung von intraindividuellen physiologischen (Herz-Kreislauf-Lungen, klinisch-chemische, hämatologische, endokrine und immunologische Parameter), neuropsychologischen (Reflexe, Nahrungsverhalten, Verhaltensantworten) und radiologisch bzw. nuklearmedizinisch erfassbaren Funktionen. Die Notwendigkeit einer standardisierten Phänotypisierung erfährt gegenwärtig auf europäischer und internationaler Ebene als Schlüsseltechnologie der biomedizinischen Grundlagenforschung zur notwendigen Ergänzung transgener Technologien große Beachtung und wird vielfach im Rahmen zentraler Serviceeinheiten etabliert. Die Technologien zur automatisierten Hochdurchsatz-Phänotypisierung, wie z.B. automatisierte Nestkäfigsysteme befinden sich in der Entwicklung, und entsprechende Hardware erreicht gerade Marktreife oder befindet sich in rapider Fortentwicklung (Kleintierbildgebung). Die Validierung, Nutzung und Weiterentwicklung dieser Technologien soll deshalb primär vorangetrieben werden, um die Qualität von Krankheitsmodellen zu erhöhen und Fehlerquellen zu minimieren. Durch die hochsensitive, wiederholte, intraindividuelle Messung dieser Parameter kommt es ebenfalls zu einer Verminderung (Reduce) und Verbesserung (Refine) von Tierversuchen. Der vollständige Ersatz (Replacement) von Tierversuchen ist jedoch meist durch die Abhängigkeit der zu untersuchenden Regulationsmechanismen vom Gesamtorganismus nicht möglich. Gemeinsam mit modernen transgenen Techniken erlaubt die Hochdurchsatz-Phänotypisierung somit die Bereitstellung von umfassend charakterisierten Krankheitsmodellen zur sofortigen Nutzung, etwa in Therapiestudien. Der direkte Nutzen einer automatisierten Phänotypisierung liegt in (a) enormem Zeitgewinn, (b) Reduzierung von Fehlerquellen durch unvollständige Phänotypisierung, (c) erhöhter Sensitivität im Hinblick auf verwendete Readouts und

(d) einer insgesamt verbesserten Standardisierung (Refine, Reduce) des Versuchstiermodells. Die Arbeitsgruppe greift dabei auf Erfahrungen in der umfassenden Phänotypisierung von transgenen Rattenmodellen für die Chorea Huntington, den Morbus Parkinson und die Spinocerebelläre Ataxie Typ 17, ebenso wie auf mutante und kongene Modelle für CD26/Dipeptidylpeptidase 4 Defizienz zurück und wird gegenwärtig durch ein von der Europäischen Gemeinschaft gefördertes Verbundprojekt gefördert. Hochdurchsatzgroßgeräte zur Bestimmung von hämatologischen (Hämatologiesystem), immunologischen (FACS) und physiologischen/behavioralen (automatisiertes Nestkäfigsysteme) Parametern sind vorhanden und werden gegenwärtig validiert.

1. Comprehensive Phenotyping of transgenic mice and rats

The use of transgenic animal models is central for modern biomedical research. Advances in transgenic technology nowadays more readily allow bridging the gap from genes to physiology and behaviour. The human, rat, and mouse genome projects, coupled with an impressive array of molecular genetic technologies to manipulate expression of individual genes within an organism, have provided unprecedented opportunities for investigating the influence of genes on all systems within an organism. Consequently, the field of comprehensive phenotyping rapidly evolves and bridges a "post-genomic-gap" between genomics and phenomics. The phenotyping technology including small animal imaging encompasses methods for repeated intraindividual monitoring of various physiological and neuropsychological functions. Due to these developments in the field, scientists are frequently challenged by the task of detecting discrete differences in mice and rats. The Franz-Penzoldt-Center provides all prerequisites not only for genetic manipulations, but also for comprehensive phenotyping of transgenic models for human diseases. While there are considerable efforts to promote concepts and techniques for comprehensive phenotyping, there have also been major drawbacks along with an intense and on-going conceptual discussion on the throughput of such screening systems. Within an European project the research group at the Section for Experimental Therapy will characterize and use three transgenic rat models of neurological diseases which – in humans – present with a wide range of neurological and psychiatric phenotypes: transgenic rat model of HD (von Hörsten et al. 2003, Hum Mol Genet 12:617-624), transgenic rat model of PD overexpressing Synuclein with the A30P mutation, and transgenic rat model of SCA17 with 64 expanded CAG repeats in the TATA binding protein. Those rat models, which have been generated as world wide first transgenic rat models of HD, PD and SCA17, are world wide unique. The project will pursue a completely novel gene-to-function approach resulting in a comprehensive phenotyping approach, which will comprise four components: (i) classical phenotyping, (ii) monitoring of behavioural and physiological performance in fully automated physiological and behavioural home cage test systems, (iii) non invasive imaging technologies which have been adapted to small animals and (iv) Microarray analysis. The project will apply this approach to all rat models in order to achieve comprehensive high-quality characterization of models using novel automated in-home-cage test systems for rat models, which do not exist yet but are imperative in view of the upcoming large number of transgenic models in both industry and academia. These cage systems will be suitable of continuously monitoring of spontaneous, social, cognitive, emotional and physiological measures (drinking, feeding, metabolic performance/calorimetry, telemetry for temperature and biopotentials) in home-cage-like environments for rats. The phenotyping approach will be used to characterize for each disease model a minimized set of markers best suited as read-outs in pre-clinical studies applying novel compounds delaying or preventing neurodegeneration. Handling, storage, analysis, quality management and harmonizing of phenotyping data as well as genomic data derived from Microarray analysis will be done within a novel, integrated database.

Internationale Kooperationen / International collaborations

CEA, Bertrand Tavitian, Orsay, Frankreich

NewBehavior AG, Hans-Peter Lipp, Zürich, Schweiz

University of Antwerp, Annemie Van der Linden, Antwerpen, Belgien

Trophos, Rebecca Pruss, Marseille, Frankreich

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Karl T, Chwalisz WT, Wedekind D, Hedrich HJ, Hoffmann T, Jacobs R, Pabst R, von Horsten S (2004) Localization, transmission, spontaneous mutations, and variation of function of the Dpp4 (Dipeptidyl-peptidase IV; CD26) gene in rats. Regul Pept 115: 81-90

Karl T, Pabst R, von Horsten S (2004) Behavioral phenotyping of mice in pharmacological and toxicological research. Exp Toxicol Pathol 55: 69-83

Nguyen HP, Kobbe P, Rahne H, Worpel T, Jager B, Stephan M, Pabst R, Holzmann C, Riess O, Korr H, Kantor O, Petrasch-Parwez E, Wetzel R, Osmand A, von Horsten S (2006) Behavioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease. Hum Mol Genet 15: 3177-94

Petrasch-Parwez E, Nguyen HP, Lobbecke-Schumacher M, Habbes HW, Wieczorek S, Riess O, Andres KH, Dermietzel R, von Horsten S (2007) Cellular and subcellular localization of Huntingtin aggregates in the brain of a rat transgenic for Huntington disease. J Comp Neurol 501: 716-30

2. Experimentelle Therapie neurodegenerativer Erkrankungen an transgenen Ratten

Neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und die Polyglutaminerkrankungen wie z.B. die Chorea Huntington (Huntington´s Disease, HD) und die Spinocerebellären Ataxien können nach wie vor nicht befriedigend behandelt werden. Zur Erforschung der Pathogenese und zur präklinischen Testung von Therapieansätzen sind Tiermodelle unerlässlich. Gerade als Modelle für Erkrankungen des Alters und hier besonders für jene Erkrankungen mit psychiatrischen Symptomen und Demenz sind Ratten auf Grund der längeren Lebensdauer und ihrer differenzierteren kognitiven Fähigkeiten a priori die besser Versuchtierspezies als Mäuse. Gegenwärtig verfolgt die Sektion für experimentelle Therapie diese Strategie und generiert/phänotypisiert transgene Rattenmodelle für neurodegenerative Erkrankungen. Am weitesten fortgeschritten sind wir hierbei bisher bei einem transgenen Rattenmodell

für die Chorea Huntington (HD). Die HD ist eine autosomal dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung, der eine verlängerte CAG-Trinukleotidsequenz auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 (4p16.3) im Genlocus IT 15 zu Grunde liegt. Eine einzelne CAG-Trinukleotidsequenz codiert für die Aminosäure Glutamin, weshalb auch Erkrankungen mit verlängerten CAG-Trinukletidsequenzen – wie die HD und Spinozerebelläre Ataxien - zur Gruppe der Polyglutaminerkrankungen zusammengefasst werden. Verlängerte CAG-Repeatsequenzen führen primär und/oder sekundär zur Synthese aberranter Proteine und unter anderem zu mutiertem Huntingtin-Protein, deren Rollen in der Pathogenese der Polyglutaminerkrankungen aber noch nicht geklärt sind. Die häufigste adulte Form der HD verläuft über 15-20 Jahre langsam progredient und endet stets tödlich. Klinisch ist die HD durch eine Symptomtrias aus emotionalen, kognitiven und Motorfunktionsstörungen charakterisiert. Dabei liegt eine gewisse Heterogenität vor. Die Symptome treten meist sequenziell beginnend mit psychischen Veränderungen auf, was dazu führte, dass die häufigste Fehldiagnose der HD die Schizophrenie ist. Später treten dann hyperkinetische Motorfunktionsstörungen (Chorea) auf, sowie schließlich auch kognitiver Verfall (Demenz). Pathognomonisch für die Chorea Huntington im Menschen ist eine Schrumpfung des Striatums mit einhergehender Erweiterung der lateralen Ventrikel, welche auch in dem hier vorgestellten transgenen Rattenmodell beobachtet werden kann. Dies geht einher mit einer selektiven Degeneration von mittelgroßen, bedornten GABAergen Projektionsneuronen im Striatum und von kortikalen Neuronen. Diese neurodegenerativen Prozesse sind assoziiert mit der Ausbildung von intranuklearen Aggregaten, die u.a. mutiertes Huntingtin enthalten. Der hochkomplexe dynamische Krankheitsprozess mit mannigfaltigen Interaktionen zwischen mutiertem Huntingtin, Huntingtinaggregaten, primär oder sekundär veränderten Neurotransmitterkonzentrationen und Neurodysfunktion als auch der schließlich eintretenden Neurodegeneration ist weitgehend unerforscht. Für die weitere Erforschung der Erkrankung sowie für die Suche nach geeigneten therapeutischen Ansätzen ist die Wissenschaft auf Tiermodelle angewiesen, wobei transgene Modelle gegenüber neurotoxininduzierten Läsionen den Vorteil größerer Ähnlichkeit zur humanen Erkrankung und auch Progredienz aufweisen. Eine Reihe von Tiermodellen für HD sowohl durch Injektion von Neurotoxinen, als auch durch genetische Veränderung von Mäusen und Drosophila sind bisher generiert worden. Hierbei findet gegenwärtig die R6/2 Maus als Modell die häufigste Anwendung, obwohl der Erkrankungsverlauf in diesem Mausmodell protrahiert ist und auch Diabetes mellitus als Komorbidität auftritt. Verlaufsstudien (z.B. radiologisch durch MRT oder PET) und Therapiestudien (z.B. neurochirurgisch durch Stammzelltransplantation) sind in der R6/2 Maus einerseits durch den fulminanten Verlauf und andererseits durch die geringe Größe der Spezies nur eingeschränkt möglich. Außerdem sollte die Generierung eines transgenen Tieres als nächsten Schritt zunächst eine sorgfältige Phänotypisierung nach ziehen, was eine weitere Hürde vor der effektiven Nutzung eines Versuchtiersmodell darstellt. In den in der Sektion für Experimentelle Therapie laufenden Untersuchungen war es das Ziel, das erste transgene Chorea Huntington Rattenmodell (tgHD Ratten) zu generieren und zu charakterisieren. Dieses Rattenmodell für die humane HD trägt 51 CAG Repeats unter der Kontrolle des endogenen Rattenpromotors und weist einen langsam progredienten neurologischen Phänotyp auf, der eng die häufigste Form der HD widerspiegelt. Die Vergleichbarkeit des Rattenmodells zur humanen HD zeigt sich in neuropathologischen (Einschlusskörperchen im Striatum), neuroradiologischen (erweiterte laterale Ventrikel, fokale Läsionen im Striatum im MRT, reduzierte Glukoseutilisation im PET) und neurochemischen (Tryptonphanmetablismus im ZNS) Veränderungen einhergehend mit typischen Verhaltensauffälligkeiten. Die Auffälligkeiten im Verhalten spiegeln den Verlauf der Veränderungen beim Menschen wider: Die Tiere imponieren bereits im Alter von zwei Monaten durch emotionale Auffälligkeiten wie z.B. reduzierter Angst. Im Alter von 10 Monaten treten deutliche kognitive Veränderungen auf, wie z.B. vermehrte „working memory errors" und „reference memory errors" im „radial maze test" auf spatiales Lernen auf. Im Alter von spätestens 10-15 Monaten kommt es zu deutlichen Defiziten in Tests auf Motorfunktionen wie z.B. dem „accellerod test". Etwa ab dem 16. Lebensmonat tritt verfrüht Letalität auf. Diese tgHD-Ratten stellen das weltweit erste Rattenmodell für eine humane neurodegenerative Erkrankung des ZNS dar und zeigen eine ganze Reihe von Parallelen zur humanen HD (von Hörsten et al., 2003 Hum Mol Gen 12: 617-24). Die Kinetik und Muster der Symptome lässt auf einen komplexen Verlauf der Erkrankung schließen, die neuropathologisch verschiedene Stadien (Neuronendysfunktion, Reparaturmechanismen, Neurodegeeration) durchläuft. Das Modell scheint geeignet besonders Reparatur und Regenerationsmechanismen im ZNS zu untersuchen. Gegenwärtig werden transgene Rattenmodelle für Morbus Parkinson (Synucleinüberexpression), und Spinocerebelläre Ataxie Typ 17 (64 CAG repeats im TATA binding protein) phänotypisiert. Insgesamt ist davon auszugehen, dass diese Tiere ein geeignetes Modell für Therapiestudien bei neurodegenerativen Erkrankungen im Allgemeinen und besonders für die „CAG-Repeat-Erkrankungen" darstellen. Die Spezies Ratte bietet im Unterschied zu HD-Mausmodellen eine Reihe von Vorteilen für z.B. radiologische Verlaufskontrollen, neurochirurgische Interventionen und Stammzelltransplantation.

2. Experimental therapy of neurodegenerative disorders using transgenic rat models

Neurodegenerative disorders including Alzheimer´s disease, Parkinson´s disease, as well as the polyglutamine disease such Huntington´s disease and Spinocerebellar ataxias can neither be cured nor treated in a satisfactory way. Transgenic rodent models are needed to more rapidly study pathogenesis and therapeutic approach. In the case of neurodegenerative disorders, a priori, rat models exhibit several advantages over mice. The Section for Experimental therapy follows this strategy and presently characterizes transgenic rat models of HD (von

Hörsten et al. 2003, Hum Mol Genet 12:617-624), transgenic rat model of PD overexpressing Synuclein, and a transgenic rat model of SCA17 with 64 expanded CAG repeats in the TATA binding protein. Most advanced is a transgenic rat model of HD. Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant disorder caused by an expanded and unstable CAG trinucleotide repeat within the coding region of the HD gene (IT15). The mutation leads to a progressive degeneration of neurons primarily in striatum and cerebral cortex. Clinically, HD is characterized by movement abnormalities, cognitive impairments, and emotional disturbances. In general, movement disturbances begin with chorea. Depressed mood and more subtle deficits apparent in neuropsychological tests may precede motor symptoms by years. The disease progresses relentlessly until death within 15 to 20 years. No effective treatment to influence the onset or the progression is presently available. Many attempts have been made to generate animal models of HD. Excitotoxin models replicate many of the histological and neurochemical features as well as some of the motor and cognitive signs of HD, but neurodegeneration is not truly progressive. Therefore, their usefulness for the evaluation of treatment effects is limited. Transgenic animal models of HD provide new ways of studying the neuropathological mechanisms underlying HD. In particular the R6/2 transgenic mouse line, which expresses the first exon of the human HD gene carrying 141-157 CAG repeat expansions, develops a number of key features of HD, including progressive motor deterioration, appearance of neuronal intranuclear inclusions, discriminative learning impairments, and altered emotionality. However, R6/2 mice express very large numbers of CAG repeats that are only found in the juvenile type of HD. A rapid disease progression associated with diabetes in R6/2 mice is not typical for the adult type HD and may complicate the assessment of potential therapeutic approaches. Although, HD transgenic mice provide important insights into the molecular basis of HD, there is still a need for animal models which resemble the common adult type of disease and which are more suitable for repetitive in vivo imaging. These rapidly emerging techniques offer the opportunity to compare directly the pathological alterations of the human condition with the corresponding animal model in longitudinal studies. The Section of Experimental Therapy presently characterizes and uses a rat model bearing a human HD mutation with an intermediate length of 51 CAG repeats that exhibits a progressive neurological, neuropathological and neurochemical phenotype closely resembling the common late manifesting and slowly progressing type of disease. This is the first rat model of a human neurodegenerative disorder. We demonstrate that HD transgenic rats are well suited for complex behavioral studies and the evaluation of in vivo progression markers using high-resolution PET and MRI. This model is very well suited for experimental therapeutic studies and presently several approaches are under investigation.

