

Forschungsbericht 2009

Medizinische Fakultät

 Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Inhalt

Einleitung 6

VORKLINISCHE INSTITUTE

Anatomisches Institut

Lehrstuhl für Anatomie I 10
 Lehrstuhl für Anatomie II 12

Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Lehrstuhl für Physiologie 14

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie) 16

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin 18
 Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie 20

KLINISCH-THEORETISCHE INSTITUTE

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie 22
 Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik 24

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Lehrstuhl für Geschichte der Medizin 26
 Professur für Ethik der Medizin 28

Pathologisches Institut

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie 30
 Nephropathologische Abteilung 32

Neuropathologisches Institut

Lehrstuhl für Neuropathologie 34

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie 36

Virologisches Institut –

Klinische und Molekulare Virologie

Lehrstuhl für Klinische Virologie 38
 Franz-Penzoldt-Zentrum für Experimentelle Biomedizin 40

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie 42
 Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie 44
 Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz 46

Humangenetisches Institut

Lehrstuhl für Humangenetik 48

Institut für Rechtsmedizin

Lehrstuhl für Rechtsmedizin 50

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin 52

Institut für Medizinische Physik

Lehrstuhl für Medizinische Physik 54

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung) 56
 Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung) 58

KLINISCHE INSTITUTE AUSSERHALB DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS

Institut für Biomedizin des Alterns

Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatric) 60

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus

Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie.. 62
 Orthopädisch – Rheumatologische Abteilung 64

UNIVERSITÄTSKLINIKUM

Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

Lehrstuhl für Innere Medizin I 66

Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin II 68

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin III 70

Molekular-Immunologische Abteilung 72

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin IV 74

Medizinische Klinik 5 - Hämatologie und Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie 76

Nuklearmedizinische Klinik

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin 78

Radiologisches Institut

Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie 80

Neuroradiologische Abteilung 82

Chirurgische Klinik

Lehrstuhl für Chirurgie 84

Kinderchirurgische Abteilung 86

Unfallchirurgische Abteilung 88

Transfusionsmedizinische und
Hämostaseologische Abteilung 90

Plastische und Handchirurgische Klinik 92

Herzchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Herzchirurgie 94

Urologische Klinik

Lehrstuhl für Urologie 96

Anästhesiologische Klinik

Lehrstuhl für Anästhesiologie 98

Frauenklinik

Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde 100

Strahlenklinik

Lehrstuhl für Strahlentherapie 102

Kinder- und Jugendklinik

Lehrstuhl für Kinderheilkunde 104

Kinderkardiologische Abteilung 106

Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten 108

Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie

Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde 110

Phoniatische und Pädaudiologische Abteilung 112

Augenklinik

Lehrstuhl für Augenheilkunde 114

Neurologische Klinik

Lehrstuhl für Neurologie 116

Molekular-Neurologische Abteilung 118

Neurochirurgische Klinik

Lehrstuhl für Neurochirurgie 120

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie 122

Kinder- und Jugendabteilung für
Psychische Gesundheit 124

Psychosomatische und
Psychotherapeutische Abteilung 126

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie 128

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und
Kinderzahnheilkunde 130

Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
insbesondere zahnärztliche Prothetik 132

Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
insbesondere Kieferorthopädie 134

**SONDERFORSCHUNGSBEREICHE UND
FORSCHERGRUPPEN**

Sonderforschungsbereich 423: Nierenschäden:
Pathogenese und Regenerative Mechanismen 136

Sonderforschungsbereich 466:
Lymphoproliferation und Virale Immundefizienz 137

Sonderforschungsbereich 473:
Schaltvorgänge der Transkription 138

Sonderforschungsbereich 539:
Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom ... 139

Sonderforschungsbereich 603:
Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer
Szenen und Sensordaten 140

Sonderforschungsbereich 643:
Strategien der zellulären Immunintervention 141

Klinische Forschergruppe 106:
Endorganschäden bei arterieller Hypertonie 142

Klinische Forschergruppe 130:
Determinanten und Modulatoren der
postoperativen Schmerzverarbeitung 143

Klinische Forschergruppe Bayerisches Immuntherapie –
Netzwerk (BayImmuNet): Adoptive Immuntherapie 144

Forschergruppe 661:
Multimodale Bildgebung in der
präklinischen Forschung 145

Forschergruppe 832:
Regulatoren der humoralen Immunität 146

Forschergruppe 894:
Strömungsphysikalische Grundlagen der
menschlichen Stimmgebung 147

Nationales Referenzzentrum für Retroviren 148

Nationales Genomforschungsnetzwerk –
Genomnetz Infektion und Entzündung, Arbeitspaket
„virale Infektionen“, Standort Erlangen 149

Nationales Genomforschungsnetzwerk –
Genomnetz Mentale Retardierung (MRNET),
Standort Erlangen 150

Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften
und der Literatur, Mainz 151

GRADUIERTENKOLLEGS

Graduiertenkolleg 516:
Kulturtransfer im europäischen Mittelalter 152

Graduiertenkolleg 592: Lymphozyten –
Differenzierung, Aktivierung und Deviation 153

Graduiertenkolleg 1071: Viren des Immunsystems 154

Internationales Doktorandenkolleg des Elitenetzwerks
Bayern: Leitstrukturen der Zellfunktion 155

Erlangen Graduate School in Advanced Optical
Technologies (SAOT) 156

INTERDISZIPLINÄRE ZENTREN

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)	157
Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH)	158
Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie (IZG)	159
Interdisziplinäres Zentrum für Funktionelle Genomik (FUGE)	160

FORSCHUNGSFÖRDERUNG

ELAN-Programm – Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum	161
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung	162
Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung	163

AKADEMISCHE GESELLSCHAFT

Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen	164
---	-----

STUDIENGÄNGE

Studiengang Humanmedizin	165
Studiengang Zahnmedizin	167
Studiengang Molekulare Medizin	168
Medical Process Management	170

ANHANG

Ehrenpromotionen	171
Auswahl von Preisen 2007 – 2008	172
Promotionen, Facharztausbildungen, Zusatzausbildungen, Habilitationen	174
In Memoriam	191
Impressum	192

Medizinische Forschung in Erlangen

Mit dem Forschungsbericht aus den Jahren 2007 und 2008 möchten wir zum fünften Mal einen Überblick über die Forschungsschwerpunkte und Forschungsprojekte der Vorklinischen und Klinisch-Theoretischen Institute sowie der Kliniken und Klinischen Abteilungen an 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 Öffentlichkeit gewidmet und richtet sich an jeden Interessierten innerhalb und außerhalb der Universität. Er dient der internen und interdisziplinären Information und möchte Anregungen für künftige Kooperationen geben.

Die Medizinische Fakultät hat für sich vier Forschungsschwerpunkte definiert, die im Jahr 2006 vom Wissenschaftsrat positiv begutachtet wurden:

1. Infektionsforschung und Immunologie,
2. Nieren- und Kreislaufforschung,
3. Neurowissenschaften (inkl. Glaukome), Schmerz und
4. Tumorforschung.

Diese Forschungsschwerpunkte sind durch drei methodenorientierte Querschnittsbereiche miteinander vernetzt: Molekulare Medizin, Medizintechnik und klinische Studien. Durch gelebte Interaktion zwischen der Grundlagenforschung, klinischer Forschung und Anwenden spannt sich die translationale Forschung, d.h. die Patientenorientierung als Dach über die gesamten Forschungsaktivitäten der Medizinischen Fakultät Erlangen. Medizinische Forschung soll nicht nur der akademischen Wahrheitsfindung und Wissensmehrung dienen, also kein Selbstzweck im berühmten „Elfenbeinturm“ sein, sondern muss – gewissermaßen als Effizienzkriterium - in ein Mehr an Therapieerfolg für unsere Patienten münden.

Die Schwerpunkte definieren sich über interdisziplinäre Forschungverbünde, die durch externe Drittmittelförderung im Rahmen von Sonderforschungsbereichen, Graduiertenkollegs, DFG-Forschergruppen und Verbundvorhaben des BMBF und der EU gefördert werden. Ab der Seite 136 werden sie in diesem Bericht näher erläutert.

Die Drittmittelinwerbung ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. Im Jahr 2008 hat die Medizinische Fakultät über 32 Mio. Euro an Drittmitteln eingeworben.

Die Medizinische Fakultät ist darüber hinaus maßgeblich an den universitären Wissenschaftsschwerpunkten „Molekulare Lebenswissenschaften und Medizin“ und „Medizintechnik“ beteiligt. Hier findet in den Forschungsverbänden eine enge Verknüpfung mit Einrichtungen der Technischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät statt. Der SFB 796 Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen wurde Ende 2008 vom DFG-Senat positiv bewertet und zur Förderung freigegeben. Wie Krankheiten durch Viren und Bakterien entstehen - zu dieser zentralen medizinischen Frage will der SFB 796 neue grundlegende Erkenntnisse erarbeiten. Neben der Medizinischen Fakultät sind die Naturwissenschaftliche Fakultät und das Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen (IIS) beteiligt.

Im Berichtszeitraum 2007 bis 2008 wurden vielfältige Aktivitäten eingebracht, um den Profilierungsprozess weiter voran zu treiben und die



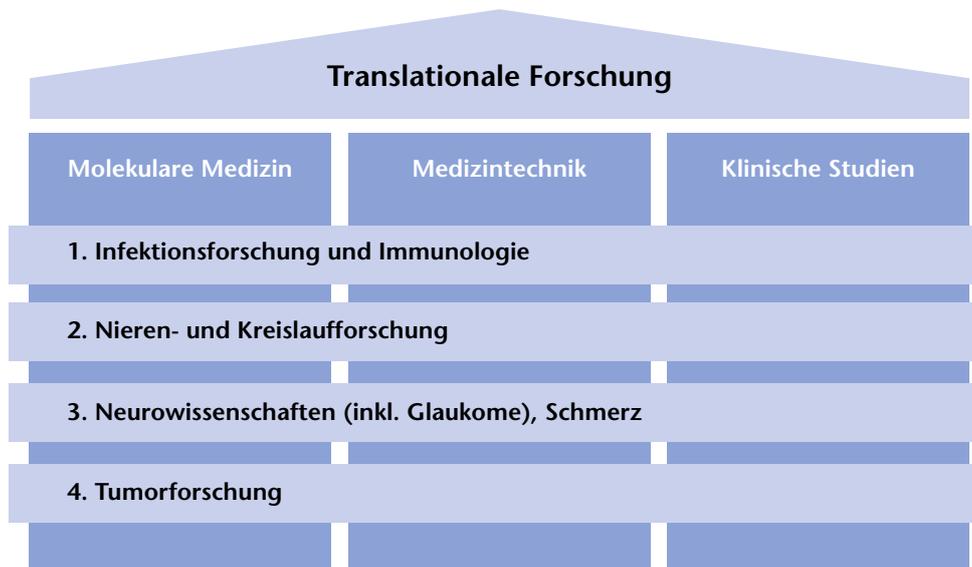
*Dekan der Medizinischen Fakultät
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jürgen Schüttler*

Forschungs- und Lehrleistungen im internationalen Spitzenfeld noch besser sichtbar zu platzieren. Strukturell spiegelt sich die Forschungsorientierung der Fakultät unter anderem wider im Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF, S. 157), im Franz-Penzoldt-Zentrum (S. 40) sowie im neu etablierten Koordinierungszentrum für Klinische Studien (Center for Clinical Studies - CCS), das sämtliche patientennahe Forschungsprojekte im Hinblick auf die hohen medikolegalen Anforderungen koordinieren soll.

Eine Bestandsaufnahme der Forschungsflächen der Fakultät wurde im Jahr 2007 im Rahmen eines HIS-Gutachtens zur baulichen Entwicklungsplanung für Lehre und Forschung dokumentiert. Im klinischen Bereich zeigte sich dabei ein erheblicher Mangel an Forschungsflächen, der gewissermaßen die Vielzahl der hervorragenden Forschungsinitiativen, die in den letzten Jahren entstanden sind, reflektiert. Auf dieser Grundlage erarbeitet die Fakultät derzeit ein Programm zur Schaffung von Forschungsverfügungsflächen, welche über die Forschungskommission antragsbasiert und zeitlich befristet zugewiesen werden sollen. Auch über ein Mietmodell für zusätzliche Forschungsflächen wird nachgedacht.

Eine weitere Verbesserung der Forschungsbedingungen ergab sich aus der Einführung der Programmkostenpauschale der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die von der Universität bzw. vom Universitätsklinikum zum Teil an die Kliniken bzw. Institute zur flexiblen Verwendung für Ausgaben im Bereich der Forschung weitergegeben wird. So konnte beispielsweise eine Stelle für eine Forschungskordinatorin geschaffen werden, die Forscher bei der nationalen und internationalen Antragstellung berät und unterstützt sowie Verbundprojekte initiiert und koordiniert. Allerdings werden die Verteilung der Mittel aus der Programmkostenpauschale sowie anderer Forschungsmittel und die Durchführung gemeinsamer Forschungsförderungsprogramme bisher durch die haushaltsrechtliche Trennung der Etats in Klinikum und nicht-klinische Institute innerhalb der Medizinischen Fakultät erschwert. Hier bemüht sich die Arbeitsgruppe Medizinstruktur der Friedrich-Alexander-Universität um eine Lösung.

Im Rahmen der strategischen Weiterentwicklung der Fakultät und der Professionalisierung des Dekanats wurde im Jahr 2007 ein neuer Organisationsplan für die Fakultät eingeführt, welcher u.a. zusätzliche Pro-



Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät.

dekane vorsieht, u.a. einen Prodekan für Forschung sowie zwei Studiendekane.

Nachdem eine internationale Expertenkommission in ihren Empfehlungen „Wissenschaftsland Bayern 2020“ unserer Fakultät eine Vorreiterrolle bei der Etablierung der klinischen Forschung in Deutschland in den zurückliegenden 20 Jahren attestiert hatte, ist es der Fakultät im Jahr 2008 gelungen, im Rahmen des Programms für Forschungsbauten von nationaler und internationaler Bedeutung nach § 91b GG das Translational Research Center (TRC) einzuwerben. Mit dem Neubau wird am Universitätsklinikum eine innovative interdisziplinäre Infrastruktur für die Klinische Forschung realisiert, wie sie bisher an keinem Universitätsstandort in Deutschland existiert. Das TRC wird alle notwendigen Bereiche für die Translation von grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen in diagnostische und therapeutische Verfahren in beispielgebender Weise zusammenführen. Dadurch wird die Fakultät der vielfach beklagten unzureichenden Entwicklung der klinischen Forschung entgegenwirken und durch die konzipierte strukturelle und inhaltliche Ausrichtung neue Akzente in der klinischen Forschung setzen.

Zur weiteren Vertiefung der Schwerpunktbildung und zur Unterstützung der Einwerbung eines immunologisch ausgerichteten Leibniz-Instituts wurde ebenfalls im Jahr 2008 die Gründung des „Medical Immunology Campus Erlangen“ (MICE) als Interdisziplinäres Zentrum an der Friedrich-Alexander-Universität vorbereitet mit der Zielvorgabe, dass die Etablierung eines Instituts-Nukleus in den nächsten fünf Jahren erfolgen soll.

Eine weitere bundesweit einzigartige Einrichtung hat im Oktober 2007 offiziell ihren Betrieb aufgenommen: das Medizintechnische Test- und Anwendungszentrum (METEAN), das 2008 vom Bundespräsidenten im Rahmen des Wettbewerbs „Deutschland – Land der Ideen“ ausgezeichnet wurde. Universität, Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen und Universitätsklinikum haben sich verbindlich verpflichtet, innovative Medizintechnik durch raschen Transfer so effizient wie möglich der Patientenversorgung zu Gute kommen zu lassen.

Im Juni 2007 wurde zwischen der Hochschulleitung der Universität Erlangen-Nürnberg und der Medizinischen Fakultät eine Zielvereinbarung

zur Förderung von Frauen in der Wissenschaft geschlossen mit folgenden Zielsetzungen bis zum Jahr 2012: Erhöhung des Anteils habilitierter Frauen von 17 % auf 25 % und Steigerung des Professorinnenanteils von 7 % auf 10 %. Im Oktober 2008 startete das bereits an anderen Fakultäten erfolgreiche ARIADNE-Mentoring-Programm. Das Programm bringt hochbegabte Nachwuchswissenschaftlerinnen (Postdoktorandinnen und Habilitandinnen) mit berufserfahrenen Mentorinnen und Mentoren zusammen.

Auf dem Weg zu eigenständiger Forschung werden junge Nachwuchswissenschaftler durch interne Anschubfinanzierungen und Förderungen (ELAN-Fonds, S. 161, Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, S. 162, IZKF-Nachwuchsförderung, S. 157, sowie weitere Stiftungen, S. 163) unterstützt.

Und schließlich wurde im Dezember 2007 die Forschungsstiftung Medizin gegründet, um eine neue und dauerhafte Plattform für die künftige Forschungsförderung in Erlangen zu etablieren. Die Gründungstifter sind die Lehrstuhlinhaber und Abteilungsleiter der Medizinischen Fakultät. Die Forschungsstiftung übernimmt auch Fund-raising-Aufgaben und verknüpft größere Zustiftungen beispielsweise mit zeitlich begrenzten Hörsaalwidmungen.

Entwicklungen in der Lehre

Im Jahr 2006 hat der Wissenschaftsrat das überregionale Engagement der Medizinischen Fakultät bei der Weiterentwicklung der Lehre herausgehoben. Aus diesem Grund beinhaltet der vorliegende Forschungsbericht bei jeder Institution einige prägnante Angaben zur Lehre.

Derzeit existieren an der Medizinischen Fakultät Erlangen die Studiengänge Humanmedizin (S. 165), Zahnmedizin (S. 167), Molekulare Medizin (S. 168) und der im WS 2008/2009 neu gestartete Masterstudiengang Medical Process Management (S. 170). In den zurückliegenden Jahren hat die Medizinische Fakultät erreicht, dass die Erlanger Studierenden der Humanmedizin seit 2007 beim ersten Prüfungsabschnitt regelmäßig einen Platz unter den besten drei der 36 Medizinischen Fakultäten erreichen und auch in der klinischen Ausbildung hinsichtlich der Staatsexamenergebnisse in der Spitzengruppe platziert sind. Um diese

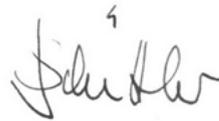
Positionen zu halten, ist die Fakultät kontinuierlich dabei, neue Entwicklungen auf zu greifen und aktiv mit zu gestalten. Eine Umstellung auf Bachelor und Master ist aber in Erlangen weder für die Human- noch für die Zahnmedizin vorgesehen, da davon keine Vorteile für die studentische Ausbildung erwartet werden und dadurch auch kein früherer Start in den ärztlichen Beruf denkbar erscheint. In einem Memorandum hat sich die Fakultät mittlerweile gegen die generelle Umsetzung des sog. „Bologna-Prozesses“ im Medizinstudium ausgesprochen. In speziellen Bereichen, wie den Studiengängen Molekulare Medizin und Medical Process Management, sind Bachelor- und Master-Strukturen bereits voll etabliert.

Mit Mitteln aus den Studienbeiträgen wurde im Sommersemester 2007 das Skills Lab PERLE (Praxis Erfahren und Lernen) ins Leben gerufen. Hier können sich Studierende, unterstützt von Fachärzten und besonders ausgebildeten studentischen Tutoren auf praktische Prüfungen vorbereiten und ärztliche Fertigkeiten üben. Ebenfalls ermöglichen diese Mittel Forschungsprojekte in der Lehre. Weiterhin wurden interdisziplinär vernetzte Lehrveranstaltungen in den Querschnittsfächern geschaffen, alle Lehrveranstaltungen konsequent evaluiert und die Professionalisierung des Managements der Studierenden im Praktischen Jahr (11. und 12. Semester) umgesetzt.

Im Jahr 2008 genehmigte das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, die Gründung eines Kompetenzzentrums Lehre in der Medizin. Die fünf Medizinischen Fakultäten in Bayern haben sich in diesem Rahmen jeweils für einen Schwerpunkt entschieden, in dem sie in den nächsten Jahren besondere Kompetenzen entwickeln und an die anderen Fakultäten weiter geben wollen. Die Medizinische Fakultät Erlangen hat sich auf die Lehrevaluation spezialisiert und strebt die Schaffung von Grundlagen für eine fakultätsübergreifende Qualitätssicherung in der Lehre an.

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 Forschungsreferentin Frau Dr. Annette Pfeiffer und der Geschäftsführerin der Medizinischen Fakultät, Frau Dr. Esther Schnetz, für ihre äußerst engagierte Mitarbeit bei der Formulierung dieses Berichtes. Der Forschungsbericht ist auch über die Homepage des Dekanats der Medizinischen Fakultät abrufbar (<http://www.dekanat.med.uni-erlangen.de>).

Wir wünschen den Lesern dieses Forschungsberichts Freude beim Einlesen in die viel gestaltige Forschung unserer Fakultät. Die beteiligten Wissenschaftler sind jederzeit gerne bereit, im schriftlichen Austausch und im persönlichen Gespräch ihre Projekte weiter zu erläutern.