Internationale Kooperationen / International collaborations

Xiao-Jiang Li, Emory, USA

Åsa Pertersen, Lund, Schweden

Veerle Visser-Vandewalle Yasin Temel, Christoph Schmitz, Maastricht, Niederlande

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Bauer A, Zilles K, Matusch A, Holzmann C, Riess O, von Horsten S (2005) Regional and subtype selective changes of neurotransmitter receptor density in a rat transgenic for the Huntington's disease mutation. J Neurochem 94: 639-50

Cao C, Temel Y, Blokland A, Ozen H, Steinbusch HW, Vlamings R, Nguyen HP, von Horsten S, Schmitz C, Visser-Vandewalle V (2006) Progressive deterioration of reaction time performance and choreiform symptoms in a new Huntington's disease transgenic ratmodel. Behav Brain Res 170: 257-61

Kantor O, Temel Y, Holzmann C, Raber K, Nguyen HP, Cao C, Turkoglu HO, Rutten BP, Visser-Vandewalle V, Steinbusch HW, Blokland A, Korr H, Riess O, von Horsten S, Schmitz C (2006) Selective striatal neuron loss and alterations in behavior correlate with impaired striatal function in Huntington's disease transgenic rats. Neurobiol Dis 22: 538-47

Nguyen HP, Kobbe P, Rahne H, Worpel T, Jager B, Stephan M, Pabst R, Holzmann C, Riess O, Korr H, Kantor O, Petrasch-Parwez E, Wetzel R, Osmand A, von Horsten S (2006) Behavioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease. Hum Mol Genet 15: 3177-94

Temel Y, Cao C, Vlamings R, Blokland A, Ozen H, Steinbusch HW, Michelsen KA, von Horsten S, Schmitz C, Visser-Vandewalle V (2006) Motor and cognitive improvement by deep brain stimulation in a transgenic rat model of Huntington's disease. Neurosci Let 406: 138-141

Winkler C, Gil JM, Araujo IM, Riess O, Skripuletz T, von Horsten S, Petersen A (2006) Normal sensitivity to excitotoxicity in a transgenic Huntington's disease rat. Brain Res Bull, 69: 306-310

Petrasch-Parwez E, Nguyen HP, Lobbecke-Schumacher M, Habbes HW, Wieczorek S, Riess O, Andres KH, Dermietzel R, von Horsten S (2007) Cellular and subcellular localization of Huntingtin aggregates in the brain of a rat transgenic for Huntington disease. J Comp Neurol 501: 716-30

Anhang / Appendix

Begutachtete Drittmittel / Appraised extramural funding

2004: 231.924 € 2005: 231.924 € 2006: 231.924 €

Forschungsrelevante Großgeräte / Research equipment

Hämatologiesystem (Siemens, ADVIA 120)

FACS (BD FacsCantoII)

Homecagemonitoringsystem (TSE, LabMaster)

Interdisziplinäres Zentrum für Public Health

Interdisciplinary Center for 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 FAU
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Mitglieder des Vorstands / Members of Board
Univ.-Prof. Dr. Wolf D. Oswald (EWF)
Direktor des Instituts für Psychogerontologie
Erziehungswissenschaftliche Fakultät der FAU
Nägelsbachstraße 25, 91052 Erlangen,

Prof. Dr. Oliver Schöffski, MPH (WiSo)
Direktor des Lehrstuhls für Gesundheitsmanagement
Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliche Fakultät der FAU
Lange Gasse 20, 90403 Nürnberg

Prof. Dr. phil. Eckart Liebau (Phil. Fak. I)
Direktor des Lehrstuhls für Pädagogik II
Philosophische Fakultät I der FAU
Bismarckstraße 1, 91054 Erlangen

Geschäftsführer / Managing Director
PD Dr. med. Peter Kolominsky-Rabas
Forschungsunit Public Health
Schwabachanlage 6, 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 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 und Gesundheitsökonomie.
Als Querschnittsprojekt des Interdisziplinären Zentrums für Public Health wurden im Berichtszeitraum in einer multidisziplinären Kooperation zwischen Gesundheitsökonomie, Versorgungsforschung und Epidemiologie im Rahmen des BMBF-Kompetenznetzes Schlaganfall erstmalig für die Bundesrepublik Deutschland repräsentative Daten zu Behandlungskosten des Schlaganfall untersucht. Das Projekt ist eines der wenigen Forschungsvorhaben weltweit, das sich systematisch mit gesundheitsökonomischen Fragestellungen beim Schlaganfall beschäftigt.

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 (Med Fak, WiSo) the Interdisciplinary Centre for Public Health Studies performed a study - funded by the Federal Ministry of Research – that evaluated the lifetime cost of stroke treatment in the German population.

Ausgewählte Publikationen / Selected publications

Deinzer A, Hegemann T, Veelken R, Schmieder RE (2004) A model project on shared decision-making in the treatment of arterial hypertension. MMW Fortschr Med 146: 48-50

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Rother J, Misselwitz B, Lowitzsch K, Heidrich J, Hermanek P, Leffmann C, Sitzer M, Biegler M, Bücker-Nott HJ, Berger K, for the German Stroke Registers Group (2004) Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Thrombolytic Therapy. JAMA 15: 1831-1837

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RWC, Rother J, Bücker-Nott HJ, Berger K, for the German Stroke Registers Group (2004) Predictors of In-Hospital Mortality and Attributable Risks of Death After Ischemic Stroke. Arch Intern Med 164: 1761-1768

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, von Reutern GM, Lachenmayer M, Bücker-Nott HJ, Berger K; für die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register (ADSR) (2004) Einflußfaktoren auf die stationäre Liegezeit nach Schlaganfall in Deutschland. DMW 129: 299-304

Pfahlberg A, Uter W, Gefeller O (2004) Population attributable fraction estimates of familial risk in cutaneous melanoma. J Invest Dermatol 122: 853-854

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Nolte CH, Hünermund G, Ruf H-U, Laumeier I, Meyrer R, Alberti T, Rahmann A, Kurth T, Berger K (2005) Untersuchung der Reliabilität der deutschen Version des Barthel-Index sowie Entwicklung einer postalischen und telefonischen Fassung für den Einsatz bei Schlaganfall-Patienten. Fortschr Neurol Psychiat 73: 74-82

Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J, Coenraads P-J, Schuttelaer M-L, Elsner P, Fartasch M, Mahler V, Fortina AB, Frosch PJ, Fuchs T, Johansen JD, Menné T, Jolanki R, Krêcisz B, Kiec-Swierczynska M, Larese F, Orton D, Peserico A, Rantanen T, Schnuch A (2005). The European Standard Series in 9 European Countries, 2002/2003 - First Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). Contact Dermatitis 53: 136-145

Uter W, Johansen JD, Orton DI, Frosch PJ, Schnuch A (2005) Clinical Update on Contact Allergy. Curr Opinion All Clin Immunol 5: 429-436

Vogel C, Brenner H, Pfahlberg A, Gefeller O (2005) The effects of joint misclassification of exposure and disease on the attributable risk. Stat Med 24: 1881-96

Ward A, Payne KA, Caro JJ, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL (2005) Care needs and economic consequences after acute ischemic stroke: the Erlangen Stroke Project. Eur J Neurology 12: 264-267

Deinzer A, Babel H, Veelken R, Kohnen R, Schmieder RE (2006) Shared decision-making with hypertensive patients. Results of an implementation in Germany. Dtsch Med Wochenschr 131: 2592-2596

Kolominsky-Rabas PL, Peter U. Heuschmann, Daniela Marschall, Martin Emmert, Nikoline Baltzer. Bnurs, Bernhard Neundörfer, Oliver Schöffski, Karl J. Krobot, for the CompetenceNet Stroke (2006) Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Bases Stroke Registry; The Erlangen Stroke Project. Stroke 37: 1179-1183

Lehnert-Batar A, Pfahlberg A, Gefeller O (2006) Comparison of confidence intervals for adjusted attributable risk estimates under multinomial sampling". Biometrical Journal 48: 805-819

Rabe C, Gefeller O (2006) The attributable risk in a multifactorial situation - Evaluation of different methods of partitioning. Meth Inf Med 45: 404-408

Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie

Interdisciplinary Center of Gerontology

c/o Institut für Psychogerontologie
Nägelsbachstraße 25
91052 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26529
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26554
http://www.izg.uni-erlangen.de
E-Mail: izg@geronto.uni-erlangen.de

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Frieder R. Lang
Institut für Psychogerontologie
Nägelsbachstraße 25
91052 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26526
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26554
flang@geronto.uni-erlangen.de

Geschäftsführer / Managing Director
Dr. Roland Rupprecht
Institut für Psychogerontologie
Nägelsbachstraße 25
91052 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-26529
Fax: ++49 (0)9131 / 85-26554

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. Konkret hat sich das IZG folgende Ziele gesetzt: (1.) die Initiierung von neuen Forschungsvorhaben mit gerontologischer Relevanz, (2.) die Umsetzung relevanter Forschungsergebnisse in die Praxis und die Öffentlichkeit, (3.) die Förderung der Kooperation mit anderen einschlägigen Organisationen im nationalen und internationalen Bereich und (4.) eine Institutionalisierung von Forschungskooperationen und Forschungsprojekten an der Universität Erlangen-Nürnberg in Kooperation mit entsprechenden regionalen gerontologischen Einrichtungen und anderen Hochschulen und Forschungseinrichtungen.

Im IZG arbeiten Vertreter folgender Institutionen zusammen: Neurologische Klinik mit Poliklinik der FAU, Forschungsunit Public Health, Psychiatrische und psychotherapeutische Klinik der FAU, Institut für Biomedizin des Alterns der FAU, Institut für Psychogerontologie der FAU, Institut für Sportwissenschaft und Sport der FAU, Institut für Geschichte und Ethik der Medizin der FAU, Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement der FAU, Betriebswirtschaftliches Institut der FAU, Waldkranken-

The Interdisciplinary Center for Gerontology of the University of Erlangen-Nuremberg was founded al: 21th January 2003, it was acknowledged by the directorial board of the university at 19 February 2003. Its aim is the promotion of interdisciplinary collaboration at the University of Erlangen-Nuremberg, i.e. in research projects an 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-Nuremberg, Department of Psychiatry, University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Biomedicine of Aging, University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Psychogerontology, University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Sport Sciences, University of Erlangen Nuremberg, Institute for History and Ethics of Medicine, University of Erlangen-Nuremberg, Chair for Healthcare Management, University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Business Administration, University of Erlangen-Nuremberg, Waldkrankenhaus St. Marien, Klinik für Geriatrische Rehabilitation, Klinikum am Europakanal, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychotherapeutische Medizin, Carl-Korth-Institut, Erlangen. Up-to-date the IZG has 23 Members from the University of Erlangen-Nuremberg. The following non-governmental organizations support the IZG as associated members: AOK Direktion Mittelfranken, Barmer Ersatzkasse, Diakoniewerk Martha-Maria Krankenhaus GmbH, Diakoniewerk Neuendettelsau.

haus St. Marien, Klinik für Geriatrische Rehabilitation, Klinikum am Europakanal, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychotherapeutische Medizin, Carl-Korth-Institut, Erlangen. Aktuell sind 18 Hochschullehrer und Hochschullehrerinnen der FAU stimmberechtigte Mitglieder des IZG, 5 weitere Mitglieder der FAU sind als beratende Mitglieder vertreten. Folgende Institutionen unterstützen die Arbeit des IZG als assoziierte Mitglieder: AOK Direktion Mittelfranken, Barmer Ersatzkasse, Diakoniewerk Martha-Maria Krankenhaus GmbH, Diakoniewerk Neuendettelsau.

Als initiales Forschungsprojekt führte das IZG im Jahr 2004 eine Fragebogenerhebung zum Thema „Stürze im Alter – Prävalenz, Risikofaktoren und Sturzfolgen" an einer repräsentativ ausgewählten Stichprobe von 6000 Seniorinnen und Senioren aus dem Großraum Nürnberg-Fürth-Erlangen durch. Im Frühjahr 2006 wurde mit den Respondern der ersten Fragebogenaktion eine Follow-Up Erhebung durchgeführt. Im Mittelpunkt stehen hier die detaillierte Erfassung der Risikofaktoren „Schwindel" und „Medikamentenkonsum", sowie der kognitiven Leistungsfähigkeit und der kurz- und langfristigen Sturzfolgen. Die Ergebnisse dieses Projektes wurden inzwischen auf mehreren nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt, zwei Publikationen in internationalen Journalen sind in der Vorbereitung. Im Herbst 2006 beteiligte sich das IZG mit dem Konsortium FraMe (Emerging Frailty and Multimorbidity in Late Life: Conditions of Sustainable Functional Autonomy) an der BMBF-Ausschreibung „Gesundheit im Alter".

Interdisziplinäres Zentrum für Funktionelle Genomik (FUGE)

Interdisciplinary Center of Functional Genomics

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. André Reis
Humangenetisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22318
Fax: ++49 (0)9131 / 85-209297
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. Michael Philippsen
Lehrstuhl für Informatik 2 (Programmiersprachen und Programmiermethodik) der Technischen Fakultät
Martensstraße 3, 91058 Erlangen
E-Mail: philippsen@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, unterstützt dieses Interdisziplinäre Zentrum den Querschnittsbereich 'Genetik und Genomik' der Medizinischen Fakultät und trägt zur biowissenschaftlichen Profilbildung der FAU bei. 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 disloziertes Zentrum ohne eigene bauliche Strukturen. An diesem Zentrum sind derzeit 20 Arbeitsgruppen aus 3 Fakultäten, der Medizinischen, der Technischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät II beteiligt. Mitglieder aus der Medizinischen Fakultät stammen aus den Instituten für Biochemie, Experimentelle Medizin I und II, Humangenetik, Neuropathologie, Mikrobiologie, Pathologie, Pharmakologie und Virologie sowie der Gynäkologischen Klinik und der Medizinischen Klinik III sowie den Abteilungen für Exp. Chirurgie und Exp. Immunologie. Aus der Naturwissenschaftlichen Fakultät II sind beteiligt die Lehrstühle für Biotechnik, Genetik, Mikrobiologie und Molekulare Pflanzenphysiologie. Aus der Technischen Fakultät der Lehrstuhl für Bioverfahrenstechnik und der Lehrstuhl für Programmiersprachen und Programmiermethodik. Als Sprecher wurde Prof. Dr. A. Reis aus dem Humangenetischen Institut wiedergewählt.

Im Berichtszeitraum haben Mitglieder der FUGE unter der Federführung des Sprechers einen HBFG-Antrag für eine „Micro-

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 field of "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 Biochemistry, Experimental Medicine I and II, Human Genetics, Neuropathology, Microbiology, Pathology, Pharmacology and Virology and Department of Gynecology and that of Internal Medicine III as well as the Divisions of Molecular and Experimental Surgerey and Molecular Immunology. Members from the Natural Sciences Faculty II include the chairs of Biotechnology, Genetics, Microbiology and Molecular Plant Physiology. From the Technical Faculty are involved the chair of Bioprocess Engineering and the Computer Science Dept. 2 (Programming Systems). Members reelected Prof. Dr. A. Reis from the Institute of Human Genetics as speaker.

During the report period a HBFG-application for a microarray facility was initiated by several members lead-managed by the speaker. In addition, Prof. A. Reis was successful together with Prof. Sticht (Inst. of Biochemistry, Medical Faculty), in obtaining funding for personell under the auspices of the Bavarian Innovation Fund. The lab will become operational in 2007 and will

array Facility" erstellt. Darüber hinaus gelang es dem Sprecher, zusammen mit Herrn Prof. Sticht (Inst. für Biochemie, Med. Fak.) die personelle Infrastruktur des Labores im Rahmen des Bayerischen Innovationspools einzuwerben. Dieses Labor wird voraussichtlich 2007 in Betrieb gehen und sowohl für systematische Genexpressionsanalysen als auch für genomweite Genotypisierungen mittels s.g. DNA-Chips zur Verfügung stehen. Es ist geplant, das Labor am Humangenetischen Institut zu betreiben und organisatorisch unter dem Dach des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) zu führen. Der FUGE ist es im Berichtszeitraum auch gelungen, eine s.g. „Seniorgruppe" auf Lehrstuhl-Niveau im Rahmen des Bayerischen Genomforschungsnetzwerks erfolgreich einzuwerben. Dieser interfakultäre Antrag wurde 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 trug den Titel „Architektur und Funktion von Proteinkomplexen der Zellmembran: Implikationen für die Krankheitsentstehung" und zielte auf die Einrichtung einer international angesehenen, methodisch-orientierten Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Proteomanalyse. In einem durch extreme internationale Konkurrenz geprägtem Gebiet gelang es trotz Förderzusage letztendlich nicht, einen der ausgewählten Kandidaten zu einer Rufannahme zu bewegen. Dennoch erfolgte eine wesentliche Stärkung der methodisch-technischen Kompetenz und der apparativen Infrastruktur auf dem Gebiet der Proteomforschung durch die Berufung von Prof. Dr. U. Sonnewald (Lehrstuhl für Biochemie der Nat. Fak. II) und durch die Bewilligung durch die DFG im Rahmen des SFBs539 einer LC-MS Massenspektrometrie-Plattform am Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin (Med. Fak., Prof. Dr. C.M. Becker). Insgesamt trägt die FUGE durch ihre Aktivitäten zur Akzentsetzung der Medizinischen Fakultät auf dem Gebiet der Molekularen Medizin bei, durch die Kliniken und Institute in Erlangen fachübergreifend verbunden sind.

offer expression profiling as well as whole-genome genotyping with SNPs using DNA microarrays. It is planned to operate the laboratory within the Interdisciplinary Centre for Clinal Research (IZKF) and it will be managed by the Inst. of Human Genetics. In addition, FUGE was successful in obtaining funding for a "senior-group" at department level (W3, full professorship) 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 was an interfaculty endeavour of the Medical and Natural Sciences II faculties and was 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 application was entitled "Architecture and Function of Protein Complexes of Cell Membranes: Implications for Disease Development" and aimed at the recruitment of an internationally renowned group with a strong methodological background. This research area is charactersied by fierce international competition and despite availability of funding, it was not possible to attract any of the chosen candidates. Nevertheless, proteomic expertise and infrastructe were visibly boosted through the appointment of Prof. U. Sonnewald to the chair of Biochemistry at the Science Faculty II and through the granting of a new LC-MS mass-spectrometry plattform at the Dept. of Biochemistry (Prof. C.M. Becker) by the DFG in the special research area SFB539. In summary, FUGE makes an important contribution to the profile of the Medical Faculty in the area of molecular medicine, which interweaves clinics and institutes across disciplines.

Sonderforschungsbereich 423: Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen

DFG Collaborative Research Center 423: Kidney Injury: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. K.-U. Eckardt
Medizinische Klinik 4
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-39002
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39209

SFB-Sekretariat / Secretary
Frau N. Adam
Medizinische Klinik 4
Loschgestraße 8, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36259
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39202

Beginn der Förderung: 01.01.1999
Anzahl der Teilprojekte: 15

Akute und chronische Nierenerkrankungen haben weltweit eine zunehmende medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz. Allein in Deutschland benötigen ca. 75.000 Patienten eine dauerhafte Nierenersatztherapie in Form der Dialyse oder eine Nierentransplantation. Darüber hinaus leiden vermutlich fast 10 Mio. Menschen in Deutschland an einem früheren Stadium einer Nierenerkrankung. Angesichts der Bedeutung von Nierenerkrankungen und der unzureichenden Kenntnisse über deren Grundlagen wurde 1999 auf Initiative von Herrn Prof. Dr. R. B. Sterzel der Sonderforschungsbereich (SFB) 423 gegründet. Im Jahr 2004 übernahm sein Nachfolger Herr Prof. Dr. K.-U. Eckardt die Sprecherfunktion und zur Zeit kooperieren im Rahmen des SFB 423 an der Universität Erlangen-Nürnberg Wissenschaftler aus acht Kliniken und Instituten im Bereich der experimentellen und klinischen Forschung. Ziel ist es, neue Erkenntnisse über Mechanismen der Schädigung und Regeneration des Nierengewebes zu erarbeiten und dabei langfristig neue Ansätze zur Diagnostik und Therapie von Nierenerkrankungen aufzuzeigen. Mit dieser Zielsetzung ist der SFB 423 der erste SFB der DFG, und im Europäischen Rahmen einer der wenigen Forschungsverbünde überhaupt, der sich schwerpunktmäßig mit der Erforschung von Nierenerkrankungen beschäftigt.

Projektbereich A (Pathophysiologie renaler Zellen und initiale Schädigungsmechanismen). Dieser Bereich umfasst sieben Teilprojekte (TP), die sich unter strukturellen Gesichtspunkten einem glomerulären und einem tubulären Themenschwerpunkt zuordnen lassen. Das erste von insgesamt drei Projekten, die sich mit dem glomerulären Schwerpunkt befassen, ist das TP von Herrn Prof. Dr. T. Winkler, welches Initialmechanismen bei der Entstehung der Lupus-Nephritis analysiert. Im Mittelpunkt des TP von Frau PD Dr. A. Hartner stehen Untersuchungen zur Zell-Matrixinteraktion im Mesangium, speziell zur Rolle der α8-Integrin-Kette, und im TP von Herrn Prof. Dr. A. Winterpacht

Start of promotion: 01.01.1999
Number of Projects: 15

Acute and chronic kidney diseases play an increasing medical and health economic role in all parts of the world. In Germany approximately 75.000 Patients require continuous renal replacement therapy in terms of dialysis or kidney transplantation. In addition approximately 10 million people in Germany suffer from a less severe chronic kidney disease. In view of the relevance of kidney disease and the insufficient knowledge about the pathophysiological basis the Collaborative Research Centre (SFB) 423 was founded under the leadership of Prof. R. B. Sterzel in 1999. In 2004 his successor Prof. Dr. K.-U. Eckardt became coordinator of the centre grant and currently scientists from eight clinics and institutes at the University of Erlangen-Nuremberg are collaborating in this research consortium. The aim of this SFB is to identify mechanisms of tissue injury and regeneration of renal tissue with the long term goal to develop novel diagnostic and therapeutic strategies. The SFB 423 is the first and single collaborative research centre founded by the DFG and one of the few research consortia in Europe, focussing on kidney disease.

Project Area A (Pathophysiology of renal cells and initial mechanisms of injury). This Project Area encompasses seven projects, which have a glomerular or tubular focus. Three projects are primarily devoted to work with glomerular cells and proteins. The first project in this group (Prof. Dr. T. Winkler) analyses mechanisms of the initiation of Lupus-Nephritis. The focus of the second project, headed by PD Dr. A. Hartner, is cell matrix interaction in the glomerular mesangium, in particular the role of alpha 8 integrin. A further project, led by Prof. Dr. A. Winterpacht, studies modifier genes that are relevant for the development of the Nail-Patella Syndrome, using this disease as a model to analyse genetic predisposition for kidney injury. The other four projects are dealing with the pathophysiology of tubular cells. The aim of the project headed by Prof. Dr. C. Korbmacher is to increase the understanding of the regulation and

wird die Frage der genetischen Prädisposition für Nierenschäden exemplarisch im Rahmen des Nagel-Patella-Syndroms untersucht. Die anderen vier Projekte beschäftigen sich mit der Pathophysiologie tubulärer Zellen. Ziel des von Herrn Prof. Dr. C. Korbmacher geleiteten TP ist die Aufklärung der Regulation und Rolle des epithelialen Natriumkanals (ENaC) im distalen Tubulus auf zellulärer und molekularer Ebene. Für das tubulointerstitielle Kompartiment, das durch ein der glomerulären Blutversorgung nachgeschaltetes sekundäres Kapillarsystem versorgt wird, spielt die regionale Hypoxie eine wichtige pathophysiologische Rolle. In den letzten Jahren wurden die molekularen Grundlagen eines Sauerstoffsensormechanismus identifiziert, durch den es unter Hypoxie zu einer spezifischen Induktion von Genen kommt. Drei Projekte (Prof. Dr. K.-U. Eckardt / PD Dr. C. Willam, PD Dr. M. Wiesener und Prof. Dr. J. Behrens) erforschen die besondere Bedeutung dieses Systems für Erkrankungen der Niere. Das beinhaltet sowohl akute Nierenschäden als auch die Entstehung von Nierentumoren.

Projektbereich B (Progredienz- und Reparaturmechanismen). Dieser Bereich umfasst fünf Projekte. Im Mittelpunkt zweier Projekte (Prof. Dr. M. Goppelt-Struebe und Prof. Dr. C. Hugo) stehen Fibrosierungsmechanismen und deren Beeinflussung. Zusammen mit dem TP von Herrn Prof. Dr. R. Schmieder ist das TP von Herrn Prof. Dr. C. Hugo auf die aus klinischer Sicht besonders relevante Nierenschädigung im Rahmen des Diabetes mellitus fokussiert. Außer über das Gefäßsystem ist die Niere auch über die renale Innervation systemischen Einflüssen ausgesetzt. Die Rolle der autonomen renalen Innervation für den Verlauf von Nierenerkrankungen wird im TP von Herrn Prof. Dr. R. Veelken und Frau Prof. Dr. G. Tiegs untersucht. Von zunehmender Bedeutung für das Verständnis von Organschäden sind Faktoren, die die individuelle Prädisposition bestimmen. Intrauterine Wachstumsretardierung ist in diesem Zusammenhang nicht nur ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines metabolischen Syndroms und einer arteriellen Hypertonie, sondern auch für die Entwicklung und Progression einer Nierenerkrankung (Prof. Dr. W. Rascher / Prof. Dr. J. Dötsch).

Ergänzt werden die Projektbereiche A und B durch einen Z-Bereich, der neben dem administrativen Projekt zwei methodisch fokussierte Projekte umfasst, die eine Rationalisierung und Strukturierung der Kooperation zwischen den verschiedenen Projekten zum Ziel haben. Frau Prof. Dr. K. Amann leitet eine Zentraleinheit zur quantitativen Strukturanalyse von Nierenschäden und Herr Prof. Dr. T. Winkler koordiniert die Entwicklung von genetisch modifizierten Tieren.

role of the epithelial sodium channel (ENaC) in the distal tubule at a cellular and molecular level. The tubulointerstitial compartment of the kidney, which receives its blood supply through a second capillary system originating from postglomerular vessels, is frequently exposed to low oxygen tensions and regional hypoxia probably plays an important role in the pathogenesis of kidney disease. In recent years the molecular basis of an oxygen sensing mechanism has been identified which leads to the induction of specific genes under hypoxia. Three projects (Prof. Dr. K.-U. Eckardt / PD Dr. C. Willam, PD Dr. M. Wiesener and Prof. Dr. J. Behrens) study the relevance of this system for diseases of the kidney, including renal injury and the development and progression of kidney tumours.

Project Area B (Mechanisms of progression and regeneration). This project area includes five projects. Two of these projects (Prof. Dr. M. Goppelt-Struebe and Prof. Dr. C. Hugo) focus on the mechanisms of renal fibrosis and potential therapeutic approaches. The project led by Prof. Dr. R. Schmieder studies early phases of vascular injury in diabetes and is thereby the second project together with the project led by Prof. Dr. C. Hugo that concentrates on diabetic nephropathy. Apart from the vascular system the kidney is also exposed to systemic influences through its innervation. The role of autonomous renal innervation for the progression of kidney disease is investigated in a project led by Prof. Dr. R. Veelken and Prof. Dr. G. Tiegs. Of increasing relevance for the understanding of organ injury are factors which determine individual predisposition. Intrauterine growth retardation is considered as a risk factor not only for the development of metabolic syndrome and arterial hypertension, but also for the development and progression of kidney disease (Prof. Dr. W. Rascher and Prof. Dr. J. Dötsch).

These two project areas A and B are complemented by a third Area, which includes an administrative project and two core projects that focus on methodological aspects. The goal of these projects is to rationalise and structure the cooperation between different projects in two important areas. Prof. Dr. K. Amann leads a core unit for quantitative structural analysis of kidney injury and Prof. Dr. T. Winkler coordinates the development of genetically modified mice.

Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz

DFG Collaborative Research Center 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein
Virologisches Institut
Schlossgarten 4, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-23563
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22101
E-Mail: fleckenstein@viro-med.uni-erlangen.de

Sekretariat / Secretary
Frau Andrea Höger
Virologisches Institut
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) im Jahr 2006: 13
Beteiligte Einrichtungen: Institut für Klinische und Molekulare Virologie (4TP), Dermatologische Klinik (2TP), 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).

Der Sonderforschungsbereich 466 befasst sich auf breiterer Basis mit den molekularen Grundlagen und der Immunbiologie von AIDS. Mit Beginn der dritten Förderperiode (2003) konnte eine Nachwuchsgruppe eingerichtet werden. Mit dem Jahr 2006 begann der letzte Förderabschnitt des SFB. Inhaltlich befasst sich der SFB 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

Start of promotion: 1996
Number of projects (p) in 2006: 13
Participating institutions: Institute of Clinical and Molecular Virology (4 p), Department of Dermatology (2 p), 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)

The Collaborative Research Centre SFB-466 has a major focus on the molecular basis and immunobiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In 2003, it was complemented with a junior research group (Nachwuchsgruppe). In 2006, it entered its last funding period. 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

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
Staudtstr. 5, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-28081
Fax: ++49 (0)9131 / 85-28082

SFB-Sekretariat / Secretary
Frau Donata Wehr
Naturwissenschaftliche Fakultät,
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Staudtstraße 5, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-28588
Fax: ++49 (0)9131 / 85-28082
dwehr@biologie.uni-erlangen..de

Erste Förderperiode: 1997-2000
Zweite Förderperiode: 2000-2003
Dritte Förderperiode: 2004-2006
Vierte Förderperiode: 2007-2009
Anzahl der Teilprojekte: 14

Inhaltliche Gliederung: Projektbereich B: Modulation und Interaktionen von Schaltern der Transkription; Projektbereich C: Signalwege zu Schaltern der Transkription, Projektbereich D: Schaltvorgänge der Transkription bei der Differenzierung.

Beteiligte Fachrichtungen: Naturwissenschaftliche Fakultät II: Lehrstuhl für Mikrobiologie, Lehrstuhl für Genetik, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, 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 Mäuse 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, muriner 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: 2000-2003
Third Period: 2004-2006
Fourth Period: 2007-2009
Number of projects: 14

Subdivisions: B: Modulation and interactions of transcriptional regulators, C: Signalling pathways towards transcriptional regulators, D: Transcriptional regulators in differentiation.

Participating institutions: Naturwissenschaftliche Fakultät II: Lehrstuhl für Mikrobiologie, Lehrstuhl für Genetik, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, 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 signalling networks. The organismic origin of the studied proteins is broad, ranging from bacteria over yeasts and mouses 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 signalling 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
Institut für Anatomie, Lehrstuhl II
Universitätsstraße 19, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-22864
Fax: ++49 (0)9131 / 85-22862
E-Mail: drecoll@anatomie2.med.uni-erlangen.de

Sekretärin / Secretary
Prof. Dr. Ursula Schlötzer-Schrehardt
Augenklinik
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-34433
Fax: ++49 (0)9131 / 85-36401
E-Mail: ursula.schloetzer@augen.imed.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 1997
Anzahl der Teilprojekte: 16
Beteiligte Einrichtungen: Augenklinik mit Poliklinik (7 Teilprojekte), Anatomisches Institut II (3 Teilprojekte), Institut für Biochemie (2 Teilprojekte), Institut für Humangenetik (2 Teilprojekte), Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (2 Teilprojekte), Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (1 Teilprojekt), Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (1 Teilprojekt), Lehrstuhl für Informatik 6 (1 Teilprojekt), Lehrstuhl für Informatik 5 (1 Teilprojekt).

Zielsetzung des Sonderforschungsbereiches ist es, die Methoden der Früherkennung und Verlaufskontrolle chronischer Glaukomerkrankungen zu verbessern und die an den Glaukomursachen und Glaukomschäden beteiligten pathogenetischen Faktoren zu analysieren, um langfristig rationale Therapieansätze entwickeln zu können. Projektbereich A befasst sich mit den morphologischen sowie funktionell-sensorischen Glaukomschäden an Sehnerv und Netzhaut. Zur frühdiagnostischen Beurteilung struktureller Papillenschäden und Messung funktioneller Ausfälle wurden neue klinische Testverfahren etabliert und in der klinischen Diagnostik implementiert. Weiterhin wurde durch Methoden der automatisierten Mustererkennung und neuer Klassifikationsverfahren ein systematisches Glaukom-Screeningverfahren zur Früherkennung von Glaukomen bei subjektiv gesunden Bürgern entwickelt. In grundlagenwissenschaftlichen Projekten wurden die am retinalen Ganglienzellunterganggang beteiligten molekularen Pathomechanismen, wie z.B. Rezeptormechanismen neurotoxischer Prozesse und Signalwege der neuronalen Apoptose, sowie Veränderungen in der Protein- und Genexpression glaukomatös geschädigter Ganglienzellen analysiert. Projektbereich B widmet sich der Erforschung der Glaukomursachen im Bereich der Kammerwasserabflussstrukturen und der okulären Mikrozirkulation. Dabei konnten zentrale molekulare Pathomechanismen der Erhöhung des Augeninnendrucks, dem Hauptrisikofaktor für die Entstehung der

Start of Support: 1997
Number of Projects: 16
Participating Institutions: Department of Ophthalmology (7 projects), Department of Anatomy II (3 projects), Department of Biochemistry (2 projects), Institute of Human Genetics (2 projects), Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (2 projects), Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (1 project), Department of Experimental Medicine (1 project), Department of Computer Science 6 (1 project), Department of Computer Science 5 (1 project).

The focus of the Research Center, which integrates clinical and basic research as well as biometric, epidemiologic and genetic approaches, lies on the early diagnosis, follow-up monitoring, etiology and pathogenesis of chronic glaucomas. Section A deals with glaucomatous damage of retinal and optic nerve structures. It comprises projects developing and applying novel clinical diagnostic tools for the detection of early functional defects of the sensory retina and structural defects of the optic nerve head. Methods of automated pattern recognition and new classification strategies have enabled the systematic screening of a large number of subjectively healthy individuals for an early glaucoma recognition. Basic research projects have analyzed the molecular pathomechanisms of retinal ganglion cell death, e.g. receptor mechanisms of neurotoxic processes, and alterations in gene and protein expression of glaucomatous ganglion cells. Projects in Section B aim at the investigation of potential pathogenetic factors of glaucoma development, particularly regarding the ocular outflow pathways and ocular microcirculation. Analyses of human glaucoma eyes, in vitro models as well as established and newly developed transgenic mouse models lead to the identification of decisive molecular pathomechanisms of intraocular pressure rise, including matrix components, growth factors, oxidative stress, immune mechanisms, and COX-2-regulated prostaglandins and matrix metalloproteinases. The molecular analysis of pseudoexfoliation syndrome, a general-

meisten Glaukomerkrankungen, anhand von humanen Glaukomspenderaugen, in vitro-Modellsystemen sowie etablierten und neu entwickelten transgenen Mausmodellen identifiziert und verifiziert werden. Insbesondere wurden die Bedeutung von extrazellulärer Matrix, Wachstumsfaktoren, oxidativem Stress, Immunmechanismen und COX-2- regulierten Prostaglandinen und Matrixmetalloptoteinasen für die Druckerhöhung analysiert. Die molekulare Analyse des Pseudoexfoliationssyndroms, einer generalisierten Erkrankung der extrazellulären Matrix und häufigen Glaukomursache, führte zu einem schlüssigen Pathogenesekonzept und neuen Möglichkeiten für spezifische Therapieansätze. Störungen der okulären Mikrozirkulation und Sauerstoffsättigung wurden klinisch mit Hilfe von Ultraschall- und Laserscanningverfahren sowie durch spektrometrische Messungen der retinalen Sauerstoffkonzentration bestimmt. Parallel dazu wurden mit morphologischen Methoden Veränderungen der intraokulären Gefäß-Gebiete einschließlich der zugehörigen Innervation an Glaukomspenderaugen sowie in Tierversuchen weiter analysiert. Die Analyse genetischer Faktoren sowie die medizin-bioinformatische Datenintegration und –auswertung ist Inhalt des Projektbereichs C. Mittels molekulargenetischer Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien konnten sowohl neue Mutationen in bekannten Glaukomgenen sowie neue Glaukomgene identifiziert und dadurch neue Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese verschiedener Glaukomerkrankungen gewonnen werden. Die Planung, Durchführung und Auswertung der klinisch-epidemiologischen Studien wurde durch neue Ansätze des maschinellen Lernens, mathematischer Modellbildungen und Klassifikationsverfahren verbessert. Schließlich wurden die dezentral erhobenen medizinischen Daten von über 1300 Patienten durch Schaffung vernetzter, integrierter und anpassbarer Workflow- und Datenlogistiksysteme im Erlanger Glaukomregister zusammengeführt und in einen konsistenten Zustand gebracht, wodurch nicht nur die Patientenversorgung verbessert, sondern auch die Forschungsaktivitäten wirkungsvoll unterstützt wurden.

ized disorder of the extracellular matrix and frequent cause of glaucoma, yielded a conclusive pathogenetic concept. Disturbances in the ocular microcirculation and oxygen saturation were 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 were analyzed in glaucomatous donor eyes and animal models by using morphologic methods. The identification of novel glaucoma genes by means of genetic linkage and association studies allowed new insights into the etiology and pathogenesis of glaucomas in Section C. Instructed planning and evaluation of clinical-epidemiologic studies as well as the statistical analysis of research data was further improved by novel approaches of computerized learning, mathematic modeling, and strategies of classification. Finally, the medical data collected from more than 1300 patients were adjusted and coordinated by creation of networked and integrated IT systems in order to improve both health care and research activities.