Erlangen, im November 2009

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jürgen Schüttler
Dekan

Anatomisches Institut

Lehrstuhl für Anatomie I

Adresse

Krankenhausstraße 9
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522265
Fax: +49 9131 8522863
www.anatomie1.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Winfried Neuhuber

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Winfried Neuhuber
Tel.: +49 9131 8522265
Fax: +49 9131 8522863
winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

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

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl I bildet zusammen mit dem Lehrstuhl II das Institut für Anatomie. Am Lehrstuhl I sind insgesamt 16 Mitarbeiter beschäftigt (davon 5 über Drittmittel finanziert). Die Forschungen werden durch 6 promovierte Wissenschaftler/innen, 8 Doktoranden/innen (Mediziner und Biologen) und 6 technische Assistenten durchgeführt. Der Lehrstuhl stellt die Infrastruktur für die Makroskopische Anatomie (Körperspendewesen), die nicht nur für die Lehre essentiell, sondern auch für klinisch-angewandte Forschung wichtig ist.

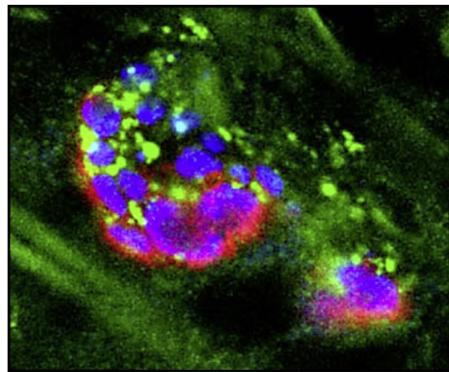
Die meisten Arbeitsgruppen erforschen Innervationsverhältnisse im Bereich des Autonomen Nervensystems, vor allem im Verdauungstrakt und im Auge; eine Arbeitsgruppe studiert die Zellbiologie von Tumorsuppressorgenen. Eine breite Methodenpalette von konventioneller Histologie, Histochemie und Immunhistochemie, Licht-, Konfokal- und Elektronenmikroskopie, elektrophysiologischer (in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie) und *in vitro* Techniken an isolierten Organpräparaten sowie molekularbiologischer Methoden finden dabei Anwendung. Die Labor- und Geräteausstattung steht auf Kollaborations- bzw. Dienstleistungsbasis auch anderen Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät und auch anderer Fakultäten zur Verfügung.

Forschung

Innervation des Verdauungstrakts

Projektleiter: W. Neuhuber, J. Wörl, M. Raab, A. Brehmer

Der erfolgreiche Nachweis der enterischen Co-Innervation der quergestreiften Speiseröhrenmuskulatur nun auch beim Menschen legt die Möglichkeit nahe, dass Störungen der Co-In-



Co-Innervation: Motorische Endplatte in der quergestreiften Ösophagusmuskulatur des Menschen. Cholinerge vagale (VACHT, blau) und peptiderge enterische (VIP, grün) Endigungen innervieren gemeinsam die alpha-Bungarotoxin-markierte Endplatte (rot). (aus Kallmünzer et al. 2008)

nervation bei der Pathogenese von Schluckstörungen eine Rolle spielen. Wir konnten in einem *in vitro*-Modell des Mausösophagus weitere Hinweise auf die funktionelle Bedeutung der enterischen Co-Innervation im Sinne einer hemmenden Modulation der vagal induzierten Kontraktion der Ösophagusmuskulatur gewinnen. Bei diesem Mechanismus spielen auch TRPV1 exprimierende, vermutlich sensorische Neurone und Neurokinine eine wesentliche Rolle.

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 des Darmwandnervensystems übernehmen, konnten hinsichtlich ihrer chemischen Ausstattung mit vesikulären Glutamattransportern (VGLUT1 und 2) und purinergen P2X2/P2X3 Rezeptoren weiter charakterisiert 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, z. B. GLUR2/3 ergänzt.

Die morphologisch-chemische Charakterisierung myenterischer Neuronentypen beim Menschen und dem Schwein als Tiermodell wurden weitergeführt (Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut und der Chirurgischen Klinik Erlangen, der Chirurgie des Klinikums Fürth und der Abteilung für Pathologie des Klinikums Bamberg). Inzwischen konnten vor allem die intrinsischen sensorischen Neurone im enterischen Nervensystem des Menschen auch quantitativ erfaßt werden und weitere zwei Neuronentypen, die bisher einem einzigen Typ zugerechnet wurden, durch Kombination morphologischer und chemischer Eigenheiten differenziert werden, was auch bisherige konzeptuelle Widersprüche löste. So konnten wir dem Ziel, die Basis für eine neurohistopathologische Diagnostik von „funktionellen“ Darmerkrankungen zu erarbeiten, einen wichtigen Schritt näher kommen.

Autonome Innervation des Auges

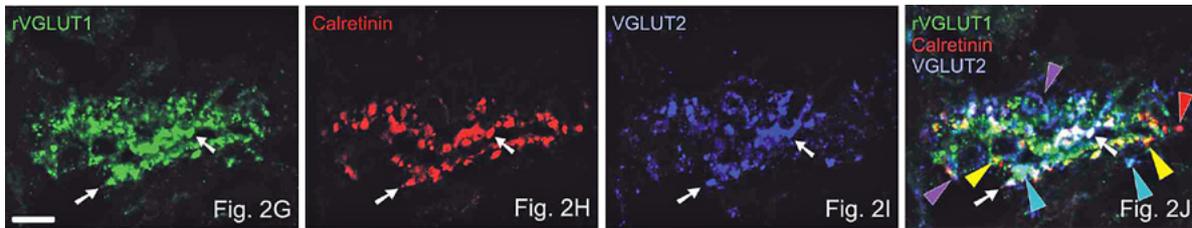
Projektleiter: F. Schrödl

Da die Kenntnis der Innervation der Aderhaut ein Schlüssel zum Verständnis der okulären Homöostase ist, sind von Untersuchungen der intrinsischen choroidalen Neurone (ICN) und ihrer Verbindungen neue Einblicke in die Genese verschiedenster Augenerkrankungen zu erwarten. Diese Neurone wurden bei Mensch und verschiedenen Vogelspezies mittels Immunzytochemie, Elektronenmikroskopie, Tracingtechniken und Elektrophysiologie näher charakterisiert. Aufbauend auf der Entwicklung von Techniken zur kompletten autonomen Denervation des Vogel Auges, wurden umfangreiche, noch nicht abgeschlossene funktionelle Studien durchgeführt, in denen die ICN isoliert in ihrer Funktion *in vivo* studiert werden können. Darüber hinaus wurde in Zusammenarbeit mit der Augenklinik Erlangen die Frage nach Lymphgefäßen in der Aderhaut dahingehend beantwortet, dass es sich dabei um Makrophagen handelt, die Lymphgefäßmarker exprimieren.

Nervensystem, Entzündung und Schmerz

Projektleiter: W. Neuhuber

Gemeinsam mit dem Institut für exp. u. klin. Pharmakologie u. Toxikologie wurden Untersuchungen zur Beeinflussung von experimentell induzierten Entzündungsprozessen in der



IGLEs: Intraganglionäre Endigungen (IGLEs) in einem myenterischen Ganglion des Ösophagus der Ratte wurden mit Immunzytochemie für Calretinin (rot) identifiziert und enthalten entweder die vesikulären Glutamattransporter VGLUT1 (grün) oder VGLUT2 (blau) oder beide (weiß im Überlagerungsbild rechts). (aus Ewald et al. 2006)

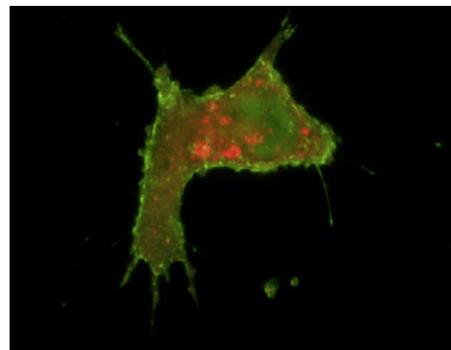
Leber durch das autonome Nervensystem weitergeführt. Dabei konzentrierten wir uns auf die Untersuchungen zur Rolle von CGRP, einem Neuropeptid, das in sensorischen Nervenfasern reichlich vorkommt. Dessen Wirkung scheint jener von Substanz P, dem anderen „sensorischen“ Peptid, zum Teil entgegengesetzt, jedenfalls aber komplexer zu sein. Diese Befunde könnten die Voraussetzung für neuartige Ansätze zur Therapie der Hepatitis und anderer immuntoxischer Leberschädigungen bilden. Der Einfluß des autonomen Nervensystems auf Entzündungsprozesse wurde auch in der Niere untersucht. Gemeinsam mit Kollegen aus der Medizinischen Klinik 4 (Nephrologie) und dem Institut für Pharmakologie konnten wir zeigen, dass eine Denervation der Niere den Verlauf einer Glomerulonephritis mildert. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie und exp. Pathophysiologie studierten wir die nozizeptive Innervation der Speiseröhre durch den N. vagus sowie die Verteilung des Rezeptors für CGRP im Bereich der Hirnhäute und des N. trigeminus. Beide Projekte lieferten Grundlagendaten zur Pathophysiologie der Refluxkrankheit bzw. der Migräne. In Kollaboration mit dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen und dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt studierten wir die Rolle von CRP2, einem Molekül der Stickoxyd-Signalkaskade, in einem Tiermodell für chronischen Entzündungsschmerz.

Zellbiologie von Tumorsuppressor-Genen

Projektleiter: M. Kressel

Das Neurofibromatose Typ2 (NF2)-Gen ist ein Tumorsuppressor-Gen, dessen Deletion typischerweise zu Schwannomen des VIII. Hirnnerven, den sogenannten Akustikus-Neurinomen führt. Die zellbiologischen Untersuchungen zur Funktionsaufklärung des Wirkungsmechanismus des von diesem Gen kodierten Proteins mit dem Namen Merlin wurden weitergeführt. Dabei hatte sich herausgestellt, dass eine Isoform des Proteins als nukleozytoplasmatisches shuttle Protein funktioniert, was die klassische Vorstellung von Merlin als reines Linkerprotein zwischen der Plasmamembran und dem Zytoskelett erweitert hat und einen proliferationsregulierenden Mechanismus im Zellkern nahe legte. Infolgedessen wurde schwerpunktmäßig der Mechanismus untersucht, wie Merlin in den Zellkern transportiert wird. Dabei stellte sich heraus, dass der Transport eng an die Bindung des Proteins an Membranlipide gekoppelt ist. Die Mechanismen, die die jeweili-

ge zytoplasmatische bzw. nukleäre Lokalisation bestimmen, werden mit einem Repertoire von molekularbiologischen und morphologischen Methoden studiert. Insbesondere kommen dabei artifizielle NF2-Fusionsproteine mit Green Fluorescent Protein zur Anwendung, die bereits zur Eingrenzung spezifischer Proteindomänen führten, welche den Transport in den Zellkern regulieren.



NF2: Ein NIH3T3 Fibroblast, transfiziert mit einem Phospholipid Biosensor (grün) und einem NF2 Fusionskonstrukt mit mCherry (rot), das intrazelluläre Vesikel im späten endosomalen Kompartiment anfärbt. (Original: M. Kressel)

Lehre

Beide Anatomischen Institute bestreiten gemeinsam die Lehre in diesem Fach. Dabei kommt dem Lehrstuhl 1 die Organisation des Präparierkurses sowie von Teilen des „Seminars Anatomie mit klinischen Bezügen“ und der Lehrveranstaltungen in Neuroanatomie zu. Von zentraler Bedeutung ist der anatomische Präparierkurs als praktischer Kleingruppenunterricht mit der begleitenden Hauptvorlesung. In Seminaren, zum Teil im POL-Format und unter Verwendung elektronischer interaktiver Medien, wird die praxisrelevante Umsetzung der im Präparierkurs erarbeiteten Kenntnisse geübt (Bildgebungsseminar, Anatomie am Lebenden, Klinische Anatomie). Die Mitarbeiter des Lehrstuhls leisten auch Lehrexport in den klinischen Studienabschnitt und in andere Fakultäten.

Ausgewählte Publikationen

- Kraus T, Neuhuber WL, Raab M (2007) Distribution of vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1) in the mouse esophagus. *Cell Tissue Res*, 329: 205-19
- Weidmann S, Schrödl F, Neuhuber W, Brehmer A (2007) Quantitative estimation of putative primary afferent neurons in the myenteric plexus of human small intestine. *Histochem Cell Biol*, 128: 399-407
- Kallmünzer B, Sörensen B, Neuhuber WL, Wörl J (2008) Enteric co-innervation of striated muscle fibres in human oesophagus. *Neurogastroenterol Motil*, 20: 597-610
- Lennerz JK, Rühle V, Ceppa EP, Neuhuber WL, Bunnett NW, Grady EF, Messlinger K (2008) Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *J Comp Neurol*, 507: 1277-99
- Schroedl F, Brehmer A, Neuhuber WL, Kruse FE, May CA, Cursiefen C (2008) The normal human choroid is endowed with a significant number of lymphatic vessel endothelial hyaluronate receptor 1 (LYVE-1)-positive macrophages. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 5222-9
- Veelken R, Vogel EM, Hilgers K, Amann K, Hartner A, Sass G, Neuhuber W, Tiegs G (2008) Autonomic renal denervation ameliorates experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 19: 1371-8

Internationale Zusammenarbeit

- Prof. H.-R. Berthoud, Pennington Biomedical Research Center Baton Rouge, University of Louisiana, Baton Rouge, USA
- Prof. C. Chiang, Department of Cell and Developmental Biology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA
- Prof. J. B. Furness, Department of Anatomy and Cell Biology, University of Melbourne, Melbourne, Australien
- Prof. Dr. A. da Silveira, Department of Anatomy, University of Uberlandia, Uberlandia, Brasilien
- Prof. T. Takewaki, Department of Basic Veterinary Science, Gifu University, Gifu, Japan
- Prof. J.-P. Timmermans, Institute of Histology and Cell Biology, University of Antwerpen, Antwerpen, Belgien
- Dr. M.E. De Stefano, Dipt. di Biologia Cellulare e di Sviluppo, Università „La Sapienza“, Roma, Italien
- Prof. Dr. D. Nickla, The New England College of Optometry, Boston, USA
- Prof. Dr. M.E. Fitzgerald, Department of Biology, Anatomy and Neurobiology, University of Tennessee, Memphis, USA
- Dr. M. Giovannini, Institut Curie, INSERM, Paris, Frankreich
- Prof. S. Pulst, Neurogenetics Lab and Division of Neurology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

25. – 28.04.2007: Plastisch-rekonstruktive und ästhetische Nasen- und Ohrmuschelchirurgie, Blepharoplastik und Face Lift, Erlangen
- 20.10.2007: Anatomie für Anästhesisten, Erlangen
- 18.10.2008: Anatomie für Anästhesisten, Erlangen

Anatomisches Institut

Lehrstuhl für Anatomie II

Adresse

Universitätstraße 19
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522864
Fax: +49 9131 8522862
www.anatomie2.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Elke Lütjen-Drecoll

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Michael Eichhorn
Tel.: +49 9131 8522830
Fax: +49 9131 8522862
michael.eichhorn@anatomie2.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Morphologische Veränderungen an Glaukomsperanderaugen
- Retrospektive 3-D Mikroskopie
- Rolle von Kammerwasserfaktoren für die Pathogenese des Glaukoms
- Mausmodelle des menschlichen Glaukoms
- Oberflächenstrukturen im Auge
- Steuerung von Migrationsprozessen immunkompetenter Zellen im vorderen Augenabschnitt
- Akkommodationsapparat und Presbyopie
- Einfluss von Prostaglandinen auf Wimpern- und Haarwachstum

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl II bildet zusammen mit dem Lehrstuhl I das Institut für Anatomie. Am Lehrstuhl sind 30 Mitarbeiter beschäftigt. Aus Drittmitteln wurden 7 Mitarbeiter finanziert. An den wissenschaftlichen Arbeiten waren 8 Doktoranden beteiligt. Im Unterricht wird vom Institut die funktionelle Anatomie des Körpers einschließlich der Embryologie, die mikroskopische Anatomie und die Neuroanatomie vertreten. Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeiten des Institutes sind die Erforschung der funktionellen Anatomie des Sehorgans, der Pathogenese der Glaukomerkrankung, der Grundlagen der Presbyopie, des Immunprivilegs des Auges und Grundlagen des Haarwachstums. Diese Untersuchungen werden mit immunhistochemischen, transmissions- und rasterelektronenmikroskopischen Methoden, Zellkulturen, molekularbiologischen und physiologischen Methoden durchgeführt. Es besteht eine Zusammenarbeit mit anderen Projekten des SFBs oder in langjährigen internationalen Kooperationen.

Forschung

Morphologische Veränderungen an Glaukomsperanderaugen

Projektleiter: E. Lütjen-Drecoll, O. Tektas
In den letzten Jahren konnten wir erstmalig die POWG-Veränderungen der Sehnervenpapille quantitativ evaluieren. Im Gegensatz zur postlaminären Region war die Kapillardichte prälaminaär nicht reduziert. Die Wandung der Kapillaren war durch Einlagerung von Typ IV und Typ VI Kollagen deutlich verdickt. Diese Befunde weisen daraufhin, dass die Diffusionsstrecke zwischen Kapillare und angrenzender Astroglia bei Glaukomaugen im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen verlängert ist und dadurch eventuell eine verminderte Sauerstoffversorgung der Glia und der Axone verursacht sein könnte.

Retrospektive 3-D Mikroskopie

Projektleiter: M. Eichhorn, E. Lütjen-Drecoll
Da experimentelle Glaukome, die dem primären Offenwinkelglaukom des Menschen vergleichbar sind, bisher nicht existieren, können morphologische Studien nur an menschlichen Spenderaugen durchgeführt werden. Um weiter zu untersuchen, ob Gefäßveränderungen im Sehnerven an der Pathogenese des Axonverlustes beteiligt sind, werden mit Hilfe von Serienschnitten durch den Sehnerven Algorithmen entwickelt, die eine 3-D Analyse der anatomischen Strukturen ermöglichen. Die Arbeiten werden zusammen mit Prof. Hornegger, Institut für Mustererkennung, durchgeführt.

Rolle von Kammerwasserfaktoren für die Pathogenese des Glaukoms

Projektleiter: M. Birke, E. Lütjen-Drecoll
Im Kammerwasser von 50 % von POWG ist TGF- β 2 erhöht. *In vitro* führt TGF- β 2 zu einer Akkumulation von EZM, indem die Neusynthese stark aktiviert wird, während die Matrixdegeneration gleichzeitig reprimiert wird. Dies galt sowohl für Trabekelwerkzellen als auch für Astrozyten. In Kooperation mit Prof. Welge-Lüssen wurde erstmals gezeigt, dass Hypoxie mit anschließender Reoxygenierung zu einer gesteigerten Freisetzung von TGF- β 2 in Astrozyten führt. Dies deutet die Existenz eines Pathomechanismus an, in dem lokale Ischämien zu einer lokalen Erhöhung von TGF- β 2 führen, die wiederum Veränderungen der EZM nach sich ziehen könnten.

Mausmodelle des menschlichen Glaukoms

Projektleiter: M. Scholz, E. Lütjen-Drecoll
Die DBA/2J Maus gilt als Tiermodell für glaukomatöse Veränderungen. In einer groß angelegten Studie wurde im Populations- und Individualvergleich der Frage nachgegangen, inwieweit die postulierte Abhängigkeit zwischen erhöhtem IOD und Optikusneuropathie (ON) im DBA/2J Modell besteht. Die Analyse der individuellen Daten zeigte, dass es im DBA/2J Modell keine grundsätzliche Abhängigkeit zwischen dem Ausbilden einer ON und erhöhten IOD Werten gibt. Darüber hinaus wurden in enger Zusammenarbeit mit der Augenklinik Erlangen (Experimentelle Ophthalmologie) elektrophysiologische Ableitungen (ERG) bei DBA/2J und Bl6 Wildtypkontrollen durchgeführt, um die Ergebnisse mit IOD Messungen zu vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass in beiden Mausstämmen die ERG Antworten mit zunehmendem Alter verringert waren. Allerdings war die Abnahme der Signalantworten im DBA/2J Tiermodell deutlich verstärkt zu beobachten. Eine eindeutige Korrelation zu dem bei DBA/2J im Alter ansteigenden IOD war nicht nachweisbar.

Oberflächenstrukturen im Auge

Projektleiter: M. Eichhorn, E. Lütjen-Drecoll
Die Transparenz der Kornea und der Linse muss zeitlebens aufrechterhalten werden, obwohl im Kammerwasser ständig Proteine und Pigmentgranula aus Iris und vorderem Ziliarkörper zirkulieren und mit den zellulären Oberflächen dieser Linsensysteme in Kontakt kommen. Es wird angenommen, dass diese zellulären Oberflächen mit einem inerten Oberflächenfilm bedeckt sind, der ein Anheften von Molekülen verhindert. Auch im Trabekelwerk müssen die Poren des trabekulären Maschenwerkes freigehalten werden, da die Filter sonst schnell verstopfen und eine intraokuläre Druckerhöhung resultieren würde. Mit der Methode des „dynamic light scattering“ können verschiedene Polymere entsprechend ihres unterschiedlichen Streuverhaltens identifiziert werden. Entsprechende Untersuchungen werden im Rahmen der SAOT in Zusammenarbeit mit A. P. Fröba und A. Leipertz, Lehrstuhl für Technische Thermodynamik, durchgeführt. Erste Befunde weisen darauf hin, dass Hyaluronan ein möglicher Kandidat sein könnte.

Steuerung von Migrationsprozessen immunkompetenter Zellen im vorderen Augenabschnitt

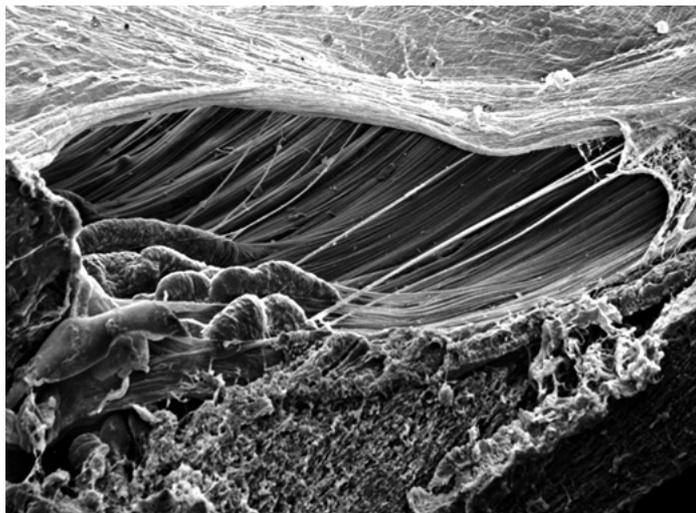
Projektleiter: M. Birke, E. Lütjen-Drecoll

Das Fehlen vollständiger intraokulärer Lymphgefäße gilt als eine wichtige Grundlage des Immunprivilegs des Auges. Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob die Gewebe der Augenvorderkammer, d.h. Irisvorderfläche, Trabekelwerk, Lymphendothelmarker exprimieren, die sie eventuell zu einer Regulation der APZ-Migration befähigen. Wir konnten zeigen, dass die Zellen der Kammerwasserabflussregion, die Trabekelzellen und Zellen an der Irisvorderfläche, durch die APZ in das Auge eintreten, sich für Lymphendothelmarker Podoplanin (Pdpn) färben. Pdpn bindet *in vitro* an Ccl21, einen Liganden für CCR7, der auf migrierenden APZ exprimiert wird. Es gelang der Nachweis, dass Pdpn und Ccl21 an der Irisvorderfläche kolokalisieren und einzelne CCR7 positive Zellen dort die Iris verlassen. *In vitro* exprimieren kultivierte Trabekelwerkszellen beide Faktoren an der Zelloberfläche. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse die Existenz eines Migrationsmechanismus an, der auf der Konstitution eines Ccl21-Gradienten über die Bindung an Podoplanin in Richtung Irisvorderfläche und von dort in Richtung Trabekelwerk basiert.

Akkommodationsapparat und Presbyopie

Projektleiter: E. Lütjen-Drecoll

Intraokuläre flexible Linsen können nur dann therapeutisch bei Presbyopie wirken, wenn der übrige Teil des Akkommodationsapparates noch funktioniert. Wir haben untersucht: 1) ob der eröffnete Kapselsack noch genügend Elastizität besitzt, um bei kontrahiertem Ziliarmuskel die Linse abzukugeln; 2) den genauen Aufbau der Glaskörperzonula und ihrer Altersveränderungen und 3) ob der Ziliarmuskel afferent innerviert ist. Die Untersuchungen wurden von P. Kaufman, Madison, Wisconsin an presbyopen Rhesusaffen durchgeführt, der mit UBM-Methoden auch die Bewegungen des Akkommodationsapparates nach den verschiedenen Eingriffen festhielt. Die Daten konnten dann mit unseren morphologischen Befunden verglichen werden. Wir fanden heraus, dass 1) der eröffnete Linsenkapselsack ausreichend Elastizität besitzt; 2) ein kompliziertes Glaskörperzonulansystem existiert, durch das im Alter die Bewegung des Muskels eingeschränkt wird. Durch Lyse der Zonula konnte die Beweglichkeit wieder hergestellt werden; 3) dass der Ziliarmuskel an seinen Muskelsehnenübergängen eine in-



Darstellung eines komplexen Zonulansystems, welches den Zonulaplexus mit der Glaskörpergrenzmembran verbindet (aus „Morphology and accommodative function of the vitreous zonule in human and monkey eyes“, Lütjen-Drecoll et al., IOVS, accepted)

tensive afferente Innervation besitzt und über der zirkulären Portion des Muskels zahlreiche zu diesen afferenten Systemen gehörige Ganglienzellen vorkommen, die wahrscheinlich eine intrinsische Innervation und Feineinstellung der Muskelkontraktion ermöglichen.

Einfluss von Prostaglandinen auf Wimpern- und Haarwachstum

Projektleiter: M. Tauchi, E. Lütjen-Drecoll

Unsere Forschung konzentriert sich auf das Verstehen der Mechanismen der Trichomegalie, welche durch Prostaglandin F₂α induziert wird. PGF₂α wird in der Glaukomtherapie angewandt. Wir untersuchten die Effekte von Bimatoprost auf die Aktivierung von Stammzellen in den Haarfollikeln und auf die Regulation des Haarwachstumszyklus von Augenwimpern und Rückenhaaren von Mäusen mit Hilfe morphometrischer Methoden. Nachdem die Augenwimpern der Mäuse charakterisiert worden waren, wurde festgestellt, dass durch die Gabe von Bimatoprost der Eintritt der Haarfollikelstammzellen in die Anagenphase (Wachstumsphase) aktiviert wurde. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Anagenphase verlängert, und die Dicke der Bulbus in den Augenwimpern erhöht wurde, was zu längeren und dickeren Wimpern führte. Die molekularen Mechanismen dieser Prozesse werden derzeit untersucht.

Lehre

Der Lehrstuhl II organisiert die Vorlesungen der funktionellen Anatomie des Menschen mit begleitenden Demonstrationen, die funktionelle Histologie mit dem Kurs der mikroskopischen Anatomie und das neuroanatomische Seminar. Alle drei Veranstaltungen werden

von Studenten der Humanmedizin, Zahnmedizin und der molekularen Medizin besucht. Darüber hinaus bringt sich Prof. Eichhorn in die Unterrichtsveranstaltungen der MAOT und SAOT ein.

Ausgewählte Publikationen

Neumann C, Yu A, Welge-Lüssen U, Lütjen-Drecoll E, Birke M (2008) The Effect of TGF-β₂ on Elastin, Type VI Collagen, and Components of the Proteolytic Degradation System in Human Optic Nerve Astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 1464-72

Scholz M, Buder T, Seeber S, Adamek E, Becker CM, Lütjen-Drecoll E (2008) Dependency of Intraocular Pressure Elevation and Glaucomatous Changes in DBA/2J and DBA/2J-Rj Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 613-21

Yu AL, Fuchshofer R, Birke M, Kampik A, Bloemendal H, Welge-Lüssen U (2008) Oxidative stress and TGF-β₂ increase heat shock protein 27 expression in human optic nerve head astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49: 5403-11

Tektas OY, Lütjen-Drecoll E (2009) Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res*, 88:769-75

Internationale Zusammenarbeit

Paul Kaufman, Madison, Wisconsin, USA

Majo Klinik Rochester, Rochester, USA

Prof. D. Kerjaschki, Wien, Österreich

Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Lehrstuhl für Physiologie

Adresse

Universitätsstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522295
Fax: +49 9131 8522497
www.physiologie1.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Christian Alzheimer

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Peter Reeh
Tel.: +49 9131 8522228
Fax: +49 9131 8522497
reeh@physiologie1.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen
- Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen
- Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentsstehung
- Mikroneurographie nozizeptiver Nervenfasern beim Menschen
- Funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

Struktur der Einrichtung

Das Institut beherbergt einen neu besetzten Lehrstuhl und zwei Professuren für Physiologie mit ihren Arbeitsgruppen, zwei weitere Arbeitskreise gruppieren sich um ein Akademisches Direktorat und einen Professor emeritus. Daneben befinden sich im Institut kooperierende Arbeitsgruppen aus der Nephrologischen, Anästhesiologischen und Neurologischen Klinik, Gastforscher aus der Medizinischen Klinik I und der Frauenklinik sowie aus Japan und Spanien. Im Institut arbeiten insgesamt 55 Mitarbeiter, davon 14 über Drittmittel finanziert. Die Forschung wird von 22 promovierten Wissenschaftler/innen, 21 Doktoranden/innen und 12 technischen Assistentinnen bestritten.

Das Institut integriert zur Zeit neue Arbeitsgruppen, die elektrophysiologisch und histochemisch an Synapsen und Ionenkanälen zentralnervöser Neurone arbeiten und neue biophysikalische und molekularbiologische Kompetenzen mitbringen. Dabei ergeben sich viele Gemeinsamkeiten auf technisch-methodischem Gebiet sowie in der Interessenlage mit den etablierten Gruppen, die durchwegs schmerzphysiologisch ausgerichtet sind und überwiegend an primären und sekundären

sensorischen Neuronen arbeiten. Das Spektrum reicht von zell- und molekularbiologischen Fragestellungen über die Verhaltensphysiologie bis hin zur Mikroneurographie, funktionellen Bildgebung und Psychophysik an Gesunden und Schmerzpatienten.

Forschung

Neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen

Projektleiter: C. Alzheimer

Im Mittelpunkt steht das elektrische Verhalten von Neuronen des Zentralen Nervensystems unter normalen und pathologischen Bedingungen. Mit hoch auflösenden neurophysiologischen Methoden werden Funktion und Regulation von Ionenkanälen und Synapsen untersucht. Ziel ist es, elementare neuronale Prozesse zu verstehen, die für kognitive Leistungen, aber auch für emotionales Erleben maßgeblich sind, und deren pathologische Entgleisung zu neuropsychiatrischen Erkrankungen führen kann. Im Einzelnen werden drei Themenkomplexe untersucht:

- 1) Bedeutung muskarinischer Acetylcholin-Rezeptor-Subtypen für die synaptische Plastizität und Lern- und Gedächtnisleistungen.
- 2) Aufklärung der Rolle von Activin, einem Mitglied der Transforming Growth Factor β Superfamilie, als „Master-Molekül“ der glutamatergen und GABAergen synaptischen Übertragung und dessen Bedeutung für kognitive Leistungen, affektives Verhalten und Neuroprotektion.
- 3) Untersuchungen zur Interaktion zwischen einem für die pathologische Amyloidkaskade bei M. Alzheimer wichtigen Enzym (BACE1) und der Aktivität und Expression von neuronalen Na^+ -Kanälen.

Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen

Projektleiter: P. W. Reeh

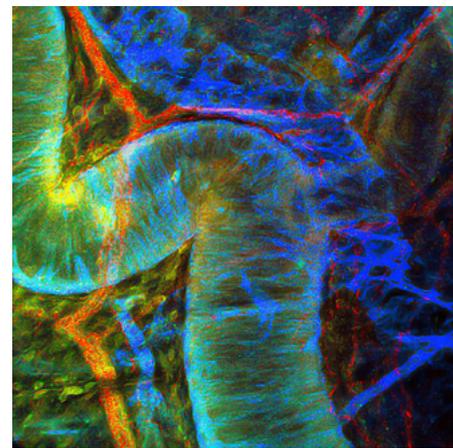
Ziel ist die Untersuchung des primären nozizeptiven Neurons, seiner elektrophysiologischen und neurochemischen Antworten auf noxische Reize und chemische Mediatoren. Isolierte Präparationen, kultivierte Spinalganglienzellen sowie transfizierte Zelllinien werden benutzt, um Aktionspotentiale, Ionenströme und Freisetzung von Substanz P und CGRP zu studieren. Ziel ist, nozizeptive Transduktion und Integration von Reizen sowie die Möglichkeit pharmakologischer Intervention aufzuklären. Spezielles Thema ist die Sensibilisierung

durch Gewebsazidose und Entzündungsmediatoren sowie deren intrazelluläre Signaltransduktion. Dies schließt die Untersuchung transgener Mäusestämme ein, denen verschiedene metabotrope und ionotrope Rezeptoren oder thermisch aktivierte Ionenkanäle fehlen (z.B. TRPV1). Spannungsgesteuerte Ionenkanäle (NaV, HCN) rücken neuerdings in den Vordergrund, weil nur wenige Subtypen über die Erregbarkeit, d.h. Entstehung, Frequenz und Weiterleitung von Aktionspotentialen zum Zentralnervensystem entscheiden.

Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentsstehung

Projektleiter: K. Messlinger

Die Arbeitsgruppe studiert nozizeptive Mechanismen in Dura mater, Ganglion trigem. und spinalem Trigeminuskern als Grundlage



CGRP (rot) wird von perivaskulären Nervenfasern exprimiert. Das CGRP-Rezeptorprotein CLR (grün) erscheint in glatten Muskelzellen (blau) von Arterien (links) aber nicht von Venen (rechts oben).

für Kopfschmerzen. Einzelfaserableitungen von Duranerven *in vitro* informieren über Sensibilität und Erregbarkeit meningealer Afferenzen unter dem Einfluß von CGRP, Prostaglandinen oder Histamin, die wahrscheinlich an Kopfschmerzentsstehung beteiligt sind. Auch die Freisetzung dieser Substanzen und deren Wirkung auf Blutgefäße der Dura werden untersucht; mit Immunzytochemie und Molekularbiologie werden die intrazellulären Signalwege analysiert. Zentralnervöse Vorgänge bei Kopfschmerz werden an Sekundärneuronen im Hirnstamm mit Reizung der Dura studiert und potentielle Kopfschmerzmittel werden daran geprüft.

Mikroneurographie nozizeptiver Nervenfasern beim Menschen

Projektleiter: H.O. Handwerker, B. Namer

Das Projekt befasst sich mit der Mikroneurographie, der Ableitung von Aktionspotentialen einzelner identifizierter Nervenfasern wacher Probanden oder Patienten. Drei Fragenkomplexe:

- 1) Mit den mechano-insensitiven „schlafenden“ marklosen Nozizeptoren war ein Fasertyp charakterisiert worden, der besonders durch Histamin erregt wird, das als Mediator von Juckreiz eine zentrale Rolle spielt. Ein anderer Juckreiz, der durch eine Protease aus *mucuna pruriens* hervorgerufen wird, wird überraschenderweise von einer anderen Gruppe markloser Nozizeptoren vermittelt. Die Eigenschaften dieser getrennten peripheren Erregungspfade für Juckreiz werden psychophysisch und elektrophysiologisch erforscht.
- 2) Alterung von Nozizeptoren erfolgt über die lange Lebensspanne des Menschen, die mit der von Versuchstieren nicht vergleichbar ist. Es zeigt sich, dass bestimmte Funktionsänderungen, wie Entstehung von Spontanaktivität und Senkung der Reizschwelle, aber auch Funktionsverluste, die für pathologisch gehalten wurden, zum normalen Alterungsprozess gehören.
- 3) Durch Ableitungen von Nervenfasern bei Patienten mit chronischen Polyneuropathien gelang es, pathologisch veränderte Erregungsmuster vor allem bei der diabetischen Polyneuropathie zu charakterisieren.

Funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

Projektleiter: C. Forster

Funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist eine etablierte Methode, mit der die lokale Aktivität des menschlichen Hirns bei Verarbeitung verschiedener Reize und Tätigkeiten gemessen werden kann. Die Arbeitsgruppe setzt die Methode ein, um Hirnareale zu identifizieren, die an Verarbeitung von Schmerz und Jucken beteiligt sind. Der Schwerpunkt liegt in Arealen des Hirnstammes. Durch Variation der experimentellen Paradigmen werden die Funktionen der Hirnareale und somit ihr Beitrag zur Wahrnehmung des jeweiligen Reizes untersucht. Des Weiteren werden in gemeinsamen Projekten mit der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik die zentralen Veränderungen untersucht, die durch psychischen oder emotionalen Stress und durch Suchtprozesse verursacht werden.

Lehre

Im Rahmen der vorklinischen Lehre für Mediziner, Zahnmediziner und Molekularmediziner bietet das Institut vor allem die neurophysiologische Ausbildung an. Dabei werden die klassischen Unterrichtsformen Vorlesung, Praktikum und Präsenzseminar durch Internet-basierte Seminare ergänzt. Teile des Praktikums werden als Block angeboten, was von den Studenten als sehr positiv bewertet wird. Unterstützt wird dieses Urteil durch die Modernisierung der Versuche, welche aus Studiengebühren finanziert werden konnte. Es werden regelmäßig Kollegen aus der Klinik eingeladen, die die aktuellen Themen aus klinischer Sicht, oft verbunden mit einer Patientenvorstellung, ergänzen. Darüberhinaus wird ein interdisziplinärer Unterricht für Studenten der Naturwissenschaften, für Techniker und Psychologen angeboten, die als Nebenfach oder als Schwerpunkt Medizin gewählt haben. Für diese Gruppe werden neben den neurophysiologischen Themen auch solche der vegetativen Physiologie gelehrt.

Ausgewählte Publikationen

Zimmermann K, Leffler A, Babes A, Cendan CM, Carr RW, Kobayashi J, Nau C, Wood JN, Reeh PW (2007) Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature*, 447: 855-8

Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, Kienel S, Kistner K, Sauer SK, Gavva NR, Reeh PW, Nau C (2008) The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest*, 118: 763-76

Lennerz JK, Rühle V, Ceppa EP, Neuhuber WL, Bunnett NW, Grady EF, Messlinger K (2008) Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *J Comp Neurol*, 507: 1277-99

Namer B, Carr R, Johaneck LM, Schmelz M, Handwerker HO, Ringkamp M (2008) Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol*, 100: 2062-9

Schoedel AL, Zimmermann K, Handwerker HO, Forster C (2008) The influence of simultaneous ratings on cortical BOLD effects during painful and non-painful stimulation. *Pain*, 135: 131-41

Zheng F, Adelsberger H, Müller MR, Fritschy JM, Werner S, Alzheimer C (2009) Activin tunes GABAergic neurotransmission and modulates anxiety-like behavior. *Mol Psychiatry*, 14: 332-46

Internationale Zusammenarbeit

S. Werner, Inst. Cell Biology, ETH Zürich, Zürich, Schweiz

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

A. Babes, Univ. Bucharest, Bucharest, Rumänien

G. Kopal, Altria Client Services, Richmond, USA

K. Mizumura, RIEM, Nagoya Univ., Nagoya, Japan

C. Belmonte, Dept. Neuroscience, Univ. Miguel Hernandez, Alicante, Spanien

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

P. McNaughton, Univ. Cambridge, Cambridge, U.K.

G. Pethö, Univ. of Pecs, Pecs, Ungarn

R.H. LaMotte, Dept. of Anesthesiology, Yale Univ., New Haven, USA

E. Jørum, K. Ørstavik, Dept. Clin. Neurophysiology, Univ. of Oslo, Oslo, Norwegen

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)

Adresse

Waldstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522301
Fax: +49 9131 8522770
www.physiologie2.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Christoph Korbmacher

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Christoph Korbmacher
Tel.: +49 9131 8522301
Fax: +49 9131 8522770
sekretariat@physiologie2.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Renale epitheliale Ionenkanäle
- Kardiale Ionenkanäle

Struktur der Einrichtung

Das Institut (Lehrstuhl für Vegetative Physiologie) ist in einem Lehr- und Forschungsgebäude in zentraler Lage untergebracht. In dem Gebäude befinden sich neben modern ausgestatteten Forschungslabors ein Hörsaal mit 200 Sitzplätzen sowie Seminar- und Praktikumsräume für den Studentenunterricht, an dem das Institut im vorklinischen Studienabschnitt der Studiengänge Human- und Zahnmedizin sowie im Bachelor- und Masterstudiengang Molekulare Medizin maßgeblich beteiligt ist. Neben der nieren- und epithelphysiologisch orientierten Arbeitsgruppe des Lehrstuhlinhabers, Professor Dr. med. Christoph Korbmacher, ist am Institut eine kardiophysilogisch orientierte Arbeitsgruppe angesiedelt, die von dem Extraordinarius Herrn Professor Dr. med. Tilmann Volk geleitet wird.

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 Bluthochdruck bzw. 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‘. Bei der Analyse von Ionenkanälen werden neben membranphysiologischen Untersu-

chungen 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.

Forschung

Renale epitheliale Ionenkanäle

Projektleiter: C. Korbmacher

In der Niere und in anderen epithelialen Organen sind Ionenkanäle an der Vermittlung des hochselektiven und regulierten Ionenflusses über die apikale und basolaterale Membran von Epithelzellen beteiligt. Die Ionenkanäle sind bedeutsam für die intrazelluläre Homöostase und für den transepithelialen Elektrolyttransport. Die minutiöse Regulation dieser Ionenkanäle ist entscheidend für die Aufrechterhaltung eines gesunden ‚milieu interieur‘, was schwerwiegende Erkrankungen, die durch Dysfunktionen von epithelialen Ionenkanälen ausgelöst werden können, eindrucksvoll belegen. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die an der Regulation epithelialer Ionenkanäle beteiligt sind, ist für das Verständnis einer ganzen Reihe von Erkrankungen relevant (z.B. Zystische Fibrose, Nierensteine, arterieller Bluthochdruck, Salzverlustsyndrome).

Akute und chronische Erkrankungen der Niere sind häufig mit arteriellem Bluthochdruck assoziiert. Auch für die Pathogenese der essentiellen Hypertonie, eine Erkrankung die ab dem fünfzigsten Lebensjahr etwa 50 % der Bevölkerung betrifft, spielt die Niere vermutlich eine entscheidende Rolle. Es gibt gute Hinweise dafür, dass bereits subtile Schädigungen des Nierengewebes eine tubuläre Salzausscheidungsstörung mit Salzretention verursachen

und so zu einem Bluthochdruck führen. Auch weiß man inzwischen, dass insbesondere die Natriumtransportprozesse im distalen Tubulus und Sammelrohr von entscheidender Bedeutung für die Langzeitkontrolle des Blutdrucks sind. Damit stellt sich die Aufgabe, die noch unzulänglich verstandenen molekularen Regulationsmechanismen dieser Transportprozesse näher zu untersuchen.