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. Günther Greiner
Technische Fakultät, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung
Am Weichselgarten, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-29199
Fax: ++49 (0)9131 / 85-29131

Stellvertretender Sprecher / Deputy Speaker
Prof. Dr. Andre Kaup
Lehrstuhl für Multimedia Kommunikation
Cauerstraße 5, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-27101
Fax: ++49 (0)9131 / 85-28849

SFB-Sekretariat / Secretary
Frau Martina Montel-Kandy
Technische Fakultät, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung
Am Wolfsmantel 46, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-25250
Fax: ++49 (0)9131 / 85-25249

Beginn der Förderung: 1998
Anzahl der Teilprojekte: 14
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, Lehrstuhl für Multimediakommunikation, Lehrstuhl für Informationstechnik; Naturwissenschaftliche Fakultät I: Lehrstuhl für Optik, Lehrstuhl für Angewandte Mathematik II; Medizinische Fakultät: Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie in der HNO, Neurochirurgische Klinik, Nuklarmedizinische Klinik.

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-Oberflächen und für Volumina und höherdimensionale Strukturen untersucht.

Start of promotion: 1998
Number of projects: 14
Participating institutions: Technische Fakultät: Lehrstuhl für Mustererkennung, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Lehrstuhl für Fertigungstechnologie, Lehrstuhl für Strömungsmechanik, Lehrstuhl für Qualitätsmanagement und Fertigungsmesstechnik, Lehrstuhl für Sensorik, Lehrstuhl für Multimediakommunikation, Lehrstuhl für Informationstechnik; Naturwissenschaftliche Fakultät I: Lehrstuhl für Optik, Lehrstuhl für Angewandte Mathematik II; Medizinische Fakultät: Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik, Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie in der HNO, Neurochirurgische Klinik, Nuklarmedizinische Klinik.

This research center aims to develop an uniform and practically approved methodology for analysis and design of information processing systems which interpret 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 hierarchies and fusion of sensor data. Models for time invariant 3D-surfaces, for time variable 3D-surfaces, and for volumes and structures of higher dimension will be investigated in three project fields.

Sonderforschungsbereich 643: Strategien der zellulären Immunintervention

Collaborative Research Center 643: Strategies of Cellular Immune Intervention

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. Univ. Gerold Schuler
Hautklinik Erlangen
Hartmannstrasse 14, 91052 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131-85-33661
Fax: ++49 (0)9131-85-36175
E-Mail: Gerold.Schuler@derma.imed.uni-erlangen.de

Sekretariat / Secretary
Brigitte Wölfel
Hautklinik Erlangen
Hartmannstrasse 14, 91052 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131-85-33819
Fax.: ++49 (0)9131-85-33701
E-Mail: Brigitte.Woelfel@derma.imed.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 01. Juli 2004
Anzahl der Teilprojekte (TP): 15

Beteiligte Einrichtungen
Hautklinik Erlangen (4,5 TP), Medizinische Klinik I (1 TP), Medizinische Klinik III (2 TP), Institut für Klinische und Molekulare Virologie (2,5 TP), Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (2 TP), Lehrstuhl für Genetik (2 TP), Institut für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie (1 TP)

Langfristiges Forschungsziel und gemeinsames Erkenntnisinteresse
Unser Ziel ist die erfolgreiche Umsetzung immunologischen Wissens in Behandlungsverfahren, die auf einer Manipulation des Immunsystems, d.h. auf Immunintervention beruhen.

Übersicht über das Forschungsprogramm
Die Immunologie ist die Grundlagenwissenschaft, die derzeit wie kaum eine andere die klinische Medizin tief greifend beeinflusst. Dies hat zahlreiche Gründe wie (I) die enormen rezenten Fortschritte insbes. der zellulären und molekularen Immunologie, (II) die Rolle immunologischer Mechanismen bei einem Großteil der Erkrankungen (auch die nicht primär immunologisch verursachten Erkrankungen werden häufig sekundär immunologisch beeinflusst, beispielsweise sogar eine Verbrennung oder ein chirurgischer Eingriff durch die resultierende Immunsuppression), (III) das dadurch mögliche bessere

Start of promotion: July 1st, 2004
Number of projects (p): 15

Participating institutions
Dermatological Clinic (4,5p), Medical Clinic I (1p), Medical Clinic III (2p), Institute for Clinical and Molecular Virology (2,5), Institute for Clinical Microbiology, Immunology and Hygiene (2p), Institute for Genetics (2p), Institute for Experimental Pharmacology and Toxicology (1p)

Long Term Research Goals and Common Insight Interests
Our goal is to successfully translate immunological knowledge, based on a manipulation of the immune system, i.e. immune intervention, to therapeutic practise

General Information
Immunology is the basic science, scarcely paralleled by any other at present, which has far reaching influences on clinical medicine. The reasons for this are numerous and include (I) the enormous recent advancements, in particular in cellular and molecular immunology, (II) the role of immunological mechanisms in most diseases (also illnesses not primarily immunologically based are often influenced by secondary immunological responses, for example, the resultant immuno-suppresion as a consequence of even a burn or a surgical operation), (III) the resultant improved understanding of the patho-physiology of the disease, and (IV) the new approaches to diagnosis and therapy gained from this.

Verständnis der Pathophysiologie von Erkrankungen, (IV) die daraus resultierenden neuen Ansätze zur Diagnose und Therapie.

Obwohl das Basiswissen über das Immunsystem in einem atemberaubenden Tempo wächst, erfolgt die Umsetzung in therapeutische Strategien nur zögerlich. Ein wesentlicher Grund hierfür dürfte der Mangel an wissenschaftlich ausgebildeten Ärzten und (damit) an klinisch-experimenteller Forschung bzw. an Strukturen sein, welche die gemeinsame, angewandte Forschung von Wissenschaftlern und Ärzten ermöglichen.

Despite the basic knowledge regarding the immune system growing at a tremendous pace, the translation into therapeutic strategies is only being hesitantly implemented. A major reason for this is the lack of scientifically educated medical doctors and, therefore, of clinical experimental research.

Klinische Forschergruppe 106 der DFG: Endorganschäden bei arterieller Hypertonie: Pathogenetische Bedeutung von nicht-hämodynamischen Mechanismen

DFG Clinical Research Unit 106: Target Organ Damage in Hypertension: Pathogenetic Effects of Non-Hemodynamic Mechanisms

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Roland E. Schmieder
Medizinische Klinik 4 (Nephrologie und Hypertensiologie)
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
E-Mail: roland.schmieder@rzmail.uni-erlangen.de

KFG-Sekretariat / Secretary
Frau Sabine Thümmler
Medizinische Klinik 4
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36245
Fax: ++49(0)9131 / 85-39209
E-Mail: sabine.thuemmler@med4.med.uni-erlangen.de

Beteiligte Institute und Lehrstühle: Medizinische Klinik 2 (Kardiologie), Medizinische Klinik 4 (Nephrologie und Hypertensiologie), Pathologisch-Anatomisches Institut, Nuklearmedizinische Klinik

Die KFO 106 wurde im Jahre 2004 erneut positiv begutachtet und einer zweiten Förderphase von Februar 2005 bis Februar 2008 bewilligt. Die strukturbildende Komponente der KFO, die klinische Forschungsstation (Clinical Research Center) an der Medizinische Klinik 4 wird in den Gutachten des Wissenschaftsrates vom 19.05.2006 als ein „Novum in der Deutschen Universitätsmedizin" beschrieben.

Forschungsschwerpunkt des Programms sind Endorganschäden an Herz, Nieren, Auge, Gefäße und Endothel. Da die Ausprägung dieser Schäden individuell sehr unterschiedlich ist, die Blutdruckhöhe nur eine der pathophysiologischen relevanten Prozesse darstellt, werden in der klinischen Forschergruppe die nicht-hämodynamischen Faktoren identifiziert, die bei der arteriellen Hypertonie zur Ausprägung der Endorganschädigung führen, bzw. diese verstärken. Weiterhin wird neben der pathophysiologischen Rolle die therapeutische Beeinflussung humoraler, nervaler und proinflammatorischer Faktoren interdisziplinär analysiert. Die Forschungsansätze bedienen sich der molekularbiologischen, zellbiologischen, tierexperimentellen, physiologischen, und klinischen Ansätze. Der Fokus liegt in der patientennahen klinischen Forschung, dementsprechend werden Studien nach Arzneimittelgesetz durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Forschergruppe wurde an der Medizinischen Klinik 4 eine klinische Forschungseinheit (Clinical Research Center) speziell für die Durchführung der klinischen Untersuchung bei Hypertonikern und vaskulär erkrankten Patienten aufgebaut. Entsprechend der Nachhaltigkeitsbeschlüsse zu der klinischen Forschergruppe wird dieses Clinical Research Center auch nach Auslaufen der KFO eine Plattform darstellen, um Forschungsansätze mit dem Schwerpunkt Hypertensiologie und vaskuläre Medizin bei Probanden und Patienten entsprechend den Qualitätsanforderungen und Regularien für klinische Arzneimittelstudien und universitär initiierten Studien zu realisieren.

Contributing Departments: Internal Medicine 2 (Cardiology),- Internal Medicine 4 (Nephrology, Hypertension), Pathology, Nuclear Medicine

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 Network is the identification of pathogenetic 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 clinical studies in hypertensive patients has been established. This clinical research center (CRC) is structured according to the NIH recommendations, focussing on the research fields of "Hypertension" and "Vascular Medicine". The CRC will persist beyond the year 2008 representing a novel tool for clinical studies at the University Erlangen-Nürnberg.

The development of 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.

Klinische Forschergruppe 130 der DFG: Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzverarbeitung

DFG Clinical Research Unit 130: Determinants and Modulators of Postoperative Pain

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jürgen Schüttler
Anästhesiologische Klinik
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
E-Mail: juergen.schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de

Wissenschaftliche Leitung / Scientific management
Prof. Dr. med. Carla Nau
Anästhesiologische Klinik
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
E-Mail: carla.nau@kfa.imed.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 2005
Beteiligte Einrichtungen: Anästhesiologische Klinik, Institut für Humangenetik, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Chirurgische Klinik mit Poliklinik, Neurologische Klinik, Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie, Physiologische Psychologie der Universität Bamberg

Die KFO 130 wurde im August 2005 an der Klinik für Anästhesiologie eingerichtet. Das Forschungsprogramm der Klinischen Forschergruppe widmet sich Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen, die über die Akutphase und die erwartete normale Heilungszeit hinaus persistieren. Persistierende Schmerzen, die in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Operation eine Inzidenz von bis zu 50% haben, gehen mit hoher Wahrscheinlichkeit in eine chronische Schmerzkrankheit über. Sowohl das Ausmaß postoperativer Schmerzen als auch die Wahrscheinlichkeit für den Übergang in persistierende Schmerzen wird durch präoperative, intraoperative und postoperative Faktoren beeinflusst. In insgesamt 5 Teilprojekten werden neurobiologische, pharmakologische, genetische und psychosoziale Faktoren der postoperativen Schmerzverarbeitung untersucht und Konstella- tionen charakterisiert, die den Übergang von akuten zu persistierenden Schmerzen begünstigen. Dazu werden in einem interdisziplinären Ansatz sowohl grundlagenorientierte, als auch krankheits- und patientenorientierte Methoden der Klinischen Forschung eingesetzt. Langfristig sollen klinisch anwendbare perioperative Screeningparameter, Therapieansätze und Interventionsstrategien entwickelt werden, um postoperative Schmerzen effektiver behandeln und der Entwicklung persistierender Schmerzen bei entsprechenden Risikopatienten vorbeugen zu können.

Start of promotion: 2005
Participating Departments: Anaesthesiology, Human Genetics, Pharmacology, Surgery, Neurology, Physiology (University Erlangen-Nuremberg), Physiological Psychology (University Bamberg)

The clinical research unit has been established at the Department of Anaesthesiology in 2005. The focus of the interdisciplinary research team is postoperative pain that persists beyond the expected healing period. Persistent pain has an incidence of up to 50%, depending on the surgery that has been performed, and is linked to an increased risk for the development of chronic pain. Both the severeness of postoperative pain and the probability for the development of persistent pain are determined by pre-operative, intra-operative, and post-operative factors. In five projects, neurobiological, pharmacological, genetic, and psycho-social factors of postoperative pain are investigated and clinical and pathophysiological situations are characterized that may facilitate the development of persistent pain. The team employs basic, disease-, and patient-related methods of pain research. Long-term goal is the development of perioperative screening parameters, therapies and interventional strategies to treat postoperative pain more effectively and to prevent the development of persistent pain in patients at risk.

Nationales Genomforschungsnetzwerk – Genomnetz Infektion und Entzündung, Arbeitspaket „virale Infektionen", Standort Erlangen

National Genom Research Network – Genome Network „Infection and Inflammation", working package „Viral Infections" Research Site Erlangen

Koordinatoren / Coordinators
Prof. Dr. Ulrich Schubert
Virologisches Institut
Tel.: ++49(0)9131 / 85-26478
Fax: ++49(0)9131 / 85-26182
http://www.sipage.ngfn.de
E-Mail: ulrich.schubert@viro.med.uni-erlangen.de

Prof. Dr. Alexander Steinkasserer
Hautklinik
Hartmannstr. 14, 91052 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-36725
Fax: ++49 (0)9131 / 85-35799
http://www.derma.med.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 2004
Anzahl der Teilprojekte: 6
Beteiligte Einrichtungen: Dermatologische Klinik mit Poliklinik, Universitätsklinikum Erlangen; Institut für Klinische und Molekulare Virologie, FAU; Max von Pettenkofer-Institut, LMU München; Abt. Molekulare Virologie, Hygiene Institut, Universität Heidelberg; GSF Forschungszentrum München.

Das Verständnis der sehr spezifischen Wechselwirkungen zwischen viralen und Wirtszellfaktoren ist eine wesentliche Voraussetzung für das Verständnis von pathologischen Mechanismen viraler Infektionen. Dieses Wissen bildet letztendlich eine entscheidende Voraussetzung für die Entwicklung von neuartigen antiviralen Behandlungsmethoden sowie verbesserten Vakzinierungsstrategien. Die genomische Strukturen vieler Viren, insbesondere von kleinen RNA Viren, sind relative einfach und weitestgehend für die bekannten humanpathogenen Viren umfassend erforscht. Der Großteil der relative begrenzten Zahl an viralen Genprodukten wurde bereits molekular charakterisiert. Jedoch besteht eine große Diskrepanz zwischen dem detaillierten Wissen über die virale Genom- und Protoeom-Organisation und dem komplexen Virus-Wirts-Interaktionen im Replikationszyklus eines spezifischen Virus. Im Förderzeitraum der NGFN-2 Periode wurden folgende Teilprojekte des Arbeitspaketes „virale Infektionen" bearbeitet: Das Teilprojekt von Prof. Alexander Steinkasserer (NIE-S10T02, Dermatologische Klinik mit Poliklinik, Universitätsklinikum Erlangen) beschäftigt sich mit der Identifizierung neuer zellulärer Zielstrukturen von HSV-1 in dentritischen Zellen. Mit Hilfe dieser Zielstrukturen sollen neue therapeutische Strategien aufgezeigt und entwickelt werden. Das Teilprojekt NIE-S19T03 von Dr. Volker Lohmann (Molekulare Virologie, Hygiene Institut, Universität Heidelberg) beschäftigt sich mit der molekularen Charakterisierung der Virus-Wirtszellinteraktion und der daraus abgeleiteten Definition

Start of promotion: 2004
Number of projects: 6
Participating Instituions: Dermatologische Klinik mit Poliklinik, University Hospital Erlangen; Institut für Klinische und Molekulare Virologie, FAU Erlangen; Max von Pettenkofer-Institut, LMU München; Abt. Molekulare Virologie, Hygiene Institut, Universität Heidelberg; GSF Forschungszentrum München.

Understanding the very specific interaction of viral proteins with host cellular binding partners is an essential prerequisite for deciphering the patho-mechanism of viral infection, and this knowledge in turn is essential to design strategies for anti-viral treatment and vaccination. The genomic structures of viruses, particularly small RNA viruses, are relatively easy to unravel. Most of the limited number of viral gene products have been identified and characterized at the molecular level especially for those virus species threatening the human population. However, a large discrepancy exists between the detailed knowledge of the viral genome and the encoded proteome as compared to the relatively poor understanding of the complex and intensive interactions these viral factors make with a wide variety of host cell proteins during the viral replication cycle. Within the working package "viral infections" the following projects have been financed during the founding period of the NGFN-2 period: The project NIE-S10T02 directed by Prof. Alexander Steinkasserer (Department of Dermatology, University Hospital Erlangen) is set up to identify novel cellular factors regulating HSV-1 (herpes simplex virus type 1) replication in dendritic cells. Those cellular targets will be investigated and used as the spring board for the development of innovative antiviral strategies to treat HSV-1 infections. Studies directed by Dr. Volker Lohmann (Molekulare Virologie, Hygiene Institut, Universität Heidelberg) within the project NIE-S19T03 will characterize virus-host interactions during replication of hepatitis C viruses (HCV), which in turn will

möglicher Angriffspunkte einer antiviralen Therapie gegen HCV und gegebenenfalls andere Flaviviren. Das Teilprojekt NIE-S31T15 von Dr. Heiko Adler (GSF Forschungszentrum München) untersucht das Murine Gammaherpesvirus-68 (MHV-68) als ein Modell zur Untersuchung von Mechanismen der angeborenen Immunität bei Gammaherpesvirus-Infektionen. Das Teilprojekt NIE-S31T16 von PD Dr. Dr. Jürgen Haas (Max-von-Pettenkofer Institute, LMU München) untersucht Mechanismen mit denen das angeborene Immunsystem gamma-Herpesvirus Infektionen kontrolliert. Das Teilprojekt NIE-S31T17, welches von Prof. Ulrich Koszinowski sowie von Dr. Torsten Sacher (Max-von-Pettenkofer Institute, LMU München) betreut wird, untersucht in vivo die Wirkung von bestimmten CMV-Genen auf die angeborene Immunität. Das Teilprojekt NIE-S10T01 von Prof. Ulrich Schubert (Institut für Klinische und Molekulare Virologie, FAU Erlangen) analysiert die Wechselwirkung von Wirtszell- und Virusproteinen auf molekularer Ebene, mit dem Ziel der Bestimmung von zellulärer Zielstrukturen für die Therapie von Infektionen mit HIV, HCV und Influenza A Viren. Im Mittelpunkt stehen dabei das Ubiquitin-Proteasom-System und bestimmte Faltungsenzyme.

be used to define potential anti-viral targets for HCV and other flavi viruses. The project NIE-S31T16 organized by PD Dr. Dr. Jürgen Haas (Max-von-Pettenkofer Institute, LMU München) is investigating how innate immunity principals control infection with human gamma herpes viruses. The project NIE-S31T15 organized by Dr. Heiko Adler (GSF Forschungszentrum München) has been investigating murine Gammaherpesvirus-68 (MHV-68) as a model to investigate mechanisms of innate immunity that counteract infections of gamma herpes viruses. Prof. Ulrich Koszinowski (Max-von-Pettenkofer Institute, LMU München) is directing the project NIE-S31T17 which investigates the impact of various cytomegalovirus (CMV) genes on anti-viral activities of the innate immune system. The Project NIE-S10T01 organized by Prof. Ulrich Schubert (Institute for Clinical und Molecular Virology, FAU Erlangen) is studying the interaction of host and virus proteins on the molecular level in order to define interface regions of binding partners that can be used as target structures for anti-viral strategies. Those studies are focused on the role of the ubiquitin-proteasome-system and certain chaperones in virus replication cycles.