In diesem Kontext werden in der Arbeitsgruppe von Professor Korbmacher die an der Regulation des epithelialen Natriumkanals (ENaC) beteiligten molekularen Mechanismen untersucht. Der Ionenfluß durch ENaC ist der entscheidende Transportschritt für den Natriumtransport im sogenannten Aldosteron sensitiven distalen Nephron. Molekularer Beweis für die pathophysiologische Bedeutung von ENaC sind ‚gain of function‘ Mutationen des Kanals, die zu einer erblichen Form des arteriellen Hypertonus (Liddle-Syndrom) führen.

Der Kanal wird durch ein komplexes Netzwerk von Regulatorproteinen, Kinasen und Proteasen reguliert. Die proteolytische Aktivierung des Kanals ist möglicherweise im Rahmen entzündlicher Nierenerkrankungen pathophysiologisch relevant und an der Kochsalzretention beim nephrotischen Syndrom beteiligt. Die Arbeitsgruppe von Prof. Korbmacher verwendet eine Kombination von elektrophysiologischen und molekularbiologischen Methoden, um die funktionelle Interaktion von ENaC mit verschiedenen Regulatorproteinen nachzuweisen und bestimmte Kanalregionen zu identifizieren, die für die ENaC-Regulation durch Kinasen und Proteasen essentiell sind. Außerdem wird untersucht, welche Bedeutung die Lipid-Umgebung (‚lipid rafts‘) für die Kanalfunktion und dessen Assoziation mit Regulatorproteinen hat. Die Kenntnis und weitere Erforschung der an der ENaC-Regulation beteiligten Mechanismen ist Voraussetzung dafür, die Auswirkungen renaler Erkrankungen auf diese Prozesse zu verstehen und daraus möglicherweise diagnostische oder therapeutische Konzepte abzuleiten. Die Forschungsprojekte werden im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB423 (‚Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen‘) und im Rahmen des IZKF gefördert.

Kardiale Ionenkanäle

Projektleiter: T. Volk

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 eine normale Erregungsrückbildung von großer Wichtigkeit sind. So besteht über die freie Wand des linken Ventrikels ein Gradient in der APD mit einer deutlich größeren APD in endokardnahen Schichten als in epikardnahen Schichten. Dies führt dazu, dass endokardnahe Schichten, obwohl sie zuerst erregt werden, erst im Anschluß an epikardiale Schichten repolarisieren. Die Erregung breitet sich also vom Endokard zum Epikard hin aus, bildet sich aber vom Epikard zum Endokard hin zurück.

Dieser wohlorganisierte Ablauf der Erholung von der Erregung ist unter pathologischen Bedingungen wie beispielsweise einer Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz empfindlich gestört, was bei diesen Patienten zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod beiträgt. Inzwischen ist gut belegt, dass Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz zu einer Verlängerung der APD führen, die in epikardialen Regionen ausgeprägter ist, als in midmyo- und endokardialen Regionen.

Um die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen, werden in der Arbeitsgruppe von Prof. 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.

Neben der Einflußnahme auf den Ablauf der Repolarisation im Herz, greifen Änderungen der Größe von I_{to} darüber hinaus indirekt in den intrazellulären Ca²⁺ Haushalt ventrikulärer Herzmuskelzellen ein. So geht eine Reduktion von I_{to} mit einer empfindlichen Erhöhung des transmembranösen Ca²⁺-Einstromes einher, die auch infolge einer Reduktion von I_{to} bei Herzhypertrophie beobachtet werden kann und somit vermutlich einen Mechanismus darstellt, über den es zu einer erhöhten Kraftentwicklung in der Myozyte selbst kommt.

Ziel der Untersuchung kardialer Ionenkanäle ist es, durch ein tieferes Verständnis der Mechanis-

men 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.

Lehre

Gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Physiologie (Institut für Physiologie und Pathophysiologie) führt der Lehrstuhl für Vegetative Physiologie (Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie) sämtliche kurrikulare Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare und Praktika) im Fach Physiologie für Studierende der Human- und Zahmedizin und für Studierende des Studiengangs Molekulare Medizin durch. Dabei ist das Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie maßgeblich am Unterricht zu den zellphysiologischen Grundlagen beteiligt und für den gesamten Unterricht im Fach Vegetative Physiologie zuständig (z.B. Herz, Kreislauf, Niere, Salz- und Wasserhaushalt, Atmung, Säure-Basen-Haushalt, Verdauungstrakt, Hormone). Darüber hinaus beteiligt sich das Institut an der Lehrveranstaltung Molekulare Pathomechanismen im Studiengang Molekulare Medizin und bietet Fortgeschrittenenpraktika und Diplomarbeiten für Studierende dieses Studiengangs an. Die traditionelle Unterrichtsform der Hauptvorlesung, in der die Studierenden einen Überblick über das Themengebiet und die theoretischen Grundlagen des Faches erhalten, wird durch interaktive Seminare in Kleingruppen ergänzt, in denen der Unterrichtsstoff vertieft und klinische Bezüge verdeutlicht werden. Im Praktikum der Vegetativen Physiologie werden die theoretischen Lehrinhalte durch Versuche veranschaulicht und praktische Fähigkeiten vermittelt. Das Praktikum umfasst die Themenbereiche EKG, Herz, Kreislauf, Blut, Niere, Energieumsatz, Atmung und Ergospirometrie. Der Wissenserwerb wird durch Multiple-Choice-Prüfungen überprüft. Dabei unterliegen die



Probenanalyse im Forschungslabor
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

Prüfungen routinemäßig einer quantitativen statistischen Kontrolle und entsprechen Gütekriterien, die beispielsweise vom Kompetenzzentrum für Prüfungen in der Medizin – Baden-Württemberg gefordert werden.

Ausgewählte Publikationen

Goltz D, Schultz JH, Stucke C, Wagner M, Bassalá P, Schwoerer AP, Ehmke H, Volk T (2007) Diminished Kv4.2/3 but not KChIP2 levels reduce the cardiac transient outward K⁺ current in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*, 74: 85-95

Wielpütz MO, Lee IH, Dinudom A, Boulkroun S, Farman N, Cook DI, Korbmacher C, Rauh R (2007) (NDRG2) stimulates amiloride-sensitive Na⁺ currents in *Xenopus laevis* oocytes and fisher rat thyroid cells. *J Biol Chem*, 282: 28264-73

Bertog M, Cuffe JE, Pradervand S, Hummler E, Hartner A, Porst M, Hilgers KF, Rossier BC, Korbmacher C (2008) Aldosterone responsiveness of the epithelial sodium channel (ENaC) in colon is increased in a mouse model for Liddle's syndrome. *J Physiol*, 586: 459-75

Diakov A, Bera K, Mokrushina M, Krueger B, Korbmacher C (2008) Cleavage in the γ -subunit of the epithelial sodium channel (ENaC) plays an important role in the proteolytic activation of near-silent channels. *J Physiol*, 586: 4587-608

Nesterov V, Dahlmann A, Bertog M, Korbmacher C (2008) Trypsin can activate the epithelial sodium channel (ENaC) in microdissected mouse distal nephron. *Am J Physiol Renal Physiol*, 295: F1052-62

Wagner M, Rudakova E, Volk T (2008) Aldosterone-induced changes in the cardiac L-type Ca²⁺ current can be prevented by antioxidants in vitro and are absent in rats on low salt diet. *Pflügers Arch*, 457: 339-49

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524191
Fax: +49 9131 8522485
www.biochem.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Cord-Michael Becker

Ansprechpartner

Prof. Dr. phil. nat. Ralf Enz
Tel.: +49 9131 8526205
Fax: +49 9131 8522485
ralf.enz@biochem.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Rezeptoren und Rezeptor-assoziierte Krankheiten des Nervensystems
- Synaptische Signalkomplexe der Netzhaut
- Massenspektrometrie: Analyse molekularer Heterogenität
- Die Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die Professur für Bioinformatik bilden zusammen das Institut für Biochemie. Diese Einrichtungen gehören zusammen mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät und dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät zum interdisziplinären Emil-Fischer-Zentrum.

Am Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin arbeiten 40 Mitarbeiter, von denen die Hälfte über Drittmittel finanziert wird. Die Forschungsprojekte werden durch 12 promovierte Wissenschaftler/innen, 13 Doktoranden/innen und 8 technische Assistenten/innen durchgeführt.

Forschung

Rezeptoren und Rezeptor-assoziierte Krankheiten des Nervensystems

Projektleiter: C.-M. Becker, K. Becker, C. Kluck, C. Villmann

Der strychninsensitive Glycinrezeptor ist ein inhibitorischer Neurotransmitterrezeptor der

postsynaptischen Membran, der vor allem in Rückenmark und Hirnstamm vorkommt und an der neuronalen Regulation des Muskeltonus beteiligt ist. Das Pflanzengift Strychnin, das die Bindung von Glycin blockiert, führt unter exzessiven Muskelkrämpfen zum Tod. Eine subletale Strychninvergiftung ähnelt dem Krankheitsbild der Hyperekplexie (Startle-Disease, Stiff-Baby-Syndrome), das mit Schreckreaktionen und episodischer Muskelsteifheit einhergeht. Tatsächlich wurden bei erblicher Hyperekplexie Mutationen von Glycinrezeptorgen gefunden.

Der Glycinrezeptor ist ein Ionenkanal, der von 2 α - und 3 β -Untereinheiten gebildet wird. Jede einzelne Untereinheit besitzt vier durch intra- und extrazelluläre Schleifen verbundene Transmembrandomänen.

Hauptfokus der Arbeitsgruppe sind Struktur-Wirkungs-Beziehungen des Glycinrezeptors und seiner krankheitsassoziierten Mutanten. Rekombinante Expressionsstudien zeigen, dass die Sekundärstruktur der N-terminalen Domäne des Rezeptorproteins dem Acetylcholin-Bindeprotein der Schnecke *Lymnaea stagnalis* ähnelt, dessen Aufbau an ein Immunglobulin erinnert. Diese isolierte N-terminale Domäne bindet den Antagonisten Strychnin.

Die Heterogenität des Rezeptors wird durch verschiedene Untereinheiten sowie Allel- und Spleißvarianten hervorgerufen. So wurde eine in Gliazellen und extraneuronalen Geweben (Herz, Leber) vorkommende Spleißvariante der β -Untereinheit identifiziert. Die Expression dieser $\beta\Delta 7$ -Untereinheit in Geweben, die keine ligandenbindende $\alpha 1$ -Untereinheit besitzen, lässt auf neue zelluläre Signalwege der glycinergen Transmission schließen.

Mutationen wirken sich abhängig von der Position des Aminosäureaustauschs unterschiedlich auf Biogenese und Funktion des Rezeptorkanals aus. Eine große Deletion führt bei homozygoten Anlageträgern zum völligen Verlust der $\alpha 1$ -Untereinheit. Neben den genetischen Formen wurde eine Autoimmun-Variante einer Glycinrezeptorstörung charakterisiert, deren Autoantikörper sich gegen die $\alpha 1$ -Untereinheit richten. Sogar in Tumorzelllinien wurden Transkripte der Glycinrezeptorgene detektiert.

Die Glycinrezeptordefekte der Mausmutanten spastic, spasmodic und oscillator dienen als genetische Modelle hypertoner Bewegungsstörungen sowie für Therapieversuche durch neuronenspezifischen Gentransfer. Die spastische Maus trägt eine Insertionsmutation im *Grlb*-Gen, wobei ein intronisches LINE-1-Ele-

ment zu einem Spleißdefekt mit dramatischen Rezeptorverlusten führt. Studien an verschiedenen Mausstämmen zeigen, dass der spastische Phänotyp trotz eines identischen Mutantenallels wahrscheinlich infolge von Spleißunterschieden erheblich variieren kann. Der molekulare Pathomechanismus der ebenfalls durch ein Hyperexzitabilitätssyndrom gekennzeichneten Mausmutante entla konnte auf eine Exonduplikation im *Cacna2d2* Gen zurückgeführt werden, das die elektrophysiologischen Eigenschaften spannungsgesteuerter Calciumkanäle moduliert.

Synaptische Signalkomplexe der Netzhaut

Projektleiter: R. Enz

Die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems (ZNS) wird durch Rezeptoren und Ionenkanäle reguliert, die mit Enzymen und Adapterproteinen zu synaptischen Signalkomplexen assemblieren. Störungen dieser Signalkomplexe führen zu Krankheiten wie Epilepsie, Schizophrenie und Autismus. Die Netzhaut ist Teil des ZNS und somit ein ideales Modellsystem zum Studium neuronaler Funktionen. Wir untersuchen Signalkomplexe der gesunden und erkrankten Retina, die mit Glutamat- und GABA_A-Rezeptoren wechselwirken und diese regulieren.

Metabotrope Glutamatrezeptoren interagieren mit Proteinphosphatase 1 (PP1), RanBPM, Filamin-A und Bande 4.1-Proteinen. GABA_A-Rezeptoren binden an PNUTS und Tax1BP1. Zudem interagieren ZIP-Proteine mit GABA_A-Rezeptoren, spannungsgesteuerten Kaliumkanälen und Proteinkinase C. An den Bindungen beteiligte Proteindomänen wurden kartiert, ihre 3D-Struktur analysiert und die entsprechenden synaptische Signalkomplexe in der Netzhaut nachgewiesen. Die retinale Genexpression bei Glaukom wird am Mausstamm DBA/2J untersucht. Infolge eines erhöhten Augeninnendrucks degeneriert der Sehnerv, wobei die Regulation epithelialer Natriumkanäle (ENaC) gestört ist.

Das Wissen über Struktur, Expression und Funktion synaptischer Signalkomplexe ist für ein Verständnis der Netzhaut und des zentralen Nervensystems von großer Bedeutung. Die Identifizierung unbekannter Wechselwirkungen von Proteinen in Nervenzellen beschreibt neue Mechanismen der neuronalen Signalübertragung und kann Proteine mit Schlüsselfunktionen identifizieren, die als neue Ziele der Pharmakotherapie dienen.

Massenspektrometrie: Analyse molekularer Heterogenität

Projektleiter: K. Schiebel, N. Vogel, W. Xiang, L. Schachmann

Mittels MALDI-TOF-MS (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry) lassen sich die molekularen Massen von Biomolekülen (Proteine, Nukleinsäuren, Lipide) bestimmen.

Genetische Polymorphismen beeinflussen die Krankheitsanfälligkeit und dienen als Marker krankheitsassoziierter Genloci. Wir entwickeln Methoden zur MALDI-TOF-MS-basierten Diagnose von molekularen Heterogenitäten bei Hyperekplexie, Thrombose, Tumoren und anderen Krankheiten. In einer Studie zu BSE-Infektionen zeigten Polymorphismen im Promoter des Prionprotein-Gens bei Rindern eine Assoziation mit einer verlängerten Inkubationszeit. Auf Proteinniveau befassen wir uns mit der Charakterisierung von posttranslationalen Proteinmodifikationen (Phosphorylierung, Glykierung, Oxidation) durch MALDI-TOF-MS: nach Auftrennung komplexer Proteingemische werden Peptid-Massen-Fingerabdrücke identifiziert und mit Spektren aus Datenbanken abgeglichen. Bei neurodegenerativen Krankheiten kommt es in der Zelle zur Radikalbildung, die mit verstärkter Oxidation von Methionin- und Cysteinresten, mit nitrosativen Angriffen auf Cysteine und Tyrosine sowie mit oxidativer Desiminierung von Argininen einhergeht. Diese Modifikationen sind massenspektrometrisch nachweisbar. Untersucht wird der neuronale Zelltod am Glaukom der Mauslinie DBA/2J und dem durch das Schlangengift β -Bungarotoxin ausgelösten Untergang von Neuronen in Zellkultur.

Bei Neurodegeneration verändert sich auch die Lipidzusammensetzung von Zellmembranen wie Analysen von Lipidmuster mit MALDI-TOF-MS zeigen. Gegenwärtig wird ein HPLC-gekoppeltes Elektrospray-Ionenfallen-MS (ESI-IT-MS) etabliert, das weitergehende Untersuchungen an Biomolekülen erlauben wird.

Die Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen

Projektleiter: H. Sticht

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 Regulations-

mechanismen 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).

Moleküldynamik-Simulationen bilden die Dynamik viraler Proteine (z.B. HIV-Protease), konformationelle Umlagerungen in menschlichen Proteinen (z.B. Alzheimer β -Amyloid) und die Effekte von kovalenten Proteinmodifikationen auf molekulare Erkennungsprozesse ab. Molekülmodellierungen werden eingesetzt, um die Strukturen von isolierten Proteinen oder biomolekularen Komplexen aufzuklären. Diese liefern die Basis für ein molekulares Verständnis der Effekte von Mutationen auf Proteinstabilität und Bindungseigenschaften. Außerdem werden sequenzbasierende Methoden entwickelt, die eine verbesserte Detektion von funktionalen linearen Sequenzmotiven ermöglichen. Solche Motive spielen eine wichtige Rolle für die Wechselwirkung von zahlreichen Pathogenen mit den Zielmolekülen ihres Wirts.

Lehre

Die beiden Lehrstühle des Instituts führen sämtliche kurrikularen Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare, Praktika) zur Biochemie und Molekularbiologie in den Studiengängen Humanmedizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin sowie das Praktikum für Pharmazeuten durch. Der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin organisiert zudem die Lehre in den Fächern Neurowissenschaften und Molekulare Pathomechanismen. Die Professur Bioinformatik organisiert das Fach im Studiengang Molekulare Medizin und in den technischen Studiengängen.



Hochtechnisierte molekulare Grundlagenforschung
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

Ausgewählte Publikationen

Dinkel H, Sticht H (2007) A computational strategy for the prediction of functional linear peptide motifs in proteins. *Bioinformatics*, 23: 3297-303

Kashkevich K, Humeny A, Ziegler U, Groschup MH, Nicken P, Leeb T, Fischer C, Becker CM, Schiebel K (2007) Functional relevance of DNA polymorphisms within the promoter region of the prion protein gene and their association to BSE infection. *FASEB J*, 21: 1547-55

Oertel J, Villmann C, Kettenmann H, Kirchhoff F, Becker CM (2007) A novel glycine receptor beta subunit splice variant predicts an unorthodox transmembrane topology. Assembly into heteromeric receptor complexes. *J Biol Chem*, 282: 2798-807

Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, Hager H, Yu P, Becker CM, Vincent A (2008) Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*, 71: 1291-2

Rose M, Dütting E, Schröder N, Sticht H, Brandstätter JH, Enz R (2008) PNUITS forms a trimeric protein complex with GABA(C) receptors and protein phosphatase 1. *Mol Cell Neurosci*, 37: 808-19

Internationale Zusammenarbeit

Dr. A. Pickford, University of Portsmouth, Portsmouth, U. K.

A. Vincent, St Vincent's University Hospital, Dublin, Irland

A. Triller, INSERM, Paris, Frankreich

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524621
Fax: +49 9131 8522484
www.biochem.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner
Tel.: +49 9131 8524620
Fax: +49 9131 8522484
m.wegner@biochem.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Transkriptionsfaktoren als Regulatoren der Entwicklung des Nervensystems
- SoxE Proteine
- SoxD Proteine
- SoxC Proteine
- GCM-Proteine als Schalter der Organentwicklung
- Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse
- β -Thymosine, Substrat von Transglutaminasen bei Blutgerinnung, Angiogenese, Wundheilung und Apoptose

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin das Institut für Biochemie und ist wie das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie und die Lehrstühle für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät Teil des interkulturellen Emil-Fischer-Zentrums. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 36 Mitarbeiter (davon 22 über Drittmittel finanziert).

In den Arbeitsgruppen werden transkriptionelle und posttranskriptionelle Steuerungsprozesse sowie β -Thymosine in ihren molekularen Wirkmechanismen und in ihrer Bedeutung für Entwicklung, Pathologie und Regeneration des Nervensystems und anderer Organsysteme untersucht. Das angewandte Methodenspektrum reicht von klassisch biochemischen und molekularbiologischen Analyseverfahren bis hin zur Generierung und Charakterisierung transgener Mäuse.

Forschung

Transkriptionsfaktoren als Regulatoren der Entwicklung des Nervensystems

Mehrere Arbeitsgruppen am Lehrstuhl charakterisieren transkriptionelle Regulatorproteine, die während der Entwicklung des Säuger-Nervensystems an der Determination und Differenzierung von neuronalen Stammzellen zu Gliazellen und Nervenzellen beteiligt sind. Die Arbeiten konzentrieren sich vor allem auf Sox Proteine und ihre Interaktionspartner und sollen zu einem besseren Verständnis von Entwicklungsdefekten, Cancerogenese und regenerativen Prozessen im Nervensystem führen.

SoxE Proteine

Projektleiter: M. Wegner
Für die drei nahe verwandten SoxE Proteine Sox8, Sox9 und Sox10 wurden zahlreiche Funktionen bei der Entwicklung des Nervensystems in transgenen Mausmodellen 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 bestimmen Sox9 und Sox10 gemeinsam die Entwicklung glialer Zellen. Sox9 ist für die Spezifizierung von Oligodendrozyten aus neuronalen Stammzellen verantwortlich, während Sox10 ihre terminale Differenzierung und das Myelinisierungsprogramm durch Aktivierung zahlreicher Myelogene steuert. Im Zeitraum zwischen Spezifizierung und terminaler Differenzierung beeinflussen Sox9 und Sox10 gemeinsam die Oligodendrozyten-Entwicklung. Dabei werden sie von dem auf niedrigem Niveau exprimierten Sox8 funktionell unterstützt.