Nationales Referenzzentrum für Retroviren

National Reference Center for Retroviruses

Sprecher / Speaker
Prof. Bernhard Fleckenstein

Stellvertrender Sprecher / Deputy Speaker
Dr. Klaus Korn

Koordinator / Coordinator
Dr. Hauke Walter
Virologisches Institut
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

Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Retroviren am Institut für Klinische und Molekulare Virologie besteht seit 1996. Gemäß dem Aufgabenkatalog des Robert-Koch-Instituts für Nationale Referenzzentren lassen sich die Tätigkeiten des NRZ für Retroviren in vier Bereiche gliedern: (1.) **Analyse der Resistenzsituation bei HIV**: Hier erfolgt in enger Kooperation mit dem Robert-Koch-Institut die Surveillance übertragener Resistenzen bei unbehandelten Patienten. Bei behandelten Patienten wird insbesondere nach neuen Resistenzmustern aufgrund veränderter Therapiestrategien gesucht und neue Medikamente werden auf Kreuzresistenzen untersucht. (2.) **Referenzdiagnostik:** Hier steht das NRZ Laboratorien und behandelnden Ärzten als Anlaufstelle für zusätzliche diagnostische Untersuchungen in unklaren Fällen sowie bei Patienten mit seltenen retroviralen Infektionen wie HIV-2, HTLV-1 und HTLV-2 zur Verfügung. (3.) **Beratung und Öffentlichkeitsarbeit:** Neben umfangreicher Beratungstätigkeit durch die im NRZ tätigen Ärztinnen und Ärzte gibt das NRZ mit dem „Retrovirus-Bulletin" ein vierteljährliches Informationsblatt heraus, das aktuelle Themen vor allem im Bereich HIV aufgreift und in einer sowohl für Fachkreise als auch für interessierte Laien ansprechenden Form präsentiert. Der erste deutsche Konsensusalgorithmus zur Interpretation genotypischer HIV-Resistenzdaten wurde 2006 im Rahmen einer Kooperation des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren mit einer Reihe von klinischen Virologen aus verschiedenen Regionen Deutschlands publiziert. Die Validierung dieses Algorithmus anhand von klinischen Datensätzen, zeigte, dass er im Vergleich zu anderen, derzeit häufig benutzten Interpretationssystemen mindestens gleichwertig ist. (4.) **Entwicklung neuer Methoden:** Diese konzentriert sich derzeit auf Methoden zum Nachweis von Resistenzen gegen neue Medikamentenklassen, zum empfindlichen Nachweis von Minoritäten resistenter Viren und zur Bestimmung der Replikationskapazität bei HIV-1. Darüber hinaus weisen auch zahlreiche Projekte der Grundlagenforschung in verschiedenen Arbeitsgruppen am Institut enge Beziehungen zum Aufgabengebiet des NRZ für Retroviren auf.

The National Reference Center for Retroviruses at the Institute for Clinical and Molecular Virology was established in 1996. According to the catalogue of tasks for National Reference Centers of the Robert-Koch-Institute, the activities of the National Reference Center for Retroviruses can be divided into four areas. (1.) **Analysis of drug resistance in HIV infection**: This includes the surveillance of transmitted drug resistance in untreated patients, which is carried out in close cooperation with the Robert-Koch-Institute, as well as investigations in treated patients. Here, we search especially for new resistance patterns due to changes in treatment strategies and analyze new drugs for cross-resistance. (2.) **Diagnostic reference testing:** The National Reference Center for Retroviruses helps other laboratories and treating physicians with diagnostic support in unclear cases and offers special diagnostic assays for rare retroviral infections like HIV-2, HTLV-1 and HTLV-2. (3.) **Advisory service and publicity:** Besides of extensive counseling activities for physicians, laboratories, public health service etc., the National Reference Center for Retroviruses issues a quarterly magazine, the „Retrovirus-Bulletin". This presents current topics, mainly focused around HIV infection, for medical professionals as well as for an interested lay public. In 2006, the first German consensus algorithm for the interpretation of genotypic HIV-1 drug resistance (HIV-GRADE - www.hiv-grade.de) was published by the National Reference Center for Retroviruses in cooperation with several clinical virologists and clinicians from different parts of Germany. The predictive performance of the algorithm has been validated by a clinical dataset and was shown to be at least equivalent in comparison with other commonly used interpretation systems. (4.) **Development of new diagnostic methods:** Our current focus in this area is on the development of methods for the detection of resistance against new drug classes, for the sensitive detection of minorities of drug-resistant viruses and for the determination of the replicative capacity of HIV-1. Beyond this, many basic research projects pursued in different groups at the institute have a close connection to the tasks of the National Reference Center for Retroviruses.

Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz. Neue persistierende Viren

Position of the Academy of Sciences and Literature, Mainz: New Persisting Viruses

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein
Virologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Schlossgarten 4, 91054 Erlangen

Ansprechpartner / Contact
Dr. med. Heide Reil
Tel.: ++49(0)9131 / 85-23563
Fax: ++49(0)9131 / 85-22101
E-Mail: fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de

Beginn der Förderung: 2001

Die Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz unterhält, mit Beitrag des Freistaates Bayern, am Virologischen Institut eine Arbeitsstelle, die mit der Erforschung der pathogenetischen Rolle chronisch persistierender Viren bei Immundefizienz und Tumorkrankheiten des blutbildenden Systems betraut ist. Im Rahmen dieses Projektes befasst sich die Arbeitsgruppe von Dr. med. Dr. rer. nat. Heide Reil mit der Aufklärung der Interferenz der Flaviviren der GB-Subgruppe (GBV-C/Hepatitis G-Virus) und Immundefizienzviren, wodurch koinfizierten HIV-Patienten ein deutlicher Überlebensvorteil vermittelt werden kann. Die Aufklärung des zugrunde liegenden Mechanismus führte zur Identifizierung des Glykoproteins E2, welches spezifisch den HIV- Eintritt in die Wirtszelle hemmt. Die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. F. Neipel beschäftigt sich mit der Krebsentstehung bei AIDS und der ursächlichen Rolle von Herpesviren wie des Kaposi-Sarkom assoziierten humanen Herpesvirus 8 (HHV-8). Es konnte erstmals gezeigt werden, dass durch die Bindung an den Interferon-regulatorischen Faktor 5 das virale Protein K10.5 an der Onkogenese durch HHV-8 beteiligt ist. Die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. B. Schmidt arbeitet an der nativen Immunabwehr gegenüber viralen Pathogenen durch plasmazytoide dendritische Zellen (PDC). Die Arbeitsgruppe konnte aufzeigen, dass bei der HIV-Pathogenese eine Depletion dieser PDC zu beobachteten ist, bedingt durch eine Migration in sekundäre lymphatische Organe.

Start of promotion: 2001

The Academy of Sciences and Literature in Mainz supports a research program together with the Free State of Bavaria, which is devoted to the investigation of persistent and oncogenic viruses of the hematopoietic system. The research group of Dr. rer. nat. Dr. med. Heide Reil is studying the interference of the flaviviruses of the GB-subgroup (GBV-C) and the immunodeficiency viruses, possibly mediating a significant survival benefit for GBV-C co-infected HIV patients. The clarification of the underlying mechanism led to the identification of the glycoprotein E2, which can specifically inhibit the HIV-entry during infection. The research group of PD Dr. med. F. Neipel is analyzing the role of herpes viruses like the Kaposi sarcoma associated human herpesvirus 8 in carcinogenesis and AIDS. It could be demonstrated for the first time that the viral protein K10.5 is involved in HHV-8 induced oncogenesis through binding to the Interferon regulatory factor 5. The research group of PD Dr. med. B. Schmidt is investigating the innate immune defense against viral pathogens mediated by plasmacytoid dendritic cells (PDC). The research group could demonstrate that PDC are depleted during HIV pathogenesis due to an increased migration into secondary lymphatic organs.

Graduiertenkolleg 244: Dreidimensionale Bildanalyse und -synthese

Research Training Group 244: 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 516: Kulturtransfer im europäischen Mittelalter

Research Training Group 516: 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.

Graduiertenkolleg 592: Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation

Research Training Group 592: Lymphocytes: Differentiation, Activation and Deviation

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck
Abteilung für Molekulare Immunologie, Medizinische Klinik 3
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum, Glückstraße 6, 91054 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-35912
Fax: ++49 (0)9131 / 85-39343
http://www.lymphozyten.de

Beginn der 1. Förderperiode: 1. Mai 2000
Beginn der 2. Förderperiode: 1. Mai 2003
Beginn der 3. Förderperiode: 1. Mai 2006

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Land Bayern fördern seit dem 1. Mai 2000 das Graduiertenkolleg GK592 Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung & Deviation (Sprecher: Prof. Dr. Hans-Martin Jäck) an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Dies ist das erste Graduiertenkolleg, das am Klinikum der Universität Erlangen-Nürnberg eingerichtet wurde. Ziel des 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 Kol-

Start of the 1st funding period: May 1, 2000
Start of the 2nd funding period: May 1, 2003
Start of the 3rd funding period: May 1, 2006

In May 2000, a new and unique doctoral 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 doctoral training program (Graduiertenkollegs) 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 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 Program GK592 is currently in its 3rd funding period (May 1, 2006 – April 30, 2009). Highlights of activities are the network meetings with our partner training programs from Tübingen (Director: Prof. H.-G. Rammensee) and Würzburg (Director: Prof. T. Hünig), participations in the public awareness program of the GK592 (International Day of Immunology, Night of Science and workshops and lab course for students form local high schools) and of course the organization of the 1. International GK-Symposium *Regulator of Adaptive Immunity.* The symposium was organized here in Erlangen by the doctoral students from the GK592 and GK1971 (Directors: Prof. B. Fleckenstein, PD Dr. Brigitte Biesinger-Zwosta) and attracted 16 outstanding immunologist as speakers as well as over 330 participants. We refer for further details about the Program to our home page under www.lymphozyten.de (currently only in German)

leg- „Lymphozyten“ gewonnen werden können. Das Kolleg befindet sich seit dem 1. Mai 2006 in der 3. Förderperiode, die bis zum 30. April 2009 läuft. Höhepunkte in der vergangenen und laufenden Periode waren die im jährlichen Rhythmus durchgeführten gemeinsamen Netzwerktreffen mit unseren Partner-Kollegs aus Würzburg (Sprecher: Prof. Hünig) und Tübingen (Sprecher: Prof. H-G. Rammensee) in Markt Taschendorf, Tübingen und Kloster Banz sowie das vom GK592 initiierte 1. Internationale GK-Symposium *Regulators of Adaptive Immunity*. An diesem zum ersten Mal hier in Erlangen von den Kollegiaten des GK592 in Kooperation mit dem GK1071 (Sprecher: Prof. B Fleckenstein, Koordinatorin: PD. Dr. B. Biesinger-Zwosta) organisierten Symposium nahmen 16 hochkarätige Immunologen aus der ganzen Welt als Sprecher sowie über 330 registrierte Teilnehmer teil. Weiterhin beteiligte sich das GK592 im Rahmen seines Öffentlichkeitsprogramms am Internationalen Tag der Immunologie, an der Langen Nacht der Wissenschaften und an einem vom Kultusministerium initiierten und von Frau Brigitte Kraml am Emmy-Nöther-Gymnasium in Erlangen organisierten Pilotprojekt *Hauptseminar in Immunbiologie*. Detaillierte Informationen über das Programm und die Aktivitäten entnehmen Sie bitte der Internetseite des Graduiertenkollegs (http://www.lymphozyten.de).

Graduiertenkolleg 750: Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik

Research Training Group 750: Vascular Injury in Heart and Kidneys: Pathogenesis and Diagnostics

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Margarete Goppelt-Strübe
Medizinische Klinik 4
Loschgestr. 8, 91054 Erlangen
Tel.: ++49(0)9131 / 85-39201
Fax: ++49(0)9131 / 85-39202
E-Mail: margarete.goppelt-struebe@uk-erlangen.de

Stellvertretende Sprecher / Deputy Speaker
Prof. Dr. Kerstin Amann, Priv.-Doz. Dr. Christoph Garlichs,
Prof. Dr. Karl Hilgers, Prof. Dr. Torsten Kuwert

Förderung 2001-2005

Ziel des Graduiertenkollegs war ein verbessertes Verständnis der Entstehung und Bedeutung vaskulärer Schädigungsmechanismen für Erkrankungen des Herzens und der Nieren. Die Projekte aus den Bereichen Kardiologie, Nephrologie, Pharmakologie, Pathologie und Zellbiologie wurden von naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden durchgeführt. Ein wesentliches Ziel des Graduiertenkollegs bestand darin, Interaktionen zwischen Naturwissenschaftlern und Medizinern zu fördern. Den Medizinern wurde ein vertiefter Einblick in die zellulären und molekularen Zusammenhänge ermöglicht und den Naturwissenschaftlern wurden medizinische Implikationen ihrer Forschungsarbeit nahe gebracht. Fast alle im Graduiertenkolleg geförderten Doktoranden schlossen ihre Arbeit mit ‚sehr gut' oder ‚mit Auszeichnung' ab. Die Ergebnisse der Arbeiten wurden in einer Vielzahl von Publikationen dokumentiert.

Promotion 2001 - 2005

The main focus of the research training group was the improved understanding of the pathogenesis and relevance of vascular injuries in kidney and heart disease. The projects combined the areas of cardiology, nephrology, pharmacology, pathology, and cell biology and were pursued by medical and science graduates, and medical students after their first examination. An important objective of the research training group was to improve the communication between science and medicine. Medical students were intended to get a deeper insight into the basic mechanisms of cellular and molecular biology, and the science graduates learned about the medical implications of their research. Most students finished their theses and either obtained high grades or graduated with honours. The research work resulted in many manuscripts published in international journals.

Graduiertenkolleg 805: Protein-Protein Interaktionen in der Signaltransduktion

Research Training Group 805: Protein-Protein Interactions in Signalling

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. Wolfgang Hillen
Lehrstuhl für Mikrobiologie
Staudtstr. 5, 91058 Erlangen
Tel.: ++49 (0)9131 / 85-28081
Fax: ++49 (0)9131 / 85-28082
E-Mail: whillen@biologie.uni-erlangen.de

Förderperiode: 2002-2006

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 Fragen in menschlichen, pflanzlichen und bakteriellen Zellen.

Promotion period: 2002-2006

The Graduate Course comprises an interdisciplinary research and study program focussing on protein-protein interactions 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 1071: Viren des Immunsystems

Research Training Group 1071: Viruses of the Immune System

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein
Virologisches Institut
Schlossgarten 4, 91054 Erlangen
http://www.grk1071.uni-erlangen.de/
Tel.: ++49(0)9131 / 85-23563
Fax: ++49(0)9131 / 85-22101
fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de

Koordiniator / Scientific Coordinator
Priv.-Doz. Dr. med. Brigitte Biesinger

Erste Förderperiode: 01.01.2005 – 30.06.2009

Das Graduiertenkolleg Viren des Immunsystems ist thematisch an der Schnittstelle zwischen Virologie und Immunologie angesiedelt und basiert auf langjährigen interdisziplinären Kooperationen zwischen Wissenschaftlern der Friedrich-Alexander-Universität. Das Programm wurde im Jahr 2004 von 17 Hochschullehrern der Medizinischen Fakultät und der Naturwissenschaftlichen Fakultät II initiiert und zum 01.01.2005 mit Fördermitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Landes Bayern eingerichtet. Die einzelnen wissenschaftlichen Projekte spannen einen Bogen von den Grundlagen der AIDS-Pathogenese und der Virus-Onkogenese bis zur Therapie und Prophylaxe von Herpesvirus- und Retrovirus-Infektionen. Dadurch ergänzt dieser Verbund den Forschungsschwerpunkt Infektiologie/Immunologie der Medizinischen Fakultät. Das Ziel des Graduiertenkollegs ist eine strukturierte Betreuung naturwissenschaftlicher und medizinischer Doktoranden im Rahmen eines Mentoren-Programms, das ergänzt wird durch Aktivitäten, die Schlüsselqualifikationen für die weitere Laufbahn in der Wissenschaft und Industrie vermitteln sollen. Dazu zählen wöchentliche Treffen der Kollegiaten mit Vortragsreihen zu selbst gewählten Themen, Workshops zu Rhetorik und Schreibtechnik sowie die Organisation von öffentlichkeitswirksamen und wissenschaftlichen Veranstaltungen.
Speziell hervorzuheben ist hier das *1st International GK Symposium* am 27.-29. September 2006 in Erlangen (http://www.lymphozyten.de/ symposium.html), das gemeinsam mit den Doktoranden des Graduiertenkollegs 592 Lymphozyten durchgeführt wurde und große Anerkennung geerntet hat. Diese Veranstaltung soll, mit wechselnden Themen, im zweijährigen Rhythmus fortgeführt werden. Die Besonderheit des Graduiertenkollegs 1071 ist ein integriertes Austauschprogramm mit Harvard Medical School. Dabei können Erlanger Absolventen mit einem naturwissenschaftlichen oder molekularmedizinischen Abschluss ihre Doktorarbeit im Labor eines beteiligten Professors in Boston anfertigen und damit an der Friedrich-Alexander-Universität promovieren. Zwei gemeinsame jährliche

First funding period: 01.01.2005 – 30.06.2009

The research training group Viruses of the Immune System is based on interdisciplinary cooperations at the interface of virology and immunology, long established among scientists at the Friedrich-Alexander University. The initiative supported by 17 faculty members is funded since 01.01.2005 by the German Research Foundation and the state of Bavaria. Research topics include the basis of AIDS pathogenesis and viral oncology as well as therapy and prophylaxis of herpesvirus and retrovirus infections. Thereby, this network contributes to the research focus on infectiology/immunology at the medical faculty. The research training group is open to PhD and MD students and comprises a mentoring program as well as supplementary courses and activities to provide key qualifications for a career in science or industry. To this end, weekly seminars focus on topics selected by the students, workshops on presentation techniques and scientific writing are provided by professional trainers, and public-oriented as well as scientific events are organized by the members of the training group. Particularly, the *1st International GK Symposium* (http://www.lymphozyten.de/symposium.html), organized in cooperation with the research training group 592 Lymphocytes, was highly acknowledged by the participants and the international speakers and is designed to be repeated every two years. The special feature of the graduate training group 1071 is an integrated exchange program with Harvard Medical School, which is offered to students holding a degree in science or molecular medicine from the Friedrich-Alexander-University. They will perform their PhD studies in one of the participating laboratories in Boston and obtain their degree from Friedrich-Alexander-University. Two joint retreats per year, one in New England and one in Frankonia, provide an intense exchange between students and faculty members from Erlangen and Boston. This direct interaction enforces the mentoring program and enables the students to gain insight into the everyday life at one of the leading research institutions. The resulting internationalization should promote the PhD projects and the professional perspectives of the students. In summary, our general concept

Retreats, in Neuengland und in Franken, bilden die Grundlage für einen intensiven Austausch zwischen den Hochschullehrern und Doktoranden aus Erlangen und Boston. Dieser direkte Kontakt verstärkt das Betreuungsprogramm und vermittelt den Kollegiaten einen unmittelbaren Einblick in den Wissenschaftsbetrieb einer der weltweit führenden Universitäten. Die dadurch erzielte Internationalisierung soll die Wettbewerbsfähigkeit der Promotionsvorhaben und auch die beruflichen Perspektiven der Kollegiaten erweitern. Insgesamt zielt das Konzept des Graduiertenkollegs 1071 auf eine umfassende, international konkurrenzfähige Doktorandenausbildung, die neben den wissenschaftlichen Leistungen auch die Eigenständigkeit der Promovierenden fördern soll.

strives for a comprehensive, internationally oriented graduate training that fosters both scientific and personal skills of the PhD students.