Die im Mausmodell bestimmten Funktionen 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.

SoxD Proteine

Projektleiter: C. Stolt

Die drei nahe verwandten SoxD Proteine Sox5, Sox6 und Sox13 sind im Nervensystem sowohl an der Entwicklung einzelner neuronaler Subpopulationen als auch an der Entwicklung von Gliazellen steuernd beteiligt. Nach eigenen Erkenntnissen wirken SoxD Proteine im Kontext der Gliazellentwicklung durch Modulation der SoxE Proteine. So steuern Sox5 und Sox6 der Aktivität von Sox9 und Sox10 in Oligodendrozyten entgegen und verhindern vorzeitige Spezifizierung und terminale Differenzierung dieses Zelltyps während der Embryogenese. Eine ähnliche Wirkweise von SoxD Proteinen konnte auch in Neuralleistenderivaten wie Melanozyten nachgewiesen werden und involviert die Rekrutierung transkriptioneller Korepressoren an die regulatorischen Regionen der normalerweise durch SoxE Proteine kontrollierten Gene.

SoxC Proteine

Projektleiter: E. Sock

Alle SoxC Proteine kommen nach eigenen Befunden in zahlreichen Geweben und Organen während der Embryogenese vor. Während der Verlust von Sox4 oder Sox11 zu schweren Entwicklungsdefekten führt (z.B. Fehlentwicklungen des Herzens und der großen Herzgefäße, B-Zell-Reifungsdefekte, Asplenie, Skelettfehlbildungen und Hypoplasien diverser anderer Organe), bleibt der Verlust von Sox12 in der Maus ohne phänotypische Auswirkungen. Trotz starker Expression aller drei SoxC-Proteine im sich entwickelnden Nervensystem werden neurale Entwicklungsstörungen erst bei kombinierten Gendefekten in der Maus sichtbar. Diese betreffen vor allem Proliferation und Apoptose neuronaler Vorläufer. Aus Überexpressionsstudien in der Maus kann aber auch auf eine zusätzliche Rolle der SoxC-Proteine in neuronalen Reifungsprozessen geschlossen werden.

GCM-Proteine als Schalter der Organentwicklung

Projektleiter: S. Hashemolhosseini

In Säugern sind als Vertreter der GCM Transkriptionsfaktorfamilie GCMa und GCMb bekannt. GCMa wird auffällig restriktiv nur in Plazenta, Niere und Thymus exprimiert, GCMb ausschließlich in der Parathyroidea. Alle bisher untersuchten GCM-Proteine leiten als Schalterproteine wesentliche Differenzierungsvorgänge ein. Veränderte Expressionsniveaus von GCMa wurden in Zusammenhang mit Präeklampsien und intrauteriner Wachstumsretar-

dation beschrieben. Fehlfunktionen von GCMb sind ursächlich für Hypoparathyroidismus und Tumoren der Thyroidea und Parathyroidea verantwortlich. Die Rolle von GCMa in der Niere und im Thymus adulter Organismen ist momentaner Forschungsgegenstand, vor allem im Erkrankungskontext.

Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse

Projektleiter: S. Hashemolhosseini

Muskelspezifisches MuSK ist das Hauptschalterprotein der Synaptogenese am postsynaptischen Apparat der neuromuskulären Verbindung. Eigene Arbeiten identifizierten Erbin und CK2 als Bindepartner von MuSK. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Proteinkinase CK2 mittels ihrer β -Untereinheit an MuSK bindet, es phosphoryliert und so die Stabilität der Acetylcholin-Rezeptor (AChR) Cluster reguliert. Muskelspezifische CK2 β -defiziente Mäuse sind myasthenisch. Um die Ursache für die Destabilisierung der AChR Aggregate in CK2 β -defizienten Muskeln zu verstehen, wird der Phänotyp mit dem von CK2 α /CK2 α' -defizienten Muskeln verglichen, Verhaltenstests und elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt, und Veränderungen des Transkriptoms und Phosphoproteoms in Muskelzellen mit Defizienzen für CK2-Untereinheiten bestimmt. Erstmals kann die molekulare Rolle verschiedener CK2 Untereinheiten an der Postsynapse und der Beitrag der CK2-abhängigen Signaltransduktion zu humanen Myasthenien und Myopathien verstanden werden.

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

Projektleiter: E. Hannappel

Thymosine wurden zunächst aus der Thymusdrüse isoliert. Dennoch kommt diesen Peptiden keine Funktion als Thymus-Hormone zu. Thymosin β 4 besitzt intrazellulär eine wichtige Rolle bei der Dynamik des Aktin-Zytoskeletts. Die funktionellen Domänen der Interaktion von β -Thymosinen mit G- und F-Aktin wurden in den letzten Jahren aufgeklärt. Neben dieser zentralen intrazellulären Funktion gibt es Hinweise darauf, dass β -Thymosine auch extrazellulär eine Rolle bei der Wundheilung spielen. β -Thymosine sind Substrate von Transglutaminasen und können bevorzugt über Glutaminyl-Reste mit Aminogruppen anderer Moleküle vernetzt werden. 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 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. 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. Gegenwärtiges Forschungsziel ist die Aufklärung dieses Effekts und seiner Bedeutung für die Funktion von β -Thymosinen bei Apoptose und Cancerogenese.

Lehre

Gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin führt der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sämtliche kurrikularen Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare, Praktika) zur Biochemie und Molekularbiologie für Studenten der Humanmedizin und Zahnmedizin im vorklinischen Studienabschnitt durch. Gleiches gilt für den Studiengang Molekulare Medizin. Darüber hinaus beteiligt sich der Lehrstuhl in erheblichem Umfang an neurowissenschaftlichen, zellbiologischen und entwicklungsbiologischen Lehrveranstaltungen der Molekularen Medizin und stellt zusammen mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin die biochemische Ausbildung der Pharmazeuten in Form eines Lehrexportes sicher.

Ausgewählte Publikationen

Stolt CC, Schlierf A, Lommes P, Hillgärtner S, Werner T, Kosian T, Sock E, Kessar 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

Hoser M, Baader SL, Bösl MR, Ihmer A, Wegner M, Sock E (2007) Prolonged glial expression of Sox4 in the CNS leads to architectural cerebellar defects and ataxia. *J Neurosci*, 27: 5495-505

Zoubek RE, Hannappel E (2007) Influence of the N terminus and the actin-binding motif of thymosin beta4 on its interaction with G-actin. *Ann N Y Acad Sci*, 1112: 435-41

Finzsch M, Stolt CC, Lommes P, Wegner M (2008) Sox9 and Sox10 influence survival and migration of oligodendrocyte precursors in the spinal cord by regulating PDGF receptor alpha expression. *Development*, 135: 637-46

Schubert SW, Lamoureux N, Kilian K, Klein-Hitpass L, Hashemolhosseini S (2008) Identification of integrin-alpha4, Rb1, and syncytin a as murine placental target genes of the transcription factor GCMa/Gcm1. *J Biol Chem*, 283: 5460-5

Stolt CC, Lommes P, Hillgärtner S, Wegner M (2008) The transcription factor Sox5 modulates Sox10 function during melanocyte development. *Nucleic Acids Res*, 36: 5427-40

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Jean-Paul Borg, Inserm-Institut, Paoli-Calmettes-Universität de la Méditerranée, Marseille, Frankreich

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

Prof. Patrik Ernfors, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden

Prof. Allen Goldstein, George-Washington-University, Washington, USA

Prof. Veronique Lefebvre, Lerner Institute, Cleveland, USA

Prof. James Lupski, Baylor College, Houston, Texas, USA

Prof. Lin Mei, Medical College of Georgia, Augusta, USA

Prof. Mengsheng Qiu, University of Louisville, Louisville, USA

Prof. Clarke Slater, University NewCastle, NewCastle, England

Prof. Xin Yuan, Harvard Medical School, Boston, USA

Kongresse und überregionale

Fortbildungen

10.-11.10.2008: Third International Symposium of the SFB473: „Transcriptional Control of Development and Disease“, Erlangen, Deutschland

Forschungsrelevante Großgeräte

Molecular Devices, Zeiss Fluoreszenz-Mikroskop unterstützter elektrophysiologischer Meßstand

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie

Adresse

Waldstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522750
Fax: +49 9131 8522721
www.imbe.med.uni-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. rer. nat. Olaf Gefeller

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Olaf Gefeller
Tel.: +49 9131 8522750
Fax: +49 9131 8522721
olaf.gefeller@rzmail.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Dermatoepidemiologie
- Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie
- Beteiligung am Sonderforschungsbereich 539
- Prognosemodelle für zensierte und hochdimensionale Daten
- Kooperative epidemiologische und klinische Studien

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie bildet zusammen mit dem Stiftungslehrstuhl für Medizininformatik (Prof. H.-U. Prokosch) das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 16 wissenschaftliche Mitarbeiter (9 promovierte Wissenschaftler/innen, 7 Doktoranden/innen) sowie 3 weitere Mitarbeiter. Von den Mitarbeitern sind insgesamt 8 über Drittmittel finanziert.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden biostatistisch-methodische Fragestellungen sowie eigene epidemiologische Themen bearbeitet. Darüber hinaus ist der Lehrstuhl an verschiedensten Projekten klinischer Kooperationspartner beteiligt. Als IT-Plattform für computerintensive biostatistische Simulationsstudien steht ein MPI-PC-Cluster mit 15 Knoten zur Verfügung.

Forschung

Dermatoepidemiologie

Projektleiter: A. Pfahlberg, W. Uter

Im Bereich der klinischen Kontaktallergie-Forschung werden in kontinuierlicher Zusam-

menarbeit 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, z.B. einem pharmakoepidemiologischen Projekt zur Abschätzung des Kontaktallergierisikos bei topischen Arzneiwirkstoffen, oder dem Einfluss meteorologischer Faktoren auf die epikutane Testreaktivität. Darüber hinaus werden seit 2002 im Rahmen des Netzwerkes „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. Erworbenene Naevi, Surrogatmarker oder potenzielle Vorläufer des malignen Melanoms wurden als Zielgröße in der bizenrischen Querschnittsstudie NAEVAC (Auswirkungen von Impfungen und Infektionen auf die Pigmentmaldichte bei Schulanfängern) in Salzgitter und Erlangen bei 2086 Einschulungs-Kindern bestimmt. Mit ähnlicher Fragestellung werden in der laufenden MONA-Studie studentische Semesterkohorten standardisiert untersucht. 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.

Bevölkerungsbezogene Risikokonzepte in der Epidemiologie

Projektleiter: O. Gefeller

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.

Beteiligung am Sonderforschungsbereich 539

Projektleiter: B. Lausen, O. Gefeller

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.

Prognosemodelle für zensierte und hochdimensionale Daten

Projektleiter: T. Hothorn, O. Gefeller

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 (z.B. Ensemble-Methoden für Regressionsprobleme mit stetigen und zensierten Zielgrößen) 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 Theorie zu formulieren, anzupassen und zu vergleichen. Insbesondere die Möglichkeit, klassische Modelle in hochdimensionalen Situationen unter Verwendung der diesen Algorithmen inhärenten Variablenselektionsmöglichkeit schätzen zu kön-

nen, macht solche Verfahren für die biostatistische Praxis interessant und deren Untersuchung notwendig.

Kooperative epidemiologische und klinische Studien

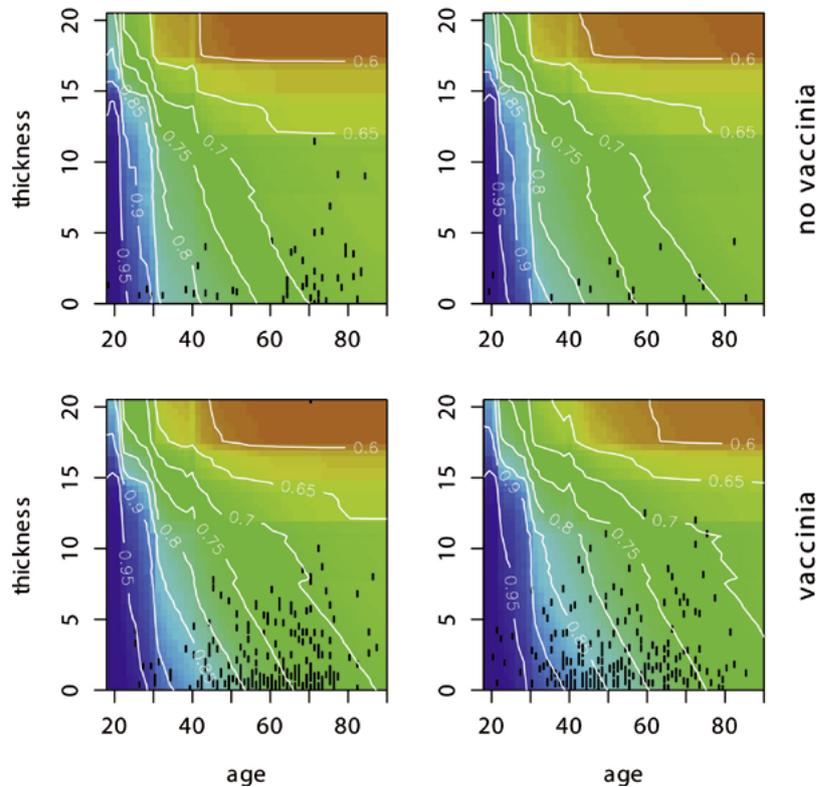
Projektleiter: Verschiedene

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:

- eine umweltmedizinische Querschnittsstudie mit 1008 Teilnehmern zur inneren Belastung mit Acrylamid bzw. Monoarylaminen,
- zur Auswertung von Phase II Studien zur Vakzinierungstherapie beim fortgeschrittenen malignen Melanom wurde eine „remote“-Datenbank aufgebaut und statistische Methodenentwicklung betrieben,
- Identifizierung prognostisch relevanter Parameter bei einer Kohorte von Patienten mit atopischem Ekzem,
- Interventionsstudie mit der Medizinischen Klinik 2 zur Akupunktur-Behandlung des Hypertonus,
- multizentrische, europäische Therapiestudie zur „Accelerated Partial Breast Irradiation“ (www.apbi.uni-erlangen.de) mit der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen in federführender Rolle, ebenso wie bei einer Untersuchung zur multimodalen Therapie des Rektum-Karzinoms beteiligt (CAO/ARO/AIO-04),
- biometrische Unterstützung der HNO-Klinik bei Studien zur Therapie der Polyposis nasi, der Dignitätsbestimmung von Parotistumoren mittels Perfusionsmessung sowie von zervikalen Lymphknoten mittels kontrastverstärkter sonographisch gemessener Perfusionsdynamik,
- die Multizentrische „German Chronic Kidney Disease Study (GCKD)“, gefördert vom BMBF sowie dem Kuratorium für Hemodialyse.

Lehre

Im Rahmen des curricularen Lehrangebots ist der Lehrstuhl am Querschnittsbereich I der Humanmedizin beteiligt (Vorlesung und Übung in Kleingruppen, je 1 SWS). Eine Einführung in Biometrie und Epidemiologie (Vorlesung und Übung, je 1 SWS) ist zudem curriculärer



Random Forest Modellanpassung

Graphische Darstellung der Anpassungsgüte eines „Random Forest“ Modells bei epidemiologischen Daten zur Prognose des malignen Melanoms

Bestandteil des Bachelor-Abschnitts im Studiengang „Molekulare Medizin“, zusammen mit einem curricularen Blockseminar (2 SWS) zur Datenanalyse in Biometrie und Epidemiologie, in welchem zusätzlich grundlegende Programmierkompetenz in der statistischen Programmiersprache „R“ vermittelt wird. Im neuen Studiengang „Medical Process Management“ zeichnet sich der Lehrstuhl für das Modul 2.2 „Gesundheitsmanagement II/ Public Health und evidenzbasierte Medizin“ (Seminar, 3SWS) verantwortlich. Als Wahlpflichtfach wird ein Seminar „Planung und Auswertung klinischer und experimenteller Studien“ (2 SWS) zweimal pro Semester angeboten, das von den Studierenden genutzt werden kann, die Fragestellung und die statistischen Probleme ihrer Dissertation darzustellen, die dann von Mitarbeitern und anderen Teilnehmern diskutiert und möglichst gelöst werden.

Ausgewählte Publikationen

- Hothorn T, Bühlmann P, Dudoit S, Molinaro A, van der Laan MJ (2006) Survival ensembles. *Biostatistics*, 7: 355-73
- Gefeller O, Tarantino J, Lederer P, Uter W, Pfahlberg AB (2007) The relation between patterns of vacation sun exposure and the development of acquired melanocytic nevi in German children 6-7 years of age. *Am J Epidemiol*, 165: 1162-9

Rabe C, Lehnert-Batar A, Gefeller O (2007) Generalized approaches to partitioning the attributable risk of interacting risk factors can remedy existing pitfalls. *J Clin Epidemiol*, 60: 461-8

Brenning A, Lausen B (2008) Estimating error rates in the classification of paired organs. *Stat Med*, 27: 4515-31

de Pádua CA, Schnuch A, Nink K, Pfahlberg A, Uter W (2008) Allergic contact dermatitis to topical drugs—epidemiological risk assessment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 17: 813-21

Uter W, Hegewald J, Kränke B, Schnuch A, Gefeller O, Pfahlberg A (2008) The impact of meteorological conditions on patch test results with 12 standard series allergens (fragrances, biocides, topical ingredients). *Br J Dermatol*, 158: 734-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. D. Johansen, National Allergy Research Centre, Gentofte Hospital, Univ. Kopenhagen, Kopenhagen, Dänemark

Prof. Geir E. Eide, Haukeland Hospital, Universität Bergen, Norwegen

Prof. Sandrine Dudoit, School of Public Health, UCLA Berkeley, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

12.12.2008: Workshop „Parallel Computing“, IMBE, Erlangen, Deutschland, AG Statistical Computing (GMDS/IBS-DR), der AG Klassifikation und Datenanalyse in den Biowissenschaften (GfKI), SFB 539

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526720
Fax: +49 9131 8526754
www.imi.med.uni-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. biol. hum. Hans-Ulrich Prokosch

Ansprechpartner

Prof. Dr. biol. hum. Hans-Ulrich Prokosch
Tel.: +49 9131 8526721
Fax: +49 9131 8526754
hans-ulrich.prokosch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Architekturkonzepte für Informationssysteme im Gesundheitswesen
- Evaluation von Informationssystemen im Gesundheitswesen
- Erschließung, Bewertung und Visualisierung medizinischer Sachverhalte aus medizinischen Datenbanken
- Prozessanalyse, Prozessmodellierung und Prozessoptimierung
- Medizinische Ontologien und Medizinische Wissensverarbeitung
- IT-Infrastrukturanwendungen für die Medizinische Forschung

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie. Er ist durch eine Zweitmitgliedschaft des Lehrstuhlinhabers und die am Department für Informatik verankerte Forschungsgruppe M gleichzeitig Teil der Technischen Fakultät.

Am Lehrstuhl arbeiten 14 Mitarbeiter/innen (davon sieben über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch sechs promovierte Wissenschaftler, zehn Doktoranden und eine Medizinische Dokumentarin durchgeführt.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die Konzeption und Einführung Elektronischer Krankenakten, die Integration wissensverarbeitender Funktionen in Krankenhausinformationssysteme, die Modellierung und Optimierung klinischer Arbeitsabläufe, die Visualisierung klinischer Behandlungspfade, Data-Warehouse- und Data-Mining-Anwendungen, die Konzeption von Bilddatenmanagement-

systemen, die Entwicklung von Methoden und Verfahren zur Sektor-übergreifenden Vernetzung bis hin zur Bereitstellung elektronischer Gesundheitsakten für den Bürger, die Evaluation der Auswirkungen von EDV-Maßnahmen und elektronischen Informationsmedien auf die Beteiligten im Gesundheitssystem, die Nutzung mobiler Technologien in der Medizin sowie die Konzeption von IT-Infrastrukturen für Forschung und Lehre erforscht.

Der Leiter des Lehrstuhls für Medizinische Informatik, Professor Hans-Ulrich Prokosch, ist als Chief Information Officer (CIO) gleichzeitig für die operative Gestaltung und strategische Weiterentwicklung der Informationsverarbeitung im Universitätsklinikum Erlangen verantwortlich.

Forschung

Architekturkonzepte für Informationssysteme im Gesundheitswesen

Projektleiter: H.-U. Prokosch
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. Auch die Umsetzung von Funktionalitäten auf moderne Eingabemedien und mobile Geräte sind zu berücksichtigen. Zur Unterstützung des krankenhausesweiten medizinischen Bilddatenmanagements sind Prozessabläufe zu unterstützen, die heute neben den radiologischen Modalitäten und deren Einbindung in die IT-Infrastruktur auch die Beson-

derheiten der Bilderzeugung, Bildverarbeitung und Bildverteilung in Kardiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Dermatologie, Pathologie und anderen bilderzeugenden Bereichen berücksichtigen. Mit diesen Fragestellungen beschäftigt sich der Lehrstuhl für Medizinische Informatik an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, unter anderem im Kontext der Pilotierung des Klinischen Arbeitsplatzsystems Soarian, im Rahmen des BMW-geförderten Projekts OPAL-Health (Analyse des Potentials von RFID-Technologien im Krankenhausumfeld) sowie im Rahmen verschiedener Gesundheitstelematik-Projekte.

Evaluation von Informationssystemen im Gesundheitswesen

Projektleiter: T. Bürkle

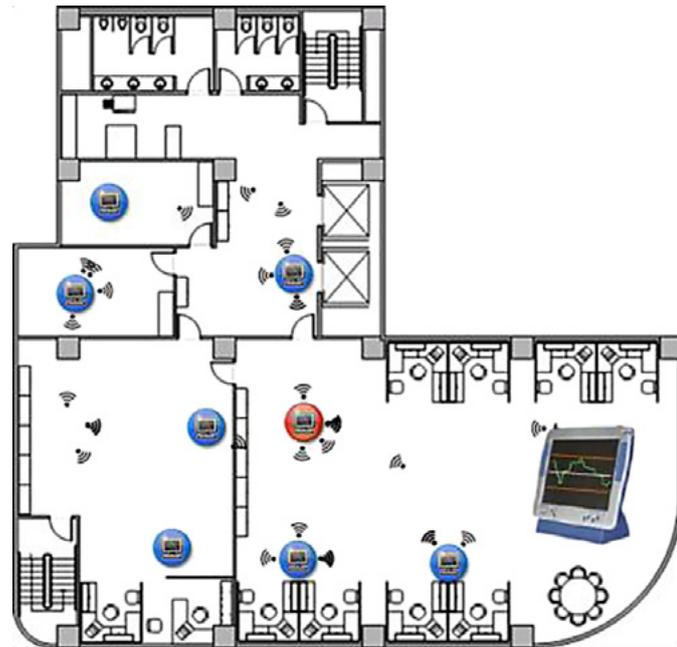
Im Kontext der Einführung neuer Informationstechnologien ist es wichtig, die Auswirkung dieser Interventionen auf die Mitarbeiterzufriedenheit, Arbeitsprozesse, Prozesskosten oder sogar die Krankenversorgung zu evaluieren. Darüber hinaus sind Untersuchungen zur Einstellung der betroffenen Nutzer von 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 soziotechnologische 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. Unter anderem hat er in dem europäischen Forschungsprojekt „eHealth Consumer Trends Survey“ die Einstellungen, Wünsche und reale Nutzung von Internet-Technologien für Gesundheitsfragen durch Bürger/Patienten analysiert.

Erschließung, Bewertung und Visualisierung medizinischer Sachverhalte aus medizinischen Datenbanken

Projektleiter: T. Ganslandt

In der stationären und ambulanten Versorgung wird routinemäßig eine Vielzahl von Datenelementen dokumentiert und digital erfasst. Angesichts dieser immer größer werdenden Informationsflut ist eine zielgerechte Aufbereitung und Visualisierung dieser Daten für die klinischen Nutzer von größter Bedeutung. Mit den bisher zur Verfügung stehenden Metaphern,

Auswertungs- und Präsentationswerkzeugen ist die Veranschaulichung der klinischen Behandlungsschritte allerdings nur unzureichend möglich. Ziel des am Lehrstuhl für Medizinische Informatik durchgeführten „Pathifier“-Projekts ist die Konzeption, Implementierung und Routineeinführung eines Werkzeugs zur Visualisierung von Patientendaten unter Verwendung eines Zeitstrahl-Paradigmas, welches es ermöglicht, eine Vielzahl von Datenelementen zu Behandlungsabläufen intuitiv grafisch darzustellen. Pathifier wird am Universitätsklinikum im Pilotbetrieb eingesetzt und evaluiert. Das System erlaubt eine flexible Anpassung an die verfügbaren Datenquellen und kann daher leicht in andere IT-Umgebungen portiert werden. Dies konnte im Rahmen internationaler Kooperationen durch weitere Pilotinstallationen am Landeskrankenhaus Innsbruck und am Hôpital Européen Georges Pompidou in Paris belegt werden.



Smart Objects Technologie
Einsatz von Smart Objects (RFID) Technologie zur Lokalisierung von Medizingeräten

Prozessanalyse, Prozessmodellierung und Prozessoptimierung

Projektleiter: T. Bürkle

Wir erleben gegenwärtig eine Explosion der Gesundheitskosten, hervorgerufen durch Verlängerung des durchschnittlichen Lebensalters, zunehmende Überalterung der Bevölkerung, Multimorbidität im Alter und Zunahme der medizinischen, diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Kosteneinsparpotential in der Krankenversorgung ergibt sich durch eine optimierte Prozesssteuerung des Behandlungsablaufs, verbunden mit einer besseren Auslastung teurer diagnostischer und therapeutischer Apparaturen. Die zu diesem Zweck oft genutzten klinischen Behandlungspfade können durch den Einsatz moderner IT-Werkzeuge unterstützt werden. In diesem Kontext sind die Analyse klinischer Abläufe und die Modellierung klinischer Prozesse unbedingte Voraussetzung für eine IT-gestützte Optimierung von Krankenhausabläufen.

Medizinische Ontologien und Medizinische Wissensverarbeitung

Projektleiter: R. Sojer

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 Institute of Medicine „To err is human.“) auf ein erhebliches Verbesserungspotential hingewiesen. Vor diesem Hintergrund beschäftigen sich die Forschungsarbeiten mit Fragen der Modellierung von Wissen rund um die Arzneimitteltherapie und der Realisierung standardisierter Wissensmodule zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Für den Einsatz medizinischer Wissensmodule wurde ein Framework konzipiert, in dem eine Arden-MLM-Bibliothek, eine Arden-Engine und eine Arzneimittelontologie die Kernkomponenten darstellen.

IT-Infrastrukturanwendungen für die Medizinische Forschung

Projektleiter: H.-U. Prokosch, T. Ganslandt

Die medizinische Forschung basiert immer mehr auf vernetzten multizentrischen Strukturen, die eine leistungsfähige, effiziente und sichere IT-Infrastruktur erfordern. Entsprechende Internetportale zur gesicherten Kommunikation und Kollaboration sowie zur verteilten, webbasierten Erfassung patientenbezogener Forschungsdaten hat der Lehrstuhl für Medizinische Informatik für das Netzwerk Epidermolysis Bullosa sowie das Kompetenznetz Adipositas konzipiert und bereitgestellt. Entsprechende Plattformen wurden z.B. auch für den Austausch von Bilddaten in klinischen Studien für die Erlanger Augenklinik entwickelt und aufgebaut. Aktuell beschäftigt sich der Lehrstuhl weiterhin mit der IT-Unterstützung für Biobanken sowie der Nutzung von Daten aus der elektronischen Krankenakte auch für die Klinische Forschung. Er ist dabei in verschiedenen Arbeitsgruppen und Projekten der deutschen Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze engagiert.

Lehre

Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik ist in der studentischen Ausbildung für die Humanmedizin (Querschnittsbereich Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie), die Informatik (Nebenfach Medizinische Informatik) und den neuen Master-Studiengang Medical Process Management engagiert. In diesem Zusammenhang entstanden in den Jahren 2007 und 2008 zehn Diplomarbeiten und sechs Studienarbeiten.

Der Lehrstuhl verfolgt für all seine Lehrveranstaltungen das Konzept des Blended Learning und war mit der Evaluation und Nutzung der

Lernmanagementumgebung Moodle wegweisend für die Medizinische Fakultät. Im Wintersemester 2008/2009 wurde Moodle als Lernmanagementsystem für die gesamte Medizinische Fakultät bereitgestellt und wird seit dem vom Studiendekanat der Medizinischen Fakultät betreut. Weitere Schwerpunkte zur Verbesserung der Lehre setzte der Lehrstuhl für Medizinische Informatik in der Konzeption, Realisierung und Bereitstellung eines webbasierten Portals zur Recherche und Navigation in medizinischen Bilddatenbanken.

Ausgewählte Publikationen

Andreassen HK, Bujnowska-Fedak MM, Chronaki CE, Dumitru RC, Pudule I, Santana S, Voss H, Wynn R (2007) European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. *BMC Public Health*, 7: 53

Klein A, Prokosch HU, Müller M, Ganslandt T (2007) Experiences with an interoperable data acquisition platform for multi-centric research networks based on HL7 CDA. *Methods Inf Med*, 46: 580-5

Lang M, Kirpekar N, Bürkle T, Laumann S, Prokosch HU (2007) Results from data mining in a radiology department: the relevance of data quality. *Medinfo*, 12: 576-80

Bürkle T, Beisig A, Ganslmayer M, Prokosch HU (2008) A randomized controlled trial to evaluate an electronic scoring tool in the ICU. *Stud Health Technol Inform*, 136: 279-84

Kummervold PE, Chronaki CE, Lausen B, Prokosch HU, Rasmussen J, Santana S, Staniszwski A, Wangberg SC (2008) eHealth trends in Europe 2005-2007: a population-based survey. *J Med Internet Res*, 10: e42

Prokosch HU, Ganslandt T (2009) Perspectives for medical informatics. Reusing the electronic medical record for clinical research. *Methods Inf Med*, 48: 38-44

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Patrice Dégoulet, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, Frankreich

Prof. Isaac Kohane, M.D., Ph.D., i2b2 National Center for Biomedical Computing, Boston, USA

Prof. Dr. Elske Ammenwerth, Private Universität für Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Hall bei Innsbruck, Österreich

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

Adresse

Glückstraße 10 und Universitätsstraße 40
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526430
Fax: +49 9131 8522852
www.igem.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. phil. Dr. med. habil.
Renate Wittern-Sterzel

Ansprechpartner

Dr. phil. Fritz Dross
Tel.: +49 9131 8526433
Fax: +49 9131 8522852
fritz.dross@gesch.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Geschichte des wissenschaftlichen Sammelns
- Sozialgeschichte von Hospital und Krankenhaus

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Geschichte der Medizin bildet zusammen mit der Professur für Ethik in der Medizin das Institut für Geschichte und Ethik der Medizin. Daneben beherbergt das Institut das 2006 gegründete „Forum Medizin und Menschenrechte“ und die Geschäftsstelle des Klinischen Ethikkomitees; es betreibt darüber hinaus die Medizinische Sammlung Erlangen. Am Institut arbeiten insgesamt 14 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Die Forschungen werden durch zwölf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler durchgeführt, davon sieben in Teilzeitanstellungen. Am Institut werden 18 Doktorarbeiten zur Geschichte und Ethik der Medizin betreut und sechs wissenschaftliche Buchreihen herausgegeben.

Die Arbeitsgruppe Medizingeschichte arbeitet im Wesentlichen zu Fragen der Antiken Medizin und ihrer Rezeption in Renaissance und Aufklärung (R. Wittern-Sterzel), zur Sozialgeschichte der Medizin in der Frühen Neuzeit mit Schwerpunkten zur Geschichte von Anatomie und Chirurgie sowie Patientengeschichte (M. M. Ruisinger), zu medizinischen Korrespondenznetzwerken, die auch in einer Reihe von Dissertationen aufgearbeitet werden, und einem weiteren Schwerpunkt zur Vor- und Frühgeschichte des Gesundheits- und Hospitalwesens (F. Dross). Schließlich werden Projekte zur Geschichte von Medizin und Gesund-

heit in der Region (Homöopathie in Franken von M. M. Ruisinger und F. Dross) und speziell zur Geschichte der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg betrieben. Ein größeres Gemeinschaftsprojekt von Geschichte und Ethik befasste sich im Auftrag der Hochschulleitung und der Medizinischen Fakultät mit der Erforschung und Dokumentation der Aberkennungen der Doktorwürde im „Dritten Reich“ (R. Wittern-Sterzel, A. Frewer).

Die Professur für Ethik in der Medizin ist insbesondere in den Forschungsbereichen Klinische Ethik und Ethikberatung sowie Medizin und Menschenrechte tätig. Der Forschungsbereich Klinische Ethik beschäftigt sich mit moralischen Grundfragen angemessener Versorgung der Patienten, Begründungen für ärztliches Handeln im medizinischen Alltag und Konfliktsituationen in Krankenhaus und Praxis. Im Mittelpunkt stehen klinische Problemfälle vom Lebensbeginn (Pränataldiagnostik, Schwangerschaftskonflikte, Neonatologie u.a.) über ethische Fragen in Krisensituationen (Onkologie, Genetische Beratung, Psychiatrie, Transplantation) bis hin zu Kontroversen am Lebensende (Sterbehilfe, Sterbebegleitung). Wichtige Instrumente der Klinischen Ethik sind Argumentationsanalysen angewandter Medizin- und Bioethik, Beratung durch Gremien sowie empirische Forschungsstudien.

Der Forschungsbereich Medizin und Menschenrechte befasst sich mit verschiedenen Ebenen und Aspekten der Menschenrechtsthematik im Feld der Medizin und der Biowissenschaften. Dieses Gebiet ist in seiner Art einmalig an einer Medizinischen Fakultät in Deutschland; es hat seine institutionelle Verankerung im „Forum Medizin und Menschenrechte“.

Forschung

Geschichte des wissenschaftlichen Sammelns

Projektleiter: U. Andraschke, M. M. Ruisinger
Das Sammeln, Ordnen und Systematisieren der Dingwelt gehört seit der Renaissance zu den zentralen Praktiken der Wissensproduktion. An den Universitäten entstanden Sammlungen, die integraler Bestandteil der fachspezifischen Forschung und Lehre waren. Die Geschichte dieser Sammlungen spiegelt daher auch die Geschichte der Etablierung und Ausdifferenzierung der akademischen Spezialfächer wider. Die heute noch vorhandenen Sammlungs-

bestände stellen daher eine wichtige Quelle für wissenschafts- und universitätsgeschichtliche Fragestellungen dar. Gleichzeitig bieten sie die Möglichkeit, die Forschungsergebnisse einer breiteren Öffentlichkeit auf ansprechende und unmittelbar begreifbare Weise zu vermitteln. Ein Ergebnis des Forschungsprojekts, das von der Staedtler-Stiftung und dem Universitätsbund gefördert wurde, war die in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis der Universitätssammlungen im Stadtmuseum Erlangen präsentierte Sonderausstellung „Ausgepackt. Die Sammlungen der Universität Erlangen-Nürnberg“ mit der Begleitpublikation: „U. Andraschke, M. M. Ruisinger (Hg.): Die Sammlungen der Universität Erlangen-Nürnberg. Nürnberg 2007“.

Sozialgeschichte von Hospital und Krankenhaus

Projektleiter: F. Dross

Seit den hochmittelalterlichen Leprosorien existieren in Europa spezialisierte Fürsorge- und Isolationseinrichtungen. Mit dem Beginn der Neuzeit wurde der engen Verknüpfung von Armut und Krankheit intensiver Beachtung geschenkt. Stand vorerst, etwa bei Pesthospitälern, der Gedanke der Isolierung Kranker im Vordergrund, geriet in der Sattelzeit um 1800 das Krankenhaus als öffentlich zu finanzierende Einrichtung der Armenfürsorge, die Armut verhindern kann, indem sie Krankheiten heilt, in die Diskussion. 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 im späten 19. Jahrhundert zur Verfügung. Das Konzept des modernen Krankenhauses ist damit erheblich älter als die Medizin, die dieses Konzept mit Leben erfüllen kann. Das Forschungsprojekt fragt nach den ordnungs- und sozialpolitischen Debatten einerseits, den medizinischen Debatten andererseits, in deren Konvergenzraum eine spezialisierte Heilanstalt zur Verhinderung der Armut durch medizinische Dienstleistungen als Krankenhaus *avant la lettre* seit dem Spätmittelalter entstanden war (The Invention of a Medical Institution? The Discussion on Hospitals Around 1800. In: M. Dinges (Hg.), *Health and Health Care between Self-Help, Intermediary Organizations and Formal Poor Relief (1500-2005)*, Lissabon 2007, S. 133-144)

Lehre

Das Institut für Geschichte und Ethik der Medizin ist für den Unterricht in der Medizinischen Terminologie und im Fach Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin (Q 2) verantwortlich. In den GTE-Seminaren werden anhand von spezifischen Themenstellungen wie z.B. Seuchengeschichte, Gesundheitsbegriff oder medizinethischen Fragen am Lebensende Grundlagen der Medizingeschichte, Medizintheorie und Medizinethik vermittelt. Die Unterrichtsmethoden umfassen Textarbeit, Falldiskussionen, Rollenspiele, Referate, Multimedia-Präsentationen und Exkursionen.

In der Blockveranstaltung „Medizin des Alterns“ (Q 7) ist das Institut am Modul „Umgang mit dem Alter in Geschichte und Gegenwart“ beteiligt. Darüber hinaus ist das Institut für den Bereich Ethik im Rahmen der Einführung in die Klinische Medizin verantwortlich. Als Wahlpflichtfach wird der Kurs „Ethisch-kommunikative Fertigkeiten“ angeboten, der in die Module „Überbringen schlechter Nachrichten“, „Sprechen über Sterben und Tod“ und „Interkulturelle Kommunikation“ unterteilt ist. Dabei werden auch innovative Unterrichtsformen wie die Arbeit mit Simulationspatienten eingesetzt. Im Studiengang Molekulare Medizin wird das Gebiet „Wissenschaftsgeschichte und Ethik“ unterrichtet. In Kooperation mit der Philosophischen Fakultät werden vertiefende Veranstaltungen zur Medizin- und Bioethik angeboten. Des Weiteren wird unter dem Titel „Jenseits des Tellerrands“ eine Übersichtsvorlesung zu Fragen der Geschichte und Ethik der Medizin angeboten.

Ausgewählte Publikationen

Ruisinger MM (2007) Surgery in letters. The example of Lorenz Heister's epistolary consultation. *Med Ges Gesch*, 29: 131-42, 266

Dross F (2008) „Battlefield of love“: the Fronberg-Hospital of the Deaconry Motherhouse Kaiserswerth. *MedizinhistJ*, 43: 149-82

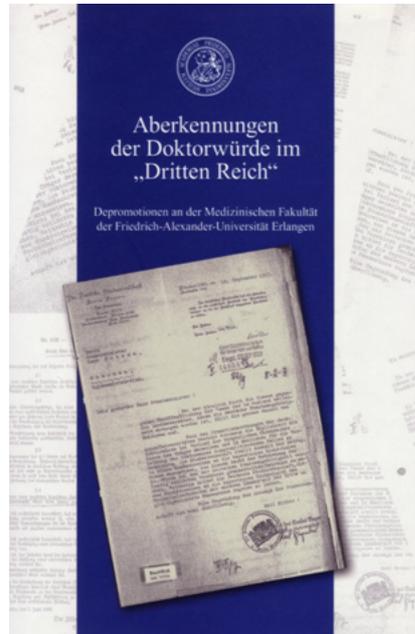
Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Laurinda Abreu, PhoenixTN European Thematic Network on Health and Social Welfare Policy, Universidade de Évora, Portugal

Deutsch-Polnische Gesellschaft für Geschichte der Medizin e.V., TU Dresden, Deutschland/Polen

Kongresse und überregionale Fortbildungen

11.–13.07.2008: Medizintechnik – Sammeln, Forschen, Ausstellen: Symposium Medizinhistorische Museologie, Erlangen



Wittern, R./Frewer, A. (2008):
Erlanger Forschungen, Sonderreihe Band 12.
Verlag: Universitätsbund Erlangen-Nürnberg e. V.

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Professur für Ethik der Medizin

Adresse

Glückstraße 10 und Universitätsstraße 40
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526430
Fax: +49 9131 8522852
www.igem.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Andreas Frewer, M.A.

Ansprechpartner

Dr. phil. Markus Rothhaar
Tel.: +49 9131 8526436
Fax: +49 9131 8522852
markus.rothhaar@ethik.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische Ethik und Ethikberatung
- Medizin und Menschenrechte

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Geschichte der Medizin bildet zusammen mit der Professur für Ethik in der Medizin das Institut für Geschichte und Ethik der Medizin. Daneben beherbergt das Institut das 2006 gegründete „Forum Medizin und Menschenrechte“ und die Geschäftsstelle des Klinischen Ethikkomitees; es betreibt darüber hinaus die Medizinische Sammlung Erlangen. Am Institut arbeiten insgesamt 14 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Die Forschungen werden durch zwölf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler durchgeführt, davon sieben in Teilzeitanstellungen. Am Institut werden 18 Doktorarbeiten zur Geschichte und Ethik der Medizin betreut und sechs wissenschaftliche Buchreihen herausgegeben.

Die Arbeitsgruppe Medizingeschichte arbeitet im Wesentlichen zu Fragen der Antiken Medizin und ihrer Rezeption in Renaissance und Aufklärung (R. Wittern-Sterzel), zur Sozialgeschichte der Medizin in der Frühen Neuzeit mit Schwerpunkten zur Geschichte von Anatomie und Chirurgie sowie Patientengeschichte (M. M. Ruisinger), zu medizinischen Korrespondenznetzwerken, die auch in einer Reihe von Dissertationen aufgearbeitet werden, und einem weiteren Schwerpunkt zur Vor- und Frühgeschichte des Gesundheits- und Hospitalwesens (F. Dross). Schließlich werden Projekte zur Geschichte von Medizin und Gesundheit in der Region (Homöopathie in Franken von M. M. Ruisinger und F. Dross) und speziell zur Geschichte der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg betrieben. Ein größeres Gemeinschaftsprojekt von Geschichte und Ethik befasste sich im Auftrag der Hochschulleitung und der Medizinischen Fakultät mit der Erforschung und Dokumentation der Aberkennungen der Doktorwürde im „Dritten Reich“ (R. Wittern-Sterzel, A. Frewer).