Internationales Doktorandenkolleg des Elitenetzwerks Bayern: Leitstrukturen der Zellfunktion

Bavarian International Graduate School of Science: Lead Structures of Cell Function

Sprecher / Speaker
Prof. Paul Rösch
Lehrstuhl für Biopolymere in Bayreuth
http://www.bigss.de
E-Mail: sekretariat@bigss.de

Koordinator / Coordinator
Dr. Dipl.-Ing. Stephan Schwarzinger
Lehrstuhl für Biopolymere in Bayreuth

Beginn der Förderung: 2004

Beteiligte Universitäten: Bayreuth, Erlangen-Nürnberg und Würzburg
Mitglieder aus der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg: Prof. Dr. Cord-Michael Becker, Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Prof. Dr. Michael Hensel, Institut für Klinische Mikrobiologie, Imunologie und Hygiene Prof. Prof. Dr. Ulrich Schubert, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Prof. Dr. Thomas Stamminger, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Prof. Dr. Heinrich Sticht, Institut für Biochemie, Abtlg. Bioinformatik, Prof. Dr. Michael Wegner, Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

Das internationale Graduiertenkolleg BIGSS (BioMedTec International Graduate School of Science) befasst sich mit „Leitstrukturen der Zellfunktion", also dem umfassenden Forschungsfeld der Struktur biologischer Makromoleküle. Im Graduiertenkolleg werden molekularbiologische Methoden, molekulare Modelle, Bioinformatik, Röntgenstrukturanalyse und spektroskopische Methoden wie die Kernresonanzspektroskopie (NMR) eingesetzt, um die Struktur und Funktion von Biomolekülen zu verstehen. Derzeit wird 14 Studenten die Möglichkeit gegeben, ihre Promotion unter optimalen Rahmenbedingungen durchzuführen. Die Dauer der Promotionsförderung ist auf drei Jahre beschränkt. Das Doktorandenkolleg basiert auf einer Initiative der BioMedTec Franken e.V., welches ein Netzwerk der Universitäten Bayreuth, Würzburg und Erlangen bildet. Es ist eines von zehn Doktorandenkollegs des „Elitenetzwerk Bayern" (ENB), das vom Freistaat Bayern im Jahr 2004 ins Leben gerufen wurde. Grundgedanke des ENB ist es, Studenten mit ausgezeichneten Qualifikationen die bestmöglichen Bedingungen für den Beginn ihrer wissenschaftlichen Laufbahn zu bieten. Dazu gehört in erster Linie die Gewährleistung einer optimalen Betreuung der Projekte. So steht den Doktoranden neben den beiden Betreuern vor Ort zusätzlich

Start of promotion: 2004

Involved Universities: Bayreuth, Erlangen-Nürnberg und Würzburg
Participants from the Medical Faculty Erlangen-Nürnberg: Prof. Dr. Cord-Michael Becker, Institute for Biochemistry and Molecular Medicine, Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Institute for Clinical and Molecular Virology, Prof. Dr. Michael Hensel, Institute for Clinical Microbiology, Immunology and Hygenie, Prof. Prof. Dr. Ulrich Schubert, Institute for Clinical and Molecular Virology, Prof. Dr. Thomas Stamminger, Institute for Clinical and Molecular Virology, Prof. Dr. Heinrich Sticht, Institute for Biochemistry, Prof. Dr. Michael Wegner, Institute for Biochemistry and Pathobiochemistry

The international graduate school BIGSS (BioMedTec International Graduate School of Science) is themed "Lead Structures of Cell Function", indicating that the focus of interest is in the area of biological macromolecular structures. The graduate school applies molecular biology, molecular modeling, bioinformatics, X-ray crystallography, and spectroscopic methods such as nuclear magnetic resonance (NMR) to understand the structure and function of biomolecules. The duration of the individual grants is limited to three years and offers optimal conditions for currently 14 PhD students. The graduate school resulted from an initiative of the BioMedTec Franken e.V., which forms a network of the Universities of Bayreuth, Würzburg and Erlangen. It constitutes one out of the ten graduate schools which are embedded into the "Elite Network of Bavaria" (ENB), which in turn was founded by the Free State of Bavaria in 2004. The fundamental idea of the ENB is to provide the best possible framework for the scientific careers of students with excellent background. That needs primarily a best possible supervision of the projects. Consequently, the PhD students are supported by their two local supervisors plus an additional external supervisor from a foreign country. The privileges of the PhD students include numerous offers to acquire soft skills and a generous travel budget that ensures the possibility to partic-

noch jeweils ein externer Betreuer außerhalb Deutschlands zur Seite. Zu den Privilegien der Doktoranden zählen zahlreiche Angebote zum Erwerb von so genannten „soft skills". Ein großzügiges Reisemittelbudget sichert die Möglichkeit der Teilnahme an internationalen Kongressen oder an Forschungsreisen. Es gibt zudem jährlich verschiedene Pflichtveranstaltungen, die ein umfassendes Mentoring und eine Erfolgskontrolle sicherstellen wie Fortschrittsberichte, Sommerschule (Thema 2005: Kernmagnetresonanz (NMR) Spektroskopie; Thema 2006: Röntgenkristallographie), Seminare und Evaluierungen durch unabhängige internationale Gutachter. Mit diesen zahlreichen Veranstaltungen ist ein hohes Maß an Interdisziplinarität, ein lebhafter wissenschaftlicher Austausch und eine hohe Qualität der Promotionsarbeiten garantiert.

ipate at international scientific congresses and workshops. There are, however, also several obligatory yearly events like written yearly progress report, summer school (topic 2005: nuclear magnetic resonance (NMR) sprectroscopy, topic 2006: X-ray cristallography), seminars and evaluation by independent international reviewers. Taken together, these mechanisms and a first-rate selection of students guarantee a high degree of interdisciplinarity, a vivid scientific exchange, and high quality dissertations.

ELAN-Programm – Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum

ELAN Programme for Supporting Clinical Research and Teaching

Vorsitzender des Vergabeausschusses / Chairman of the Committee
Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens
Tel.: +49 (0)9131 / 85-29109
Fax: +49 (0)9131 / 85-29111
E-Mail: jbehrens@molmed.uni-erlangen.de

Geschäftsstelle / Office
Dr. Annette Pfeiffer
Forschungsreferentin / Scientific Referee
Universitätsstraße 40, 91054 Erlangen
Tel.: +49 (0)9131 / 85-23708
Fax: +49 (0)9131 / 85-22224
E-Mail: annette.pfeiffer@zuv.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 1.2 Mio € werden leistungsabhängig, projektbezogen, zeitlich begrenzt und unter Berücksichtigung von Vorleistungen vergeben. Über die Verteilung der Mittel entscheidet eine Vergabekommission im Auftrag des Fakultätsrates. 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, die Förderung von innovativen Lehrmodellen und die Internationalisierung des klinischen Unterrichts.

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 2006 wurden 506 Anträge an den ELAN-Fonds gestellt (1998: 49; 1999: 32; 2000: 50; 2001: 69; 2002: 51; 2003: 71, 2004: 61, 2005: 63, 2006: 60). 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 Forschungsaktivität wider, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Die erbetenen Mittel pro Antrag lagen 2004 im Schnitt bei fast 29.000 €, stiegen in 2005 auf etwa 31.000 € an und in 2006 bis auf 37.000 €. Dies mag auch Ausdruck der gesteigerten Personalkosten sein. Die Gesamtsumme der beantragten

The ELAN programme has been designed, according to the guidelines of the National Science Council and the Conference of Ministers of Cultural Affairs, for supporting clinical research and teaching. A total of 1.2 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 seven 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, to promote innovative didactic models and internationalization of clinical teaching as well as their evaluation.

Research project support

First of all, funding is to be provided for projects of highly qualified young investigators and newly established groups. Besides this, pilot projects and bridging of financing gaps in ongoing investigations are also supported. It is intended to enable as many as possible qualified investigators to rise 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 2006, a total of 506 grant applications have been submitted (1998: 49; 1999: 32; 2000: 50; 2001: 69; 2002: 51; 2003: 71, 2004: 61, 2005: 63, 2006: 60), with increasing tendency, coming from virtually all clinical departments including the IZKF. The numbers of grant proposals from the respective departments reflected both their sizes and research activities, though to different extents. The average size of funding requested was about 29.000 € in 2004, rose to 31.000 € in 2005 and to 37.000 € in 2006, probably due to the rising personnel expenses. The total amount of funding requested ranged from 1.7 Mio € in 2004 to 1.8 Mio € in 2005 and to 2.2 Mio € in 2006. The total amount of granted money oscillated around 1.2 Mio € annually according to unchanged total resources. External peer review of grant proposals is required for funding requests from 20.000 € upwards. Besides scientific excellence of the project, the committee also considers

Mittel belief sich 2004 auf 1.7 Mio €, stieg in 2005 auf 1.8 Mio € und in 2006 auf 2.2 Mio € an. Die Summe der bewilligten Mittel pendelte, entsprechend der gleich bleibenden zur Verfügung stehenden Mittel, um 1.2 Mio € pro Jahr, sodass prozentual weniger Projekte gefördert werden konnten.
Bei der Begutachtung der Anträge ist die Konsultation externer Gutachter bei Antragssummen ab 20.000 € 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 337 bewilligten Projekten 310 abgeschlossen werden, die mit einer Summe von insgesamt 7.2 Mio €unterstützt worden waren. Aus diesen abgeschlossenen Projekten sind 166 Publikationen (davon in 2004: 22; 2005: 33, 2006: 15), größtenteils in führenden oder angesehenen Fachjournalen, hervorgegangen; in 74 Fällen (2004: 6; 2005: 3; 2006: 7) erfolgte eine Weiterförderung (2004: 1.1 Mio €; 2005: 316.000 €; 2006: 870.000 €) durch einen externen Drittmittelgeber (2004: DFG 645.000 €, DAAD 27.000 €, BMBF 370.000 €, virtuelle Hochschule 40.000 €; 2005: DAAD 66.000 €, Novo Nordisk 100.000 €, Dt. Krebshilfe 150.000 €; 2006: DFG 845.000 €, Bayrische Sparkassenstiftung 25.000 €). Insgesamt steht einer ELAN-Fördersumme seit 1998 von etwa 7.2 Mio € eine Summe an neu eingeworbenen Drittmitteln von etwa 10.2 Mio € gegenüber.

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 Mehrheit der bereits abgeschlossenen Projekte hat einen sichtbaren Erfolg gezeigt, sei es in Form einer Publikation oder 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.

compliance with other prime goals of the ELAN programme, e. g., starter support or support of young investigators. Since 1998 a total of 310 out of 337 projects were completed, representing a total funding of 7.2 Mio €. From these projects, 166 papers (therefrom in 2004: 22; 2005: 33, 2006: 15), mostly in high ranking or well respected journals and 74 (2004: 6; 2005: 3, 2006: 7) forthcoming grant applications to external funding providers (2004: 1.1 Mio €; 2005: 316.000 €; 2006: 870.000 €) amounting since 1998 to a total of 10.2 Mio € have emerged.

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 6. Juli 2006 wurden gewählt:

Vorsitzender: Herr Prof. Dr. Dr. F. W. Neukam

Mitglieder:
Herr Prof. Dr. M. Buchfelder
Herr Prof. Dr. W. G. Daniel
Frau Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
Herr Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam
Herr Prof. Dr. G. U. Niedobitek

Vertreter:
Herr Prof. Dr. G. Schuler
Herr Prof. Dr. W. Rascher
Herr Prof. Dr. C.-M. Becker
Herr Prof. Dr. J. Behrens
Herr Prof. Dr. A. Reis

Bewilligte Projekte (2004 – 2006)

Haushaltsjahr	Zur Verfügung stehende Mittel	Anzahl der Bewilligungen
2004	389.343,- €	10 = 251.059,-€
2005	438.575,- €	12 = 325.792,-€
2006	393.453,- €	9 = 275.490,-€

Abgeschlossene Projekte (2002 - 2003)

Anzahl der Projekte	Anzahl der Publikationen	Weiterförderung durch andere Drittmittelgeber *
22	41 (von 20 Projekten)	6 Projekte

* DFG = 4 Projekte; andere Drittmittelgeber = 2 Projekte
16 Projekte haben keine Weiterförderung erfahren

Essentials of the guidelines:
According to the founders' will, the purpose of the J.F.M. Foundation is the promotion of new innovative projects of the Medical Faculty of the Friedrich-Alexander-University Erlangen, serving diagnosis, prevention and therapy of diseases in general. Projects dealing with diseases in the field of gastroenterology including all liver and pancreatic diseases with diabetes, cancer, and medical data bases shall be supported preferentially. On the other hand, the founders explicitly have stated that the purpose of the foundation can be adapted to other modern developments and needs of medical research taking place at the medical faculty of the Friedrich-Alexander-University Erlangen. According to the rules of the foundation, 5 members of the faculty have to be elected for a 3 years period to serve on the scientific board of the foundation. Five additional members of the faculty have to be elected to replace members of the scientific board in case of time conflicts or conflict of interests. Only clearly 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 (6th July 2006) 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.

Chair: Mr. Prof. Dr. Dr. F. W. Neukam

Members:
Mr. Prof. Dr. M. Buchfelder
Mr. Prof. Dr. W. G. Daniel
Mrs. Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll
Mr. Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam
Mr. Prof. Dr. G. U. Niedobitek

Representatives:
Mr. Prof. Dr. G. Schuler
Mr. Prof. Dr. W. Rascher
Mr. Prof. Dr. C.-M. Becker
Mr. Prof. Dr. J. Behrens
Mr. Prof. Dr. A. Reis

Accepted projects (Time of funding 2004 – 2006)

Financial year	budget	Number of accepted applications
2004	389.343,- €	10 = 251.059,- €
2005	438.575,- €	12 = 325.792,- €
2006	393.453,- €	9 = 275.490,- €

Finalized projects (Time of funding 2002 - 2003)

Number of projects	Number of publications	Continued funding by other foundations *
22	41 (from 20 projects)	6 projects

* DFG = 4 projects; other foundations = 2 projects
16 projects could not obtain further financial 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). Besondere Bedeutung für die Forschungsförderung haben die wissenschaftsfördernden Stiftungen. Von den an der Universität verwalteten oder eng mit der Medizinischen Fakultät verbundenen Stiftungen seien hier nur die wichtigsten näher erwähnt: Der Dr. Fritz-Erler-Fond fördert die wissenschaftlich-medizinische Forschung, insbesondere in den operativen Fächern an der Friedrich-Alexander-Universität, durch die Vergabe des weltweit hoch angesehenen Dr. Fritz-Erler-Wissenschaftspreis an eine auf dem Gebiet der operativen Medizin international anerkannte Persönlichkeit im dreijährigen Turnus. 2005 erhielt Prof. Dr. Friedrich Magerl, St. Gallen, Schweiz, den Preis in Würdigung seiner herausragenden und wegweisenden Forschung auf dem Gebiet der Wirbelsäulenchirurgie. Herr Privatdozent Dr. med. Stephan Ensminger, Herzchirurgische Klinik, wurde mit dem neu eingerichteten Dr. Fritz Erler-Juniorpreis, ausgezeichnet, in Anerkennung seiner überragenden Arbeiten zu der Bedeutung der CD40-CD154 Blockade in der Pathogenese der Transplantat-Arteriosklerose. Die Gottfried und Liselotte Naumann-Stiftung leistet einen besonderen Beitrag auf dem Gebiet der Augenheilkunde, speziell Klinisch Ophthalmo-Pathologischer Korrelationen und der Mikrochirurgie des Auges. In einem Rhythmus von vier Jahren wird ein herausragender Forscher zu dieser Thematik mit dem wissenschaftlichen Preis ausgezeichnet. Erstmalig wurde er 2006 auf dem World Meeting for Ophthalmology and Vision in Sao Paulo, Brasilien, an Herrn Prof. Thaddeus Dryja, Harvard Medical School, Boston, USA, für seine fundamentalen Beiträge zu den molekularbiologischen Ursachen der Retinitis pigmentosa vergeben. Die Dr. Norbert Henning Stiftung vergibt alle zwei Jahre einen Preis für außergewöhnlich gute wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Gastroenterologie. 2005 wurde Herr Prof. Dr. M.F. Neurath, Mainz, für seine Arbeiten über die Signaltransduktion in T-Lymphozyten und Tumorzellen ausgezeichnet.