Die Professur für Ethik in der Medizin ist insbesondere in den Forschungsbereichen Klinische Ethik und Ethikberatung sowie Medizin und Menschenrechte tätig. Der Forschungsbereich Klinische Ethik beschäftigt sich mit moralischen Grundfragen angemessener Versorgung der Patienten, Begründungen für ärztliches Handeln im medizinischen Alltag und Konfliktsituationen in Krankenhaus und Praxis. Im Mittelpunkt stehen klinische Problemfälle vom Lebensbeginn (Pränataldiagnostik, Schwangerschaftskonflikte, Neonatologie u.a.) über ethische Fragen in Krisensituationen (Onkologie, Genetische Beratung, Psychiatrie, Transplantation) bis hin zu Kontroversen am Lebensende (Sterbehilfe, Sterbebegleitung). Wichtige Instrumente der Klinischen Ethik sind Argumentationsanalysen angewandter Medizin- und Bioethik, Beratung durch Gremien sowie empirische Forschungsstudien.

Der Forschungsbereich Medizin und Menschenrechte befasst sich mit verschiedenen Ebenen und Aspekten der Menschenrechtsthematik im Feld der Medizin und der Biowissenschaften. Dieses Gebiet ist in seiner Art einmalig an einer Medizinischen Fakultät in Deutschland; es hat seine institutionelle Verankerung im „Forum Medizin und Menschenrechte“.

Forschung

Klinische Ethik und Ethikberatung

Projektleiter: A. Frewer, U. Fahr
Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Erforschung der Klinischen Ethikberatung, bei der die Professur für Ethik in der Medizin eng mit dem Klinischen Ethikkomitee zusammenarbeitet. Zu dieser Forschung gehören die theoretischen Grundlagen der Ethikberatung, der Evaluation von Ethikberatung im Krankenhaus, erzähltheoretische Aspekte und die Dokumentation von Ethikberatung (U. Fahr, T. Ramsauer, L. Kovács, A. Frewer). Im Rahmen des Forschungsschwerpunkts wird der „Ethiktag“ veranstaltet und das „Jahrbuch Ethik in der Klinik“ (JEK) herausgegeben.

Medizin und Menschenrechte

Projektleiter: A. Frewer
Dieser Schwerpunkt befasst sich mit der ethischen und rechtlichen Verortung von Menschenwürde und Menschenrechten in medizin- und bioethischen Problemfeldern. In theoretischer Perspektive werden die Möglichkeiten und Grenzen einer rechtebasierten Medizin- und Bioethik reflektiert und die Dimensionen des Menschenwürdebegriffs in diesem Zusammenhang erforscht (M. Rothhaar). In praktischer Hinsicht beschäftigt sich der Schwerpunkt u.a. mit der medizinischen Untersuchung und Dokumentation von Menschenrechtsverletzungen (Übersetzung und Herausgabe des Istanbul-Prokolls der Vereinten Nationen zur Dokumentation von Folter, H. Furtmayr, A. Frewer), aber auch mit der Beteiligung von Ärzten an Menschenrechtsverletzungen (M. Mylius, S. Kolb). Nicht zuletzt befasst er sich auch mit Therapie und „Prophylaxe“ von Menschenrechtsverletzungen, wie etwa sexualisierter Gewalt in Kriegen, Folter, Einsatz von Kindern als Soldaten und weiblicher Genitalverstümmelung (K. Krása). Im Rahmen des Schwerpunkts wird die Fachbuchreihe „Medizin und Menschenrechte“ herausgegeben. Zum 60. Jahrestag der Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte gestaltete die Professur für Ethik in der Medizin 2008 u.a. ein Schwerpunktheft des MenschenRechtsMagazins (Universität Potsdam) zum Thema „Medizin und Menschenrechte“.

Lehre

Das Institut für Geschichte und Ethik der Medizin ist für den Unterricht in der Medizinischen Terminologie und im Fach Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin (Q 2) verantwortlich. In den GTE-Seminaren werden anhand von spezifischen Themenstellungen wie z.B. Seuchengeschichte, Gesundheitsbegriff oder medizinethischen Fragen am Lebensende Grundlagen der Medizingeschichte, Medizintheorie und Medizinethik vermittelt. Die Unterrichtsmethoden umfassen Textarbeit, Falldiskussionen, Rollenspiele, Referate, Multimedia-Präsentationen und Exkursionen.

In der Blockveranstaltung „Medizin des Alterns“ (Q 7) ist das Institut am Modul „Umgang mit dem Alter in Geschichte und Gegenwart“ beteiligt. Darüber hinaus ist das Institut für den Bereich Ethik im Rahmen der Einführung in die Klinische Medizin verantwortlich. Als Wahl-

pflichtfach wird der Kurs „Ethisch-kommunikative Fertigkeiten“ angeboten, der in die Module „Überbringen schlechter Nachrichten“, „Sprechen über Sterben und Tod“ und „Interkulturelle Kommunikation“ unterteilt ist. Dabei werden auch innovative Unterrichtsformen wie die Arbeit mit Simulationspatienten eingesetzt. Im Studiengang Molekulare Medizin wird das Gebiet „Wissenschaftsgeschichte und Ethik“ unterrichtet. In Kooperation mit der Philosophischen Fakultät werden vertiefende Veranstaltungen zur Medizin- und Bioethik angeboten. Des Weiteren wird unter dem Titel „Jenseits des Tellerrands“ eine Übersichtsvorlesung zu Fragen der Geschichte und Ethik der Medizin durchgeführt.

Ausgewählte Publikationen

Frewer A, Fahr U (2007) Clinical Ethics and Confidentiality: Opinions of Experts and Ethics Committees. HEC Forum, 19: 277-291

Säfen C, Frewer A (2007) The Duty to Warn and Clinical Ethics: Legal and Ethical Aspects of Confidentiality and HIV/AIDS. HEC Forum, 19: 313-326

Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. D. Moreno, Ph.D., Center of Medical Ethics and the History and Sociology of Science, University of Pennsylvania, Pennsylvania, USA

Prof. U. Schmidt, Ph.D., Rutherford College, University of Kent, Canterbury, Großbritannien

Kongresse und überregionale Fortbildungen

24.11.2007: 7. Ethiktag des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Patientenverfügung und Ethikberatung in der Praxis, Erlangen

22.11.2008: 8. Ethiktag des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Ethik im klinischen Alltag, Erlangen



Medizin, Ethik und Menschenrechte
 Eine öffentliche Ringvorlesung des "Forum Medizin und Menschenrechte" und der Professur für Ethik in der Medizin am Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

24 April
 Einführung
 Prof. Dr. Andreas Frewer, M.A.
 Professur für Ethik in der Medizin
 Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, FAU Erlangen-Nürnberg

60 Jahre Erklärung der Menschenrechte - Internationale Perspektiven der Friedensmedizin
 Dr. Klaus Melf
 Arzt, Projektleiter Medical Peace Work, Tromsø, Norwegen

Moderation: Stephan Kolb, Arzt
 Klinikum Nürnberg

29 Mai
 Einführung
 Dr. Kerstin Krása
 Institut für Geschichte und Ethik der Medizin
 FAU Erlangen-Nürnberg

Geschichte und Gegenwart des Folterverbots - Zur Verantwortung medizinischer Berufe
 Dr. Rainer Huhle
 Arzt, Nürnberger Menschenrechtszentrum

Moderation: Holger Furtmayr, M.A.
 Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, FAU Erlangen-Nürnberg

05 Juni
 Einführung
 Dr. Markus Rothhaar
 Institut für Geschichte und Ethik der Medizin
 FAU Erlangen-Nürnberg

Medizinische Ethik in Diktaturen - Menschenrechtsverletzungen in Südamerika
 PD Dr. Dr. Horacio Riquelme
 Arzt und Philosoph, Hamburg/Chile

Moderation: Maren Mylius, Ärztin
 Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, FAU Erlangen-Nürnberg

26 Juni
 Menschenrechte und Menschenbild - Zur Ethik der biopolitischen Debatten an den Lebensgrenzen

Dr. h.c. Margot von Ransee
 Enquete-Kommission "Ethik und Recht der modernen Medizin"
 MdB und Richterin a.D., Bochum

Podiumsdiskussion u.a. mit:
 Prof. Dr. Johanna Haberer, Theologin
 Akad. Dir. Dr. Rudolf Kötter, Philosoph
 Prof. Dr. Clemens Kauffmann, Politikologe



Im Anschluss:
 Empfang zur Eröffnung des neuen Hauses der Professur für Ethik in der Medizin mit dem "Forum Medizin und Menschenrechte" und der Geschäftsstelle des Klinischen Ethikkomitees, Universitätsstraße 40



18:00 s.t. - 19:30 Uhr | Senatssaal 1.011 | Kollegienhaus | Universitätsstr. 15

Ringvorlesung 2008
 Quelle: Prof. Dr. A. Frewer

Pathologisches Institut

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522286
Fax: +49 9131 8524745
www.pathologie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann

Ansprechpartner

Karola Rudelt
Tel.: +49 9131 8522877
Fax: +49 9131 8524745
karola.rudelt@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Pathologie urologischer Tumoren
- Experimentelle Tumorpathologie
- Pathologie der Immun- und Entzündungspathologie
- Klinische und prädiaktive Molekularpathologie

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie bildet zusammen mit der Abteilung für Nephropathologie das Pathologische Institut. Im Pathologischen Institut arbeiten insgesamt 75 Mitarbeiter, davon 22 Mediziner bzw. Naturwissenschaftler. Davon sind zur Zeit 8 Mitarbeiter über Drittmittel finanziert.

Das Pathologische Institut ist verantwortlich für die gesamte pathologische Diagnostik innerhalb des Universitätsklinikums Erlangen sowie für mehr als 30 externe Einsender. Die pathologische Diagnostik wird mittels modernster mikroskopischer, immunhistochemischer und molekularer Methoden durchgeführt. Neben der histologischen Begutachtung von ca. 35000 Einsendungen werden ca. 1500 molekularpathologische Untersuchungen durchgeführt. Die diagnostischen Schwerpunkte des Institutes liegen in der urogenitalen und gynäkologischen Pathologie sowie der Mammopathologie. Weitere Schwerpunkte sind die Diagnostik von Weichteiltumoren und gastrointestinalen Tumorerkrankungen. Die klinischen Schwerpunkte sind sehr eng mit den Forschungsschwerpunkten des Pathologischen Instituts mit den Schwerpunktprofessuren „Experimentelle Tumorpathologie“ und „Diagnostische Molekularpathologie“ verknüpft.

Forschung

Molekulare Pathologie urologischer Tumoren

Projektleiter: A. Hartmann, R. Stöhr, C. Hamerschmied

In der Arbeitsgruppe werden die molekularen Grundlagen der Entstehung des Urothelkarzinoms der Harnblase sowie des Nierenzellkarzinoms untersucht. Hier bestehen enge Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Urologie der Universität Erlangen-Nürnberg am Waldkrankenhaus sowie zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationspartnern. Ziel ist die Identifizierung genomischer sowie epigenetischer Veränderungen im Urothelkarzinom der Harnblase bzw. in Nierentumoren, um neue diagnostische Marker zur Früherkennung sowie neue therapeutische Zielmoleküle zu identifizieren. Weiterhin steht die Korrelation klinisch-pathologischer Befunde zu molekularen Veränderungen im Vordergrund der Arbeiten.

Experimentelle Tumorpathologie

Projektleiter: R. Schneider-Stock, A. Hartmann, S. Schwarz, A. Agaimy

Der erste Schwerpunkt liegt in der molekularen Charakterisierung gastrointestinaler Malignome. Forschungsprojekte zur molekularen Regulation der Apoptose in kolorektalen Karzinomen und Adenokarzinomen des unteren Ösophagus (Barrett-Karzinom) stehen im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten. Weitere Arbeiten beschäftigen sich mit den molekularen Grundlagen der chronischen Gastritis und der Barrett-Metaplasie und der Bedeutung epigenetischer Veränderungen in der Entstehung maligner Tumoren (Dr. T. Rau) sowie der Molekulargenetik und Prognoseabschätzung bei gastrointestinalen Stromatumoren (PD Dr. A. Agaimy, Prof. Dr. R. Schneider-Stock). Ein weiteres Forschungsprojekt beschäftigt sich mit den molekularen Grundlagen der Tumorentstehung bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Der zweite wesentliche Schwerpunkt liegt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe (Prof. Dr. M. Beckmann, PD Dr. P. Fasching) sowie in Kooperation mit der westdeutschen Studiengruppe (Prof. Dr. U. Nitz, Dr. O. Gluz) und dem Institut für Pathologie der RWTH Aachen (Prof. Dr. E. Dahl) in der Aufdeckung genetischer und epigenetischer Veränderungen beim Mammakarzinom und Ovarialkarzinom (Prof. Dr. A. Hartmann, Dr. D. Wachter). Ziel der Forschungsarbeiten ist hier sowohl diagnostische Prognosemarker aufzudecken als auch molekulare Marker zu identi-

fizieren, die in der klinisch-pathologischen Differentialdiagnose und therapeutischen Stratifizierung von Mammakarzinomen eingesetzt werden können.

Ein weiteres Forschungsprojekt beschäftigt sich mit molekularen Veränderungen in Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches (Dr. S. Schwarz, Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Prof. Dr. H. Iro und der Klinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Prof. Dr. Neukam, Prof. Dr. Nkenke). Ziel dieses Forschungsprojektes ist einerseits die Erarbeitung einer molekular-pathologischen und histopathologischen Klassifikation von Speicheldrüsentumoren mit niedrigem und hohem Rezidiv- und Progressionsrisiko sowie andererseits die Identifizierung von frühen molekularen Markern zur Identifizierung von dysplastischen Veränderungen als Tumorstufen im Bereich der Schleimhäute des Kopf-Hals-Bereiches.

Pathologie der Immun- und Entzündungspathologie

Projektleiter: M. Büttner

In diesem Schwerpunkt werden die Wechselwirkungen zwischen Infektion und B-Zell-Differenzierung bei primären und persistierender EBV-Infektion sowie die Mechanismen und Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Tumorzellen bei verschiedenen Tumorerkrankungen (Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom, Hodgkin-Lymphom) untersucht. Ziel ist die Identifizierung von Mechanismen, mit denen die Tumorzellen der Immunantwort des Organismus entgehen können.

Klinische und prädiaktive Molekularpathologie

Projektleiter: R. Stöhr, A. Hartmann

Ziel der Forschungsarbeiten, die molekulare Untersuchungen zahlreicher Tumorerkrankungen beinhalten, ist die Identifizierung von prädiaktiven molekularen Markern, die das Ansprechen von Tumorerkrankungen auf traditionelle Strahlen- bzw. Chemotherapie bzw. auf die zielgerichteten molekularen neuen Therapien vorhersagen können.

Die Abteilung für Molekularpathologie (Leiter Dr. R. Stöhr) untersucht dabei genetische Veränderungen (z. B. durch spezifische Mutationsanalyse) und epigenetische Modifikationen im Tumor (z. B. spezifische Promoter-Hypermethylierungsanalysen). Zusätzlich stellt die Diagnostik von vererbaren Tumorerkrankungen einen weiteren Schwerpunkt dar.

Lehre

Das Pathologische Institut nimmt einen wesentlichen Platz in der Lehre sowohl für Studenten der Humanmedizin als auch der Zahnmedizin und Molekularen Medizin sowie im Studiengang „Medical Process Management“ ein. Dabei werden neben traditionellen Unterrichtsformen (Hauptvorlesung, Blockpraktikum) auch integrierte und interdisziplinäre Veranstaltungen angeboten. Hier ist vor allem das Praktikum im Sektionssaal und die interdisziplinäre Lehrveranstaltung „Klinisch-Pathologische Konferenz“ zu nennen. Im Studiengang Molekulare Medizin werden Lehrveranstaltungen zu Grundlagen der Krankheitsentstehung, Grundlagen der Tumorbilogie (Literaturseminar) sowie Schwerpunkte der molekularen Pathologie angeboten.

Ausgewählte Publikationen

Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A (2007) Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*, 31: 113-20

Dahl E, Wiesmann F, Woenckhaus M, Stoehr R, Wild PJ, Veeck J, Knüchel R, Klopocki E, Sauter G, Simon R, Wieland WF, Walter B, Denzinger S, Hartmann A, Hammerschmid CG (2007) Frequent loss of SFRP1 expression in multiple human solid tumours: association with aberrant promoter methylation in renal cell carcinoma. *Oncogene*, 26: 5680-91

Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, Toll A, Baselga E, Fernández-Casado A, Hernández S, Ribé A, Mentzel T, Stoehr R, Hofstaedter F, Landthaler M, Vogt T, Pujol RM, Hartmann A, Real FX (2007) Oncogenic PIK3CA mutations occur in epidermal nevi and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 13450-4

Wild PJ, Giedl J, Stoehr R, Junker K, Boehm S, van Oers JM, Zwarthoff EC, Blaszyk H, Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, Amin MB, Epstein JI, Hartmann A (2007) Genomic aberrations are rare in urothelial neoplasms of patients 19 years or younger. *J Pathol*, 211: 18-25

Gluz O, Wild P, Meiler R, Diallo-Danebrock R, Ting E, Mohrmann S, Schuett G, Dahl E, Fuchs T, Herr A, Gaumann A, Frick M, Poremba C, Nitz UA, Hartmann A (2008) Nuclear karyopherin alpha2 expression predicts poor survival in patients with advanced breast cancer irrespective of treatment intensity. *Int J Cancer*, 123: 1433-8

Wassermann S, Scheel SK, Hiendlmeyer E, Palmqvist R, Horst D, Hlubek F, Haynl A, Kriegl L, Reu S, Merkel S, Brabletz T, Kirchner T, Jung A (2009) p16(INK4a) is a beta-Catenin Target Gene and Indicates Low Survival in Human Colorectal Tumors. *Gastroenterology*, 136: 196-205.e2

Internationale Zusammenarbeit

Ellen Zwarthoff, Erasmus MC Rotterdam, Niederlande
Torben Ornthoft, MOMA Aarhus, Dänemark
Paco Real und Nuria Malats CNIO, Madrid, Spanien
W. EL-Rifai, Vanderbilt University, Memphis, USA

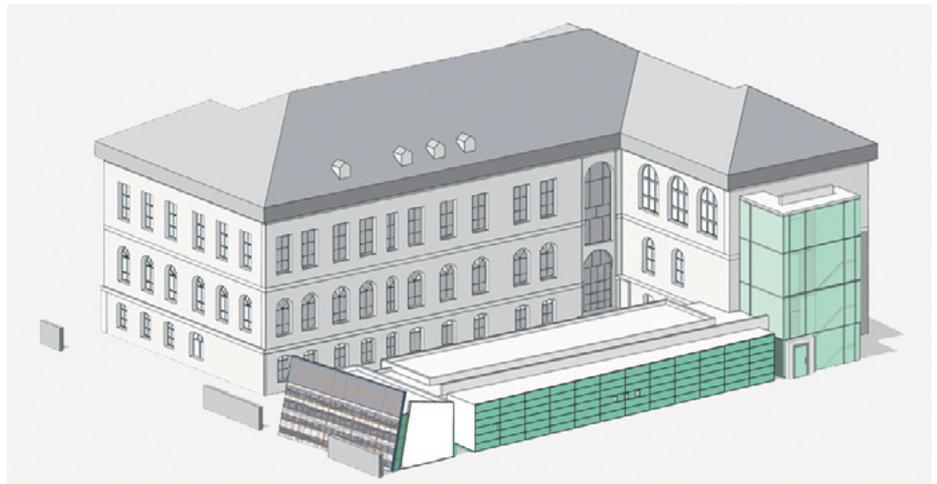
Forschungsrelevante Großgeräte

PALM Laser-Mikrodissektions-Mikroskop



Generalsanierung des historischen Gebäudes der Pathologie

Quelle: UKE



Modell Pathologie - Fertigstellung in 2010

Quelle: Staatliches Bauamt Erlangen-Nürnberg

Pathologisches Institut

Nephropathologische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522291
Fax: +49 9131 8522601
www.nephropathologie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Ansprechpartner

Judith Wagner
Tel.: +49 9131 8522605
Fax: +49 9131 8522600
judith.wagner@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Nephropathologie
- Sonderforschungsbereich 423 Nierenschäden
- Klinische Forschung (IZKF)

Struktur der Einrichtung

Die Abteilung für Nephropathologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie das Pathologische Institut. In der Abteilung arbeiten insgesamt 12 Mitarbeiter, davon sind 6 drittmittelfinanziert. Die Forschung wird durch zwei Doktorandinnen und vier technische Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter durchgeführt.

Die Abteilung für Nephropathologie ist verantwortlich für die Nierenbiopsiediagnostik des Universitätsklinikums Erlangen (Medizinische Klinik 4 und Pädiatrische Nephrologie der Kinderklinik) sowie 42 externer Einsender. Die Nierenbiopsiediagnostik wird mittels modernster lichtmikroskopischer, immunhistologischer, elektronenmikroskopischer und molekularer Methoden durchgeführt. Diesbezüglich besteht eine enge Anbindung an die entsprechenden Strukturen des Instituts für Pathologie.

Forschung

Klinische und experimentelle Nephropathologie

Projektleiter: K. Amann

Klinische und experimentelle Kooperationen sind etabliert mit den klinischen Partnern (Medizinische Klinik V und Pädiatrische Nephrologie) sowie zahlreichen Arbeitsgruppen des Universitätsklinikums bzw. der Universität Erlangen-Nürnberg, die im Bereich der Nierenforschung aktiv sind. Aufgabe der Abteilung für Nephropathologie ist hier ganz überwiegend die Überprüfung molekularer Hypothesen am tierexperimentellem und humanem Nierenmaterial. Daneben stehen insbesondere auch Methoden der quantitativen Gewebesanalyse für die renale Phenotypisierung von transgenen und knock-out-Tiermodellen zur Verfügung.