Im Jahr 2006 wurde die Dr. Kurt und Margarete Groß-Stiftung ins Leben gerufen. Um den Stiftungszweck zu erfüllen, wird zweijährig ein Preis für eine besondere Leistung auf dem Gebiet der Kardiologie, Kardio-Physiologie oder der Herzchirurgie vergeben. Durch die Ria Freifrau von Fritsch-Stiftung (Ansprechpartner Herr H. Häberlein Ref. IV/4) wird der gleichnamige Preis an junge Wissenschaftler zur Förderung eines Forschungsvorhabens auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung vergeben. Auch die Sofie Wallner Stiftung (Ansprechpartner Herr Prof. Dr. W.

In addition to the ELAN programme and the Marohn Foundation, a number of foundations and endowments are established at the medical faculty, which support research. There are more than 20 supporting associations, which in most cases work closely with an institution. Furthermore, there are donations to the medical faculty. The Dr.-Fritz-Erler-Award for a reputed physician engaged in meritorious surgical medicine is donated every three years by the Dr.-Fritz-Erler-Fond. In 2005 the prize was given to Prof. Dr. Friedrich Magerl, Switzerland, for his outstanding contributions to spinal surgery. The Dr.-Fritz-Erler junior prize was newly established and first given to PD Stephan Ensminger, cardiac surgery, to appreciate his results of the role of CD40-CD154 blockade in the pathological mechanisms leading to the development of transplant arteriosclerosis. The Gottfried and Lieselotte Naumann-Fond make contributions to ophthalmology, especially to clinical ophthalmo-pathology and to microsurgery of the eye. In a four-year rhythm the prize is given to an extraordinary researcher. 2006 the first-time award was donated to Prof. Thaddeus Dryja, Harvard Medical School, Boston, USA, for his fundamental contribution to the molecular biology basics of retinitis pigmentosa, at the World Meeting for Ophthalmology and Vision in Sao Paulo, Brasilia. The Dr. Norbert Henning foundation gives every two years a prize for research in the field of gastroenterology. 2005 Prof. Dr. M.F. Neurath, Mainz, got the award for his work about photo transduction in T-lymphocytes and tumour cells.

In 2006 the Dr. Kurt and Margarete Groß-donation was founded to award a prize for projects in cardiology, cardiac-physiology or cardiac surgery, every two years. The Ria Freifrau von Fritsch foundation (contact: Mr. H. Häberlein Ref. IV/4) was established to support cancer research and to finance the Ria Freifrau von Fritsch-prize for an outstanding research achievement. The Sofie Wallner foundation (contact: Prof. Dr. W. Neuhuber) also supports cancer research, especially highly gifted young researchers interested in oncology by 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 (contact Mr. H. Häberlein Ref IV/4). 2005 a project of PD Dr. V. Mahler to environmental differences in patients with a tomato-allergy was cofinanced. The Wilhelm and Helene Dörfler-foundation (contact: Prof. Dr. J.Kalden) offers support for projects in clinical immunology (especially rheumatology). The Johanna Prey-foundation (contact: Prof. Dr. J. Kornhuber) supports research in the field of Alzheimers disease, especially by giving grants for doctoral theses. The Dr. Ernst and Anita Bauer-foundation is an unaffiliated donation with base in Nuremberg. Its aim is to support gifted young physicians, coming from Mittelfranken. To achieve this goal there are awards for extraordinary research results, benefits for doctorate theses, lecturat qualifications and research projects as well as grantships for a stay in a foreign lab-

Neuhuber) wurde zur Förderung der Krebsforschung gegründet und unterstützt nun junge Nachwuchswissenschaftler. Zudem vergibt die Stiftung jährlich den Sofie Wallner-Preis an onkologisch interessierte, hochbegabte Studenten und ermöglicht damit deren Forschungsaufenthalt an einem ausländischen Gastlabor. Für Umweltmedizinische Forschungsvorhaben ist eine Förderung durch die Adolf Rohrschneider-Stiftung möglich (Ansprechpartner: Herr H. Häberlein Ref. IV/4). Aus Mitteln der Stiftung konnte 2005 das Projekt „Umweltbedingte Unterschiede in der Allergenerkennung bei Tomatenallergischen Patienten" von Frau PD Dr. V. Mahler, Hautklinik, gefördert werden. Forschungsvorhaben zu klinischer Immunologie (insbesondere Rheumatologie) können eine Unterstützung durch die Wilhelm und Helene Dörfler-Stiftung erfahren (Ansprechpartner: Prof. Dr. J. Kalden). Die Johanna Prey-Stiftung dient der Förderung der Alzheimer Forschung (Ansprechpartner: Prof. Dr. J. Kornhuber), insbesondere durch Vergabe von Diplom- und Promotionsstipendien. Die Dr. Ernst und Anita Bauer-Stiftung ist eine selbstständige Stiftung mit Sitz in Nürnberg. Sie dient der Förderung und Unterstützung von herausragendem medizinischem Nachwuchs aus dem Raum Mittelfranken. Dies wird durch die Zuerkennung von Preisen für überragende Leistungen, die Gewährung von Zuschüssen für Dissertationen, Habilitationen und andere Forschungsvorhaben sowie die Unterstützung von Auslandsaufenthalten zu Forschungszwecken erreicht.

Mit dem Thiersch-Preis wird jährlich die beste und prägnanteste Habilitationsarbeit an der Medizinischen Fakultät ausgezeichnet. Außerordentliche Promotionsarbeiten werden jährlich mit dem Staedtler-Preis ausgezeichnet. Das Novartis-Forschungsstipendium wird von der Novartis-Stiftung finanziert und dient der Auszeichnung eines herausragenden Nachwuchswissenschaftlers an der Fakultät. 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, Medizinische Klinik 1). 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.

oratory. The best and concise lecturat qualification (*Habilitation*) is awarded yearly by the Thiersch-Prize. Most outstanding doctoral theses are awarded by the Staedtler-Prize. The Novartis research scholarship grants an outstanding junior scientist of the medical faculty. The *Stiftung für Lehre* (contact: Dr. Herrmannsdörfer, Med. 1) was founded to support and improve the education of young clinicians, by giving financial aid for lectures and research projects, and to provide grants for national and international students and lecturers exchange programs.

Medizinische Gesellschaft Erlangen

Erlangen Medical Society

Sprecher / Speaker
Prof. Dr. André Reis
Humangenetisches Institut
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. Die Kurzvorträge werden aber auf Grund einer Änderung der Habilitationsordnung zukünftig in einen anderen Rahmen gehalten. Ein wichtiges Ziel dieser Veranstaltungen ist die starke Einbindung von jungen Ärzten und Biomedizinern - und damit die wissenschaftliche Nachwuchsförderung. Die Hauptvorträge werden in enger Zusammenarbeit mit den Sonderforschungsbereichen der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Medizinischen Fakultät in Erlangen angeboten. Eine Liste bisheriger Redner ist auf der Internetseite des Dekanats der Medizinischen Fakultät einsehbar (http://www.dekanat.med.uni-erlangen.de). Die Medizinische Gesellschaft wird ab 2007 wieder mit der Societas Physico-Medica zu einer gemeinsamen Gesellschaft zusammengehen.

'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 is given by an internationally renowned speaker. In the past, this was preceded by four short presentations from junior scientists currently participating in the 'habilitation' procedure of the Faculty of Medicine. Due to a change in this procedure, though, these short presentations will no longer be given in the Medizinische Gesellaschaft. Intensive discussions and a direct interaction of young clinicians and bioscientists represent an important goal of these activities. The guest lectures have been organized in close 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 for Physics and Medicine Erlangen

Vorsitzender / Chairman
Prof. Dr. W. 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 1984-2006 insgesamt neun 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 2006 nine 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.

Humanmedizin

Medicine

Die Medizinische Fakultät ist für drei Studiengänge verantwortlich: **Humanmedizin**, **Zahnmedizin** und **Molekulare Medizin**. Im WS 2006/07 lag die Gesamtzahl der Studierenden an der Medizinischen Fakultät bei 2.835, davon 1.728 Frauen. Damit liegt der Frauenanteil nun bei ca. 61%. Laut der Studentenstatistik 06/07 stammen 63% der Studierenden aus Bayern und 31% aus anderen Bundesländern. Der Ausländeranteil betrug zum WS 06/07 insgesamt 6%. Zum ersten Fachsemester wurden 272 Studierende zugelassen, hier war der Frauenanteil 62%, der Ausländeranteil 6,6%. Zur Zulassung zum Studium der Molekularen Medizin ist anzumerken, dass hier die Zahl der Bewerber die 33 Studienplätze, die pro Jahr angeboten werden, etwa um das 20-fache übersteigt. Die Auswahl erfolgt nach ZVS - Kriterien, was in einem numerus clausus von ca 1,3 resultierte. Seit Herbst 2006 ist der Studiengang Humanmedizin vollständig auf die neue ÄAppO umgestellt. In den letzten Semestern wurden Lehrveranstaltungen nach der neuen ÄAppO für Ärzte angeboten und durchgeführt. In Erlangen wurden die beiden letzten Studiensemester, das neunte und zehnte Fachsemester, vollständig auf Blockunterricht umgestellt, der durch ein Internet-basiertes Buchungssystem unterstützt wird. Es ist möglich, alle Studierenden innerhalb eines Jahres (inklusive große Teile der vorlesungsfreien Zeit) durch alle geforderten Blockpraktika in unserem Universitätsklinikum zu führen.

Online-Evaluation der Lehrveranstaltungen

Das für die interne Evaluation der Lehrveranstaltungen im Wintersemester 04/05 eingeführte Programm EVALuna hat sich in seiner Anwendung bewährt. Neben der zeitnahen Verfügbarkeit der Evaluationsergebnisse stellt EVALuna durch eine direkte Kommunikation zwischen Teilnehmern und Lehrenden Methoden für eine konsequente Verbesserung der Qualität der Lehre zur Verfügung. Hierdurch können nicht nur die Lehrveranstaltungen besser auf die Bedürfnisse der Studierenden angepasst werden, sondern auch die Lehrerfolge gemessen und gegebenenfalls optimiert werden. Hierzu ist jedoch unbedingt eine aktive Mitarbeit seitens der Studierenden erforderlich. Das Programm bietet den Studierenden die Möglichkeit, die besuchten Lehrveranstaltungen völlig anonym zu evaluieren und darüber hinaus sich auch diese Evaluationsleistung bescheinigen zu lassen. Die Lehrveranstaltungen der Medizinischen Fakultät wurden im WS 06/07 von 2182 von insgesamt 2809 immatrikulierten Studierenden bewertet, also von ca. 78%. Da die Scheinausgabe für bestimmte Lehrveranstaltungen in jedem Semester an die Vorlage der Evaluationsbescheinigung gebunden ist, wird eine hohe Beteiligung der Studierenden an der Evaluation garantiert.

The Medical Department consists of three study programs: **Medicine**, **Dentistry**, and **Molecular Science**. In the 2006/07 winter term 2,835 students were enrolled in these three study programs, of which 1,728 were female. Thus, the percentage of women studying in the Medical Department rose to 61%. According to the statistics of the University of Erlangen for the 2006/07 winter term, 63% of the students enrolled in the Medical Department came from Bavaria, 31% came from other German states, and 6% of the students were foreigners. In the 2006/07 winter term, 272 of those students began their first semester in the Medical Department, 62% of which were female and 6.6% were foreigners. In the study program for Molecular Science there were twenty times as many applicants as there were places in the program. Consequently, applicants were chosen according to the criteria of the Central Office for the Allocation of university places in Germany (ZVS), which means that in order to study Molecular Science at the Medical Department in Erlangen, one had to have had an average grade of 1.3 in the final secondary-school examination (Abitur). As of fall 2006 the study program for Medicine has been reorganized according to the new regulations on the licensing of doctors. Theoretical classes and practical courses have been changed in order to fulfill the requirements of the new regulations. Both the 9th and the 10th semester, the last two semesters of theoretical courses, have been reorganized as block courses. Students can now sign up for all offered courses through an online enrollment system. It is possible for students to complete all required block courses in one year.

Online-Evaluation

In order to make an evaluation of all study courses offered in the Medical Department possible, an online evaluation system called EVALuna was introduced in the 2004/05 winter term. Since its introduction, the results have been quite satisfactory; the statistics of the online evaluations are immediately available, and are displayed in an easily understood format. EVALuna helps to improve communication between students and instructors and thus provides a means to better the quality of theoretical classes and practical courses. Both can be organized according to the students' needs and the learning results can be measured and optimized if necessary. Active participation of the students, however, is essential. EVALuna enables the students to anonymously evaluate the classes they have attended. In the 2006/07 winter term 2,182 out of a total of 2,809 students evaluated the classes in the Medical Department, making a total of about 78%. Such a high percentage of participation is made possible by requiring that the evaluation is completed before the student may obtain one of their certificates of course completion.

Lehrpreise
Die Lehrpreise werden für herausragende und beispielhafte Leistungen in der wissenschaftlichen Lehre an Mitglieder der Universität vergeben und dienen der weiteren Verbesserung der Lehre an der Universität Erlangen-Nürnberg. Dabei ist besonders zu bemerken, dass die Finanzierung der Lehrpreise über die Leistungsorientierte Mittelvergabe erfolgt. Die Kliniken und Institute, deren Hochschullehrer bei der Evaluation der Lehrveranstaltungen am besten abschneiden, erhalten Lehrpreise. Die Kliniken bzw. Abteilungen der besten drei Dozenten im klinischen Teil des humanmedizinischen Studiums erhalten 30.000 €, 20.000 € und 10.000 €. Da in der Zahnmedizin weniger Lehrstühle an der curricularen Lehre beteiligt sind, wird im klinischen Bereich nur ein Preis in Höhe von 10.000 € für den besten Dozenten vergeben. Die Lehrpreise gehen nicht an den einzelnen Hochschullehrer, sie sind zusätzliche Budgeteinnahmen der Kliniken. Im Bereich der vorklinischen und klinisch-theoretischen Institute werden ebenfalls Lehrpreise vergeben jedoch ohne Dotierung, da hier nach wie vor eine kameralistische Bewirtschaftung erfolgt. Außerdem werden alle klinischen Kurse einmal pro Semester von den Studenten bewertet. Die zehn besten Veranstaltungen werden mit insgesamt 165.000 € pro Semester belohnt. Berücksichtigt werden hierbei nur Veranstaltungen, für die mindestens 30 Studierende ein Votum abgegeben haben.

Examensfeier
Seit dem Wintersemester 2004/05 veranstaltet die Medizinische Fakultät zweimal jährlich eine Examensfeier. Eingeladen werden alle erfolgreichen Absolventen des Staatsexamens und deren Angehörige. An der Durchführung der Feierlichkeiten ist der Alumni-Verein der Medizinischen Fakultät maßgeblich beteiligt. Zusätzlich findet einmal jährlich eine Promotionsfeier statt.

Fächerübergreifende Leistungsnachweise
Seit Herbst 2006 ist der Studiengang Humanmedizin vollständig auf die neue ÄAppO umgestellt. Im Zuge der Umstellungen wurde das problemorientierte und fächerübergreifende Lernen verstärkt in die curricularen Lehrveranstaltungen der Medizinischen Fakultät integriert. Die Studierenden müssen in den sog. Fächerübergreifenden Leistungsnachweisen (FÜL A-C) Fragen zu verschiedenen Fachgebieten in einer Prüfung beantworten. Nach unserer Studienordnung beinhaltet die Fächerkombination A die Fächer Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie, die Fächerkombination B die Fächer Psychiatrie, Psychosomatik und Neurologie und die Fächerkombination C die Fächer Frauenheilkunde/Geburtshilfe, Humangenetik und Kinderheilkunde („perinatale Medizin"). Die FÜL-Prüfungen werden am Ende des Semesters als Multiple Choice- Prüfungen durchgeführt, wobei etwa die Hälfte der Fragen als fächerübergreifend ausgewiesen ist.

Erlangen hat im Jahr 2005 in Vorklinik und Klinik sehr gut abgeschnitten und zählt hinsichtlich der objektivierbaren Ausbildungsleistung zu den Spitzenfakultäten im Lande. Laut der

Teaching Awards
Certificates and grants are given to instructors of the Medical Department for excellent and exemplary teaching. They are meant to further motivate instructors to improve theoretical classes and practical courses. It is noteworthy that teaching awards are financed by the achievement-oriented funds allocation (LOM). Clinics and institutions whose instructors do best in the online evaluation receive the grants for good teaching performance. The best three instructors of the clinical part of the study program (semester 4 – 10) for Medicine receive grants of 30.000 €, 20.000 € and 10.000 €. Since fewer professorships in the study program for Dentistry participate in the instruction of students, only one grant (10.000 €) is awarded to an instructor in the clinical part of the study program for Dentistry. The awarded instructor receives a certificate for good teaching; the grants go to the clinic/institution of the instructor and add to their respective budgets. Instructors in the pre-clinical or theoretical part of the medical study program (semester 1-4) receive certificates only; grants cannot be awarded due to cameralistic accountancy. Additionally, the departments that offer the top ten classes - according to the student evaluations - are rewarded a total of 165000 €. A class can, however, only receive a grant if it has been evaluated by at least 30 students.

Graduation Celebration
Since the 2004/05 winter term, the Department of Medicine has organized a graduation celebration twice a year. All students who have successfully passed the final medical state examination and their family members are invited to the event. The newly found Alumni Association of the Medical Department participates to a significant degree in the organization of the graduation celebration. Additionally, once a year the Medical Department organizes a celebration for all members of the department who have successfully completed their doctor's thesis.

Interdisciplinary examinations
Since the study program for Medicine was reorganized according to the new approbation regulations, the concepts of interdisciplinary and problem oriented learning have been further integrated in the course schedule. In the so called interdisciplinary examinations (FÜL) the students have to answer questions which address more than one field of medical training. According to the new regulations, the interdisciplinary examination A (FÜL A) combines the fields of surgery, anesthesiology, and urology. In the interdisciplinary examination B (FÜL B) the fields of psychiatry, psychosomatics, and neurology, and in C (FÜL C) gynecology, human genetics, and pediatrics (perinatal medicine) are combined. The interdisciplinary examinations (FÜL A – C) take place at the end of each semester as multiple-choice tests; about half the questions in each exam are designated as interdisciplinary.

According to the statistics published by the Institute for Medical and Pharmaceutical Examinations (IMPP) for the academic year 2005, the students of the Medical Department in Erlangen who participated in the first part of the standardized

Statistik des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen erbrachten die Erlanger Medizinstudenten in der Ärztlichen Vorprüfung im bayernweiten Vergleich hinter Würzburg die zweitbesten Leistungen. Auch bei den Ergebnissen des 2. Staatsexamens lag Erlangen im Vergleich zu den anderen bayerischen Universitäten im Jahr 2005 hinter Regensburg auf Platz 2. Dieses Ergebnis ist insbesondere deshalb positiv zu bewerten, weil die Studierenden der Medizin in Bayern im bundesweiten Vergleich an der Spitze liegen. Hervorzuheben ist auch, dass ein Großteil der Studierenden in Erlangen das Studium der Medizin in der vorgegebenen Regelstudienzeit absolviert und dabei auch gute bis sehr gute Prüfungsergebnisse erzielt.

medical state examination achieved the second best results in comparison with all other medical departments in Bavaria. The students who passed the second and final part of the medical state examination are second best in Bavaria as well. These results are especially noteworthy, since, in general, the medical students in Bavaria do better (in the standardized nationwide state examination) than their fellow students in all other German states. Additionally, a higher percentage of students who enroll in one of the study programs for the Medical Department in Erlangen graduate with good or very good success in the prescribed time of 12 semesters. These results show that the education received from the Medical Department of the University of Erlangen is among the best in Germany.

Zahnmedizin

Dentistry

Die Universität Erlangen-Nürnberg bildet pro Jahr ca. 100 Studierende der Zahnmedizin aus. Der Anteil der curricularen Lehre und der Prüfungszeiten ist vor allem durch den Praxisanteil 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 sehr gut. Durch den Neubau der Vorklinik und der zahnmedizinischen Bibliothek 1998, die Neuausstattung der Hörsäle einschließlich aktuellster Medienanlagen sowie durch die im Jahr 2004 abgeschlossene komplette Neuausstattung des Phantomkursraumes und der zahnärztlichen Polikliniken (neue zahnärztliche Einheiten) 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 schon eine Neuorientierung der Lehre (z. B. Prophylaxe im ersten Semester) umgesetzt. Mit einer künftigen Approbationsordnung Zahnmedizin 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 im Zusammenhang mit dem QM führt dies zu einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung der Lehre.

Each year, the University of Erlangen-Nürnberg trains about 100 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 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 pre-clinic 1998, 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 2003/04 complete refurnishing of the phantom course room and the dental outpatients' clinic with new dental units mean that all the requirements for modern, clinically oriented dental medicine education have been met. As, in a 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 practice 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 the future it is planned to adapt the pre-clinical stage of dental medicine extensively to the first stage of medical course. This would be an important step towards 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 updating and restructuring the results are immediately taken heed of by current teaching at the time and ensure in connection with QM a continual improvement in the quality of the teaching.

Diplomstudiengang Molekulare Medizin

Degree Program in Molecular Medicine

Koordinator / Coordinator: Prof. Dr. C.-M. Becker
Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin
Institut für Biochemie, Emil-Fischer-Zentrum
Fahrstr. 17, 91054 Erlangen
http://www.molmed.de
E-Mail: molmed@biochem.uni-erlangen.de

1. Übersicht

Der Studiengang *Molekulare Medizin* verbindet die Fragestellungen der Medizin mit den Arbeitsweisen der Molekularbiologie, Biochemie und Genomik. 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 Erlanger Studiengang *Molekulare Medizin* stößt bundesweit auf großes Interesse. Jeweils zum Wintersemester werden 33 Studenten zugelassen, denen zuletzt (2007) 728 Bewerber gegenüberstanden. Im Wintersemester 2006/2007 wurden die Studienanfänger letztmalig in den bisherigen Diplomstudiengang zugelassen, beginnend mit dem Folgejahr wird dem Bologna-Schema entsprechend ein zweistufiger Bachelor/Master-Studiengang *Molekulare Medizin* angeboten.

2. Ziele des Studiengangs Molekulare Medizin

Während sich die Medizin unter dem Einfluss molekularer und zellbiologischer Methoden wandelt, spiegelt unsere Bildungslandschaft diese Veränderungen erst ansatzweise wider. In traditionellen Studiengängen verteilen sich Inhalte und Methoden der Molekularen Medizin 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. Demgegenüber bieten *Medical Schools* in den USA neben dem zum Medical Doctor (MD) führenden Medizinstudium eigenständige Studiengänge der Basic Sciences (Biochemie, Pharmakologie, Physiologie etc.) an, die mit dem Master of Science oder dem PhD (Doctor of Philosophy) abgeschlossen werden.

Der Studiengang *Molekulare Medizin* trägt diesen Entwicklungen mit einem interdisziplinären Kurrikulum Rechnung, in das

1. Introduction

The degree program in *Molecular Medicine* combines both, the subjects of experimental medicine and the approaches of molecular biology, biochemistry, and genomics. This program 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* has been met by an extraordinary interest. Each academic year, 33 students are admitted, as compared to more than 728 applications in 2007. At the beginning of the winter semester 2006/2007, the final class has been admitted to the traditional 'diploma track' program. Starting with admissions to the winter term of 2007/2008, *Molecular Medicine* will be converted to a B.Sc. / M.Sc. program, consistent with the declaration of Bologna.

2. Objectives of the degree program in Molecular Medicine

Under the influence of molecular and cellular methods, medicine has changed fundamentally. Yet, higher education in Germany has only begun to reflect these changes. Traditionally, subjects and methods of molecular medicine are distributed over different 'Fakultäten' of our universities. Degree programs in the biological sciences offer many of the methods used in *molecular medicine*, but do so without a systematic presentation of medical subjects. In medical programs, on the other hand, basic science aspects are widely restricted to the needs of medical practice. This contrasts the situation at medical schools in the USA: In addition to the doctoral degree in medicine (M.D.), curricular programs in the basic medical sciences (biochemistry, pharmacology, physiology etc.) are offered leading to M.Sc. or Ph.D. 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, which also covers clinical aspects. The current 'diploma track' program covers four years, plus one se-

auch klinische Lehrangebote integriert sind. Das bisherige Diplomstudium umfasst 9 Fachsemester, wobei im viersemestrigen *Grundstudium* umfangreiche Lehrimporte aus den Naturwissenschaften erfolgen:

1. Biometrie/ Bioinformatik
2. Anorganische Chemie
3. Organische Chemie
4. Physikalische Chemie
5. Physik
6. Biochemie und Molekularbiologie
7. Zytologie (Zellbiologie)
8. Histologie und Anatomie
9. Physiologie
10. Virologie (inkl. Vektorkunde)
11. Mikrobiologie
12. Krankheits- und Therapielehre

Das *Hauptstudium* gliedert sich in eine Aufbau- und eine Vertiefungsphase. 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 Erfahrungen. Aus drei Fachgruppen (A, B, C) werden ein Hauptfach und zwei Nebenfächer gewählt:

A. Struktur und Entwicklung
1. Molekulare Zellfunktionen
2. Architektur von Biopolymeren
3. Embryologie / Entwicklung
4. Versuchstierkunde

B. Signalketten und Wirkstoffe
5. Humangenetik
6. Pharmakologie und Toxikologie
7. Neurowissenschaften
8. Wissenschaftsgeschichte / Ethik

C. Infektion und Pathogenese
9. Mikrobiologie
10. Immunologie
11. Virologie
12. Molekulare Pathomechanismen

D. Molekulare Bildgebung
(in Vorbereitung für 2008)

Eine thematische Erweiterung wird der Studiengang durch Zuwendungen aus dem Innovationsfonds der Universität Erlangen-Nürnberg erfahren: Durch die Einrichtung einer neuen Professur für *Molekulare Medizin* wird das Kurrikulum des Hauptstudium ab 2008 um ein neues Modul '*D. Molekulare Bildgebung*' erweitert werden. Dieses Modul soll eine weitere wissenschaftliche Stärke des Standorts Erlangen widerspiegeln

mester for thesis work. The undergraduate phase *(Grundstudium)* comprises two years and its syllabus heavily draws on contributions from the science faculties:

1. Biometrics / bioinformatics
2. Inorganic chemistry
3. Organic chemistry
4. Physical chemistry
5. Physics
6. Biochemistry and molecular biology
7. Cytology (cell biology)
8. Histology and anatomy
9. Physiology
10. Virology (incl. vectors)
11. Microbiology
12. Disease and therapy

The graduate phase *(Hauptstudium)* contains a phase extending the undergraduate training *(Aufbauphase)*, as well as a specialization phase *(Vertiefungsphase)*. During the *Aufbauphase*, the core curriculum will be complemented with a focus on pathology and pharmacology. The main training goal of the specialization phase is to acquire a deeper understanding of science by working with original publications. 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

B. Signals and Mediators
5. Human genetics
6. Pharmacology / toxicology
7. Neurosciences
8. History and ethics of science

C. Infection and Pathogenesis
9. Microbiology
10. Immunology
11. Virology
12. Molecular pathogenesis

D. Molecular Imaging
(in preparation for 2008)

Receiving additional support from the Innovation Initiative at University of Erlangen-Nürnberg, the degree program will be able to address an additional topic: In 2008, a newly established professorship for molecular medicine will further extend the curriculum and offer a new module '*D. Molecular imaging*'. This module will reflect another scientific strength of Erlangen, as

und den Studiengang an einer interdisziplinären Schnittstelle mit industriellen Applikationen vernetzen.

Die neu zugelassenen Studenten werden durch ein Symposium begrüßt, das den Studiengang *Molekulare Medizin* und die Medizinische Fakultät vorstellt. Diese Symposien stoßen bei den Erstsemestern ausnahmslos auf großes Interesse. Zudem wird der Studiengang durch ein Mentorenprogramm begleitet, in dem jeder Student durch einen am Grundstudium beteiligten Dozenten betreut wird. Das Mentorenprogramm gewährleistet eine enge Rückmeldung von Studierenden zu Dozenten.

Beendet wird das Studium mit der Diplomprüfung und einer Diplomarbeit von 6 Monaten Dauer. Der Studiengang schließt gegenwärtig mit dem Grad 'Dipl.-Molekularmediziner/in' ab. In den seit 1999 existierenden Diplomstudiengang wurden die Studienanfänger allerdings zum Wintersemester 2006/2007 letztmalig zugelassen, da ab dem Folgejahr der zweistufige Bachelor/Master-Studiengang *Molekulare Medizin* angeboten werden wird. Die aufwendige Umstrukturierung des Studiengangs wird von der Medizinischen Fakultät seit März 2006 mit einer Verwaltungsstelle (Teilzeit) unterstützt. Die neue Studienstruktur sieht vor, dass das Grundstudium und die bisherige Aufbauphase in den Bachelor-Studiengang überführt werden, während die vier Module der bisherigen Vertiefungsphase zusammen mit einer experimentellen Abschlussarbeit den Kern des ab 2010 angebotenen Master-Studiengangs bilden werden.

3. 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 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 die Studenten jeweils zur Hälfte aus Bayern bzw. dem übrigen Bundesgebiet oder dem Ausland. Diese Verteilung belegt die überregionale Attraktivität unseres Studienangebots.

Auf jeden Studienplatz entfallen derzeit über 22 Bewerbungen. Mit einer Grenznote von 1,2 hat sich der Diplomstudiengang im Wintersemester 2006/2007 durch sehr strenge Zulassungskriterien ausgezeichnet, für den neuen Bachelor-Studiengang sind diese Anforderungen im Wintersemester 2007/2008 sogar

it will bridge the gap between the degree program and industrial applications.

The freshmen in *Molecular Medicine* are welcomed by an annual symposium, introducing them to the program and the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg. In recent years, these symposia have encountered an extraordinary interest among the new students. Moreover, students are offered support by an academic mentoring program. The mentors are recruited among the lecturers involved in the undergraduate phase of the program, ensuring a close feedback from students to faculty.

Currently, the program results in a final examination (Diplomprüfung) and a mandatory thesis (Diplomarbeit) covering 6 months of laboratory work, after which the degree of 'Dipl.-Molekularmediziner/in' will be conferred. While *Molecular Medicine* had been offered as a 'diploma track' program since 1999, this type of program has been closed with admissions for winter of 2006/2007. Starting with winter of 2007/2008, *Molecular Medicine* will be offered as a Bologna style Bachelor of Science / Master of Science program. This extensive restructing of the degree program receives support from the Medical Faculty by granting the position of a part-time administrative assistant. Taken together, the former *Grundstudium* and *Aufbauphase* will converge into the new B.Sc. curriculum, while the modules of the previous Vertiefungsphase plus an experimental thesis will constitute the nucleus of the new M.Sc. program to be first offered in 2010.

3. 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 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, half of the students enrolled in *Molecular Medicine* are in-state students from Bavaria, while the other half originate from other German 'Länder' (states) or are international students. This situation demonstrates the nationwide attractiveness of our study program.

Presently, more than 22 applicants compete for one admission slot in *Molecular Medicine*. For the winter term of 2006/2007,

weiter angestiegen. Das Auswahlverfahren folgt der Bayerischen Hochschulzulassungsverordnung, wobei 90 % der Studienplätze nach dem Abiturdurchschnitt und 10 % nach Wartezeit vergeben werden. Das Zulassungsverfahren und die Kapazitätsberechnung sind 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 2006/2007 wurde der achte und damit letzte Jahrgang in den Diplomstudiengang *Molekulare Medizin* zugelassen; ab Wintersemester 2007/2008 wird Studienanfängern der neuen Bachelor-Studiengang angeboten. Wie die bisherigen Erfahrungen gezeigt haben, kommt es im ersten Semester und erneut kurz vor dem Vordiplom zu einem geringen Schwund der Studentenzahl. Die befragten Studierenden führen überwiegend die starke naturwissenschaftliche Orientierung als Grund für den Fachwechsel an. Durch eine Intensivierung der Studienberatung und einen Online-Eignungstest unter *www.molmed.de* wird möglichen Fehleinschätzungen der Studienanforderungen unter Studienbewerbern vorgebeugt. Dieser geringen Abwanderung steht allerdings ein hoher Zulassungsdruck durch Seiteneinsteiger aus den Studiengängen Medizin, Biochemie und Biotechnologie gegenüber. Die Beratung von 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 bisher mit über 80 % erfreulich hoch. Die erste Studentengeneration der *Molekularen Medizin* konnte ihr Studium bereits 2004 erfolgreich abschließen. Für die experimentell ausgerichteten Diplomarbeiten ist eine Regelzeit von 6 Monaten vorgesehen, die überwiegend eingehalten wird. In jedem Abschlussjahr konnten exzellente Diplomarbeiten durch Preise der Universität oder externe Stifter ausgezeichnet werden.

Nachdem im ersten Jahrzehnt des Studiengangs *Molekulare Medizin* zunächst keine zusätzlichen Haushalts- oder Personalmittel zur Verfügung standen, konnte inzwischen aus dem Innovationsfonds des Freistaats Bayern eine Professur für Molekulare Bildgebung eingeworben werden, die im Wintersemester 2007/08 besetzt werden soll. Das Kernkurrikulum wird überwiegend durch die Institute der Vorklinik, die Theoretischen Institute sowie das Nikolaus-Fiebiger-Zentrum getragen. 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.

admission requirements for the 'diploma track' program had reached the highly selective grade point average of 1.2, representing extremely strict criteria. For the winter term of 2007/2008, the new B.S. program even exceeded these criteria. Admission procedures follow federal and state regulations (Bayerische Hochschulzulassungsverordnung). Accordingly, 90 % of admissions are 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. These rulings underscore the right of the university to adapt educational programs to current scientific developments.

The winter term 2006/2007 has marked the eighth and final year that students were admitted to the 'diploma track' program in *Molecular Medicine*; effective in winter term 2007/2008, new students will exclusively be offered the B.S. program. 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' examinations 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. 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 trying to enter from medicine, biochemistry or biotechnology. 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 period of time, has exceeded 80 %. In summer of 2004, the 'Diplom' degree was be conferred to the first class of the program. Regularly, diploma theses require 6 months of lab work. In each graduation class, several excellent theses have won prices from the university or external foundations.

In its first decade, the degree program in *Molecular Medicine* has been implemented in a very efficient way, with no additional university budget or outside funding available. In the meantime, a new professorship for molecular imaging has been awarded by the Innovation Initiative at University of Erlangen-Nürnberg. This position will be filled in the winter semester of 2007/08. The core curriculum in *Molecular Medicine* is mainly taught by preclinical and theoretical institutes, and the Nikolaus-Fiebiger-Center. 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 the life sci-

4. Perspektiven

An den Studiengang *Molekulare Medizin* schließen hochwertige Promotionsmöglichkeiten an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg an. In Zusammenarbeit mit den Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Friedrich-Alexander-Universität steht den Absolventen der Molekularen Medizin die Möglichkeit zur Promotion zum Dr. rer. nat. offen. Gegenwärtig schließen die ersten Molekularmediziner ihre Promotionen ab. Der Studiengang *Molekulare Medizin* soll zur wissenschaftlichen und praktischen Arbeit in medizinischer Forschung, Labordiagnostik und medizinischer Biotechnologie befähigen. Seinen Absolventen werden 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 warten Aufgaben im Rahmen der molekularen Diagnostik auf DNA- und Proteinniveau bei medizinischen und biotechnischen Fragestellungen. Langfristig wird sich der Studiengang *Molekulare Medizin* durch den beruflichen und akademischen Erfolg seiner Absolventen bewähren.

ences, bio- and nanotechnology. Since the Erlangen program in *Molecular Medicine* has been established, similar courses have also been introduced by the Universities of Freiburg, Würzburg, Bonn, Göttingen and Ulm.

4. Perspectives

The degree program in *Molecular Medicine* has paved the way for a high-quality doctoral program at Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nürnberg. Graduates may enroll in a doctoral program (Dr. rer. nat.) offered in collaboration with the Faculty of Sciences. At present, the first graduates of *Molecular Medicine* program are in a stage of completing their doctoral theses. 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 variety of occupational fields in industry, private laboratory and public institutions will be open to graduates of *Molecular Medicine*. Industrial employment options 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. In a longer perspective, the degree program in *Molecular Medicine* will prove its concepts through successful professional and academic carriers of its graduates.

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