Sonderforschungsbereich 423 Nierenschäden

Projektleiter: K. Amann

Im Rahmen des seit 1999 an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg bestehenden Sonderforschungsbereich 423 Nierenschäden: „Pathogenese und regenerative Mechanismen“ stellt die Abteilung für Nephropathologie das Zentralprojekt Z2 „Quantitative Morphologie“ zur Verfügung, in dem morphometrische und sterologische Methoden der Gewebesanalyse sowie insbesondere die laserassistierte Mikrodisektion den Teilprojekten des SFB's zur Verfügung gestellt werden. In Bezug auf die genannten Techniken erfolgt hier auch eine intensive Einweisung und Betreuung.

Klinische Forschung (IZKF)

Projektleiter: K. Amann

1. Kardiovaskuläre Veränderungen bei experimentellem systemischem Lupus erythematoses

Hier wird in Zusammenarbeit mit Prof. Thomas Winkler (Lehrstuhl für Genetik) und PD Dr. Reinhardt Voll (Medizinische Klinik III) die Hypothese untersucht, dass bei systemischem Lupus erythematoses sich eigenständige kardiovaskuläre Veränderungen entwickeln, die unabhängig vom Grad der Nierenbeteiligung der Erkrankung sind und vor allem für jüngere Patienten ein großes klinisches Problem darstellen. Diese Hypothese wird in unterschiedlichen Tiermodellen des systemischem Lupus erythematoses mit morphologischen und molekularen Methoden evaluiert.

2. Proteasominhibition als neue therapeutische Intervention bei entzündlichen Nierenerkrankungen.

Hier wird in Zusammenarbeit mit PD Dr. Reinhardt Voll (Medizinische Klinik 3) und PD Dr. Michael Wiesner (Medizinische Klinik 4) untersucht, ob Proteasominhibition eine neue therapeutische Option in der Behandlung der Lupus-Nephritis sowie anderer Immunkomplex medierter entzündlicher Nierenerkrankungen darstellt. Zur Prüfung dieser Hypothese werden medikamentöse Interventionen zur Proteasominhibition in Standardmodellen des systemischem Lupus erythematoses und anderer entzündlicher Nierenerkrankungen evaluiert.

Lehre

Die Abteilung für Nephropathologie beteiligt sich an der curricularen Lehre des Pathologischen Instituts. Darüberhinaus werden regelmäßige Nephropathologische Konferenzen mit den klinischen Abteilungen des Universitätsklinikums sowie externen Einsendern abgehalten. Zweimal im Jahr wird darüber hinaus ein Nierenpathologischer Kursus für Kolleginnen und Kollegen des Universitätsklinikums sowie externer Kliniken durchgeführt.

Ausgewählte Publikationen

Aigner T, Neureiter D, Câmpean V, Soder S, Amann K (2008) Expression of cartilage-specific markers in calcified and non-calcified atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 196: 37-41

Câmpean V, Karpe B, Haas C, Atalla A, Peters H, Rupprecht H, Liebner S, Acker T, Plate K, Amann K (2008) Angiopoietin 1 and 2 gene and protein expression is differentially regulated in acute anti-Thy1.1 glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 294: F1174-84

Boor P, Casper S, Celec P, Hurbánková M, Bežo M, Heidland A, Amann K, Sebeková K (2008) Renal, vascular and cardiac fibrosis in rats exposed to passive smoking and industrial dust fiber amosite. 2008 Oct 6. [Epub ahead of print]

Neubert K, Meister S, Moser K, Weisel F, Maseda D, Amann K, Wiethé C, Winkler TH, Kalden JR, Manz RA, Voll RE (2008) The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med*, 14: 748-55

Amann K, Haas CS, Zeiler GA, Benz K, Bader BL, Hartner A, Hilgers KF (2009) Lack of nidogen-2 increases blood pressure, glomerular and tubulointerstitial damage in DOCA-salt hypertension. *Eur J Clin Invest*, 39: 116-25

Benz K, Amann K (2009) Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and haemolytic uraemic syndrome (HUS) / thrombocytic thrombopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost*, 101: 265-70

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. J. Kanwar, Pathologisches Institut, North Western University, Chicago, USA

Prof. Dr. S. Rostand, Nephrologie, University of Birmingham, Alabama, Great Britain

Dr. Ingeborg Bajema, Pathologisches Institut, Universität Leiden, Niederlande

Forschungsrelevante Großgeräte

PALM Laser-Mikrodissektions-Mikroskop

Neuropathologisches Institut

Lehrstuhl für Neuropathologie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526031
Fax: +49 9131 8526033
www.epilepsie-register.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke
Tel.: +49 9131 8526031
Fax: +49 9131 8526033
bluemcke@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Myopathologie
- Fokale Epilepsien und Europäische Epilepsy Brain Bank
- Neuro-Onkologie
- Adulte Stammzellen des menschlichen Gehirns

Struktur der Einrichtung

Das Neuropathologische Institut wurde dem Universitätsklinikum 2007 als klinisch-theoretisches Institut angeschlossen. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 20 Mitarbeiter (davon 7 über Drittmittel finanziert). Die Forschungen werden durch 5 promovierte Wissenschaftler/innen, 8 Doktoranden/innen und 6 technische Assistentinnen durchgeführt.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die molekularen Mechanismen von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und der Skelettmuskulatur erforscht. Hierfür betreibt der Lehrstuhl S1-Laboratorien für die Zellkultur, Molekularbiologie und Histologie.

Klinische Schwerpunkte sind: Neuro-Onkologie, Epilepsiechirurgie und Neuromuskuläre Erkrankungen. Dem Institut angegliedert ist das Neuropathologische Referenzzentrum für Epilepsiechirurgie sowie die von der EU geförderte European Epilepsy Brain Bank (www.epi-cure-bank.org).

Forschung

Molekulare Myopathologie

Projektleiter: R. Schröder

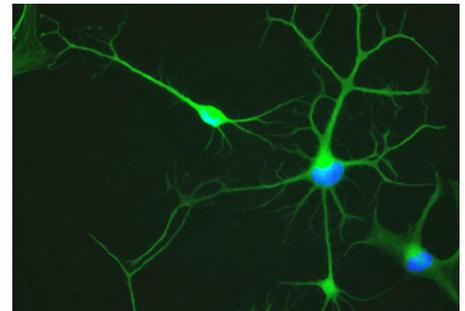
Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die molekulare Charakterisierung von progressiven

Skelett- und Herzmuskelerkrankungen, die morphologisch durch pathologische Proteinkumulationen gekennzeichnet sind. Diese sich im Erwachsenenalter manifestierenden Protein-Aggregationsmyopathien sind klinisch durch einen fortschreitenden Verlauf gekennzeichnet, der zu einer schweren körperlichen Behinderung und häufig frühzeitigem Tod führt. Eine spezifische Therapie für diese Erkrankungen existiert derzeit nicht. Der aktuelle Themenschwerpunkt der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Bundesministerium für Bildung und Forschung und die Fritz-Thyssen-Stiftung geförderten Arbeiten ist die Generierung und Charakterisierung von transgenen Mausmodellen für die IBMPFD-Erkrankung (Inclusion Body Myopathy associated with Pagets disease of bone and Frontotemporal Dementia) und die Desminmyopathie/-kardiomyopathie. Die klinischen, morphologischen, biochemischen und molekulargenetischen Analysen an diesen Mausmodellen sollen wesentliche Einblicke in die sequentielle und kausale Entstehung von pathologischen Proteinaggregationen und die progressive Schädigung der quergestreiften Muskulatur bei diesen Erkrankungen erbringen. Diese Arbeiten sind die Basis für die Entwicklung neuer und zielgerichteter Therapieansätze.

Fokale Epilepsien und Europäische Epilepsy Brain Bank

Projektleiter: I. Blümcke

Dieser wissenschaftliche Schwerpunkt des Lehrstuhls konzentriert sich auf die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen. Hierbei interessiert uns vor allem die molekulare Pathogenese epilepsie-assoziiierter Läsionen, z.B. bei der Hippocampusklerose, bei glio-neuronalen Tumoren oder kortikalen Dysplasien. Unsere Arbeitsgruppe hat bei diesen strukturellen Läsionen systematische Untersuchungen zu zellulären und molekularen Veränderungen in epilepsie-chirurgisch entfernten Gehirnproben durchgeführt und an neuen Bewertungskriterien mitgearbeitet; in dieser Berichtsperiode vor allem zur Klassifikation der mesialen Temporallappen-Sklerose. 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. Durch unsere Beobachtung, dass epileptische Anfälle im Hip-



Adulte Stammzellen des menschlichen Gehirns

Induzierte Nervenzelldifferenzierung einer aus dem menschlichen Hippocampus gewonnenen adulten Stammzelle. Immunfluoreszenzaufnahme des neuronalen MAP2-Proteins.

pocampus 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.

Seit 2007 ist am Institut die Europäische Epilepsy Brain Bank angesiedelt (www.epi-cure-bank.org), welche von der EU finanziell unterstützt wird (EpiCure Konsortium). Folgende Zielsetzungen werden verfolgt: (1) Vereinheitlichung von histopathologischen Diagnosekriterien. (2) Vereinheitlichung der Gewebeasservierung für wissenschaftliche Untersuchungen. (3) Neuropathologische Fachkollegen können auf ein kostenloses referenzpathologisches Konsiliarangebot zurückgreifen. (4) Es werden regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen und Workshops abgehalten, um Diagnose- und Klassifizierungsschemen zu harmonisieren.

Neuro-Onkologie

Projektleiter: R. Buslei

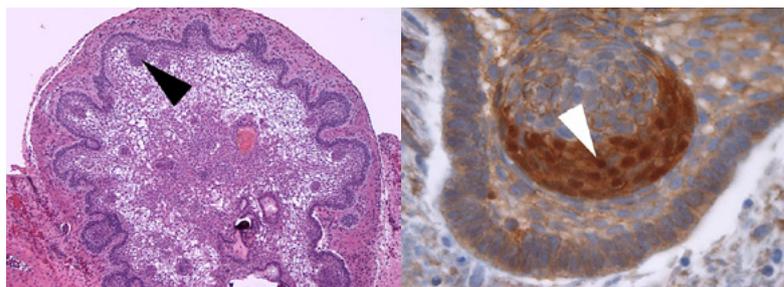
Die Neuro-Onkologie spielt eine zentrale Rolle in der klinisch-neuropathologischen Diagnostik. Mit dem langjährigen Schwerpunkt in der Behandlung von Sellatumoren (z.B. Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome) an der Neurochirurgischen Klinik in Erlangen steht uns ein weltweit einzigartiges Patientenkollektiv 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 60 % Mutationen im β -Catenin-Gen nachweisen. Dies ist ein wichtiger Ausgangspunkt für weiterführende molekular-biologische und -genetische Studien zur Klärung des ungewöhnlichen Wachstums- und Rezidivierungsverhaltens dieser Tumoren. Die Entwicklung eines Zellkulturmodells bzw. von entsprechenden Tiermodellen stellt eine zentrale Aufgabe dar, um die Biologie dieses ungewöhnlichen Tumors besser zu verstehen, mögliche Pathomechanismen experimentell zu überprüfen und die Entwicklung zielgerichteter molekularer Therapieansätze zu unterstützen.

Adulte Stammzellen des menschlichen Gehirns

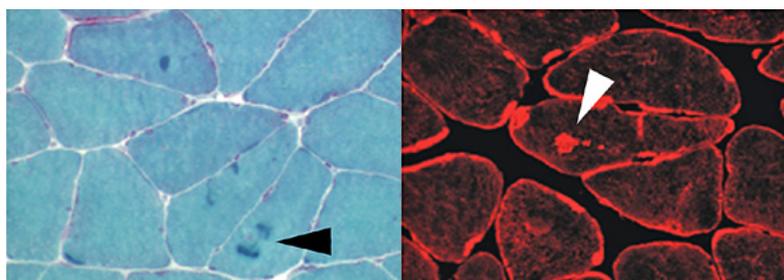
Projektleiter: R. Coras

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. In einem vom Bayerischen Forschungsverbund „ForNeuroCell“ finanzierten Projekt konnten wir mit Hilfe epigenetischer Modulatoren (HDAC-Inhibitoren, s.o.) die neuronale Differenzierbarkeit der adulten Stammzellen spezifisch induzieren. 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.



Kraniopharyngeom

Linkes Bild: Die HE Färbung eines Kraniopharyngeoms zeigt die typische Morphologie des adamantinösen Subtyps. An eine Basalzellschicht aus palisadenartig angeordneten Zellkernen schließt sich eine kompakte epitheliale Zellschicht an. Innerhalb des Tumors Nachweis von *wet keratin* und *ghost cells*. Rechtes Bild: Die nukleäre β -Catenin Akkumulation ist ein typisches Merkmal dieses Tumors.



Desminopathie

Pathologische Proteinaggregate (Pfeilspitzen) sind ein wesentliches Merkmal der Desmin-Myopathie. Linkes Bild: Gomori-Färbung. Rechtes Bild: Fluoreszenz-mikroskopische Aufnahme einer Desmin-Färbung mit Nachweis intrazellulärer Desmin-Aggregation (Pfeil).

Lehre

Das Neuropathologische Institut beteiligt sich an der Hauptvorlesung Pathologie im 5. Semester, den histopathologischen Kursen im 6. Semester und klinisch-pathologischen Fallkonferenzen im 9. Semester. Zudem bieten wir Wahlfächer für die Vorklinik „Klinische Neurowissenschaften“ und die klinischen Semester „Einführung in die Neuropathologie“ an. Darüberhinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in der klinischen Diagnostik sowie für wissenschaftliche Ausbildungen im Rahmen von F1/F2-Praktika im Studiengang „Molekulare Medizin“.

Ausgewählte Publikationen

Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, Merschhemke M, Meencke HJ, Lehmann T, von Deimling A, Scheiwe C, Zentner J, Volk B, Romstock J, Stefan H, Hildebrandt M (2007) A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)*, 113: 235-44

Kley RA, Hellenbroich Y, van der Ven PF, Fürst DO, Huebner A, Bruchertseifer V, Peters SA, Heyer CM, Kirschner J, Schröder R, Fischer D, Müller K, Tolksdorf K, Eger K, Germing A, Brodherr T, Reum C, Walter MC, Lochmüller H, Ketelsen UP, Vorgerd M (2007) Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. *Brain*, 130: 3250-64

Huttner HB, Janich P, Köhrmann M, Jászai J, Siebzehnrubl F, Blümcke I, Suttorp M, Gahr M, Kuhnt D, Nimsky C, Krex D, Schackert G, Löwenbrück K, Reichmann H, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD, Schwab S, Wilsch-Bräuninger M, Marzesco AM, Corbeil D (2008) The stem cell marker prominin-1/CD133 on membrane particles in human cerebrospinal fluid offers novel approaches for studying central nervous system disease. *Stem Cells*, 26: 698-705

Konieczny P, Fuchs P, Reipert S, Kunz WS, Zeöld A, Fischer I, Paulin D, Schröder R, Wiche G (2008) Myofiber integrity depends on desmin network targeting to Z-disks and costameres via distinct plectin isoforms. *J Cell Biol*, 181: 667-81

Hölsken A, Kreutzer J, Hofmann BM, Hans V, Oettel F, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blümcke I, Buslei R (2009) Target Gene Activation of the Wnt Signaling Pathway in Nuclear beta-Catenin Accumulating Cells of Adamantinomatous Craniopharyngiomas. *Brain Pathol* 19: 557-64

Siebzehnrubl FA, Jeske I, Müller D, Buslei R, Coras R, Hahnen E, Huttner HB, Corbeil D, Kaesbauer J, Appl T, von Hörsten S, Blümcke I (2009) Spontaneous In Vitro Transformation of Adult Neural Precursors into Stem-Like Cancer Cells. *Brain Pathol* 19: 399-408

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Gerhard Wiche, Max F. Perutz Laboratories, Universität Wien, Österreich

Prof. Dr. Roberto Spreafico, Department of Epilepsy Clinic and Experimental Neurophysiology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico „Carlo Besta“, Mailand, Italien

Prof. Dr. Dennis Steindler, McKnight Brain Institute, University of Florida, Gainesville, USA

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie

Adresse

Wasserturmstraße 3-5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522551/22552
Fax: +49 9131 851001
www.klimi.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Ansprechpartner

Christine Kubik
Tel.: +49 9131 8522281
Fax: +49 9131 851001
christine.kubik@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Angeborene Immunität und myeloische Zellen
- Angeborene Immunität und natürliche Killerzellen
- Signaltransduktion und Interleukin 4-Rezeptoren
- Bakterielle Virulenzfaktoren
- Angeborene Immunität und antimikrobielle Proteine
- Neue Methoden der mikrobiologischen Infektionsdiagnostik

Struktur der Einrichtung

Das Mikrobiologische Institut - Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene beherbergt den Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie (Leiter: Prof. Dr. C. Bogdan), den mikrobiologischen und krankenhaushygienischen Diagnostikbereich (Leitung: OA Dr. med. Dipl. Chem. C. Schoerner) sowie seit 1. 11. 2008 die neugegründete Infektionsbiologische Abteilung. Am Lehrstuhl sind insgesamt 84 Mitarbeiter beschäftigt (davon 29 über Drittmittel finanziert). Die Forschungen werden durch 14 promovierte Wissenschaftler/innen, 16 Doktoranden/innen und 12 technische Assistenten/innen durchgeführt.

In den einzelnen Arbeitsgruppen werden Fragestellungen der angeborenen und erworbenen Infektionsabwehr, der Erregervirulenz und der Entzündungsregulation mit immunologischen, zellbiologischen und molekularbiologischen Methoden bearbeitet. Die untersuchten Infektionsmodelle umfassen die Borreliose, die Salmonellose, die Yersiniose, die Pseudomonas aeruginosa-Infektion der Lunge sowie die kutane und viszerale Leishmaniose. Das Institut

verfügt über die dafür notwendigen BSL2- und BSL3-Laboratorien, Fluoreszenz- und Konfokalmikroskope, Real-time PCR-Geräte, FACS-Apparate, Sequenzier- und Bilddokumentationssysteme.

Klinische Schwerpunkte sind die mikrobiologische Infektionsdiagnostik, die Krankenhaushygiene und die Prävention von Infektionskrankheiten durch Impfung. Am Institut ist die Impf- und Reisesprechstunde des Universitätsklinikums angesiedelt. Die Diagnostikabteilung ist bundesweites Sollwertlabor im Bereich der bakteriologischen, serologischen und mykologischen Diagnostik.

Forschung

Angeborene Immunität und myeloische Zellen

Projektleiter: H.U. Beucher

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 3 und der Nachwuchsgruppe N2 des IZKF Erlangen werden die Überlebensstrategien, die immunregulatorische Funktion und die Produktion von Entzündungsmediatoren von neutrophilen Granulozyten bei der rheumatoiden Arthritis untersucht. Die Arbeiten zielen auf die molekulare Charakterisierung eines Anti-Apoptosefaktors und mögliche therapeutische Anwendungen. In einem zweiten Projekt wird analysiert, wie Mastzellen mit B-Lymphozyten interagieren, die Antikörpersynthese modulieren und dadurch die spezifische Infektionsabwehr im Körper optimieren.

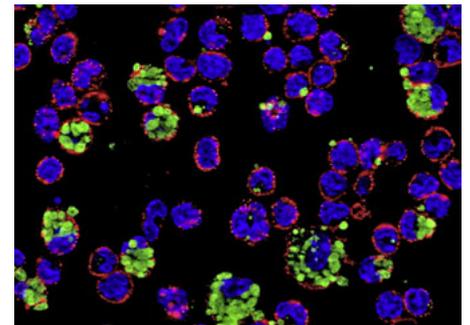
Projektleiter: C. Bogdan

Die durch Interferon (IFN)- γ induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS), welche aus der Aminosäure Arginin Stickstoffmonoxid bildet, ist für zahlreiche Funktionen des Immunsystems und die Abwehr von intrazellulären Mikroorganismen (z.B. Leishmanien) essentiell. In Makrophagen wird der Mechanismus der Hemmung der iNOS-Proteinsynthese bei Argininmangel studiert, wie er z.B. nach Hochregulation des Arginin-abbauenden Enzyms Arginase während einer Infektion auftritt. Gegenstand der Forschung sind auch die Autoaktivierung von Makrophagen durch IFN- β sowie die Wirkung eines Sauerstoffmangels im Gewebe auf die antimikrobielle Funktion von myeloischen Zellen.

Projektleiter: R. Lang

Die Arbeitsgruppe setzt sich mit der Frage auseinander, über welche Rezeptoren Makrophagen pathogene Mikroorganismen und deren

Produkte (z.B. den mykobakteriellen Cordfaktor Trehalose-dimykolat) erkennen und welche Signalwege und transkriptionelle Antworten dadurch ausgelöst werden. Dies dient u.a. zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Adjuvantien. In einem parallelen Forschungsansatz geht es um die Frage, wie aktivierte Makrophagen wieder abgestellt werden um Kollateralschäden zu vermeiden. Im Mittelpunkt steht dabei die *in vitro* und *in vivo* Analyse der „dual specificity phosphatases“. Diese hemmen verschiedene Kinasen, die für die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen essentiell sind.



Leishmania infantum (grün) wird von myeloischen dendritischen Zellen (rote Oberfläche mit blauem Kern) endozytiert (Schleicher et al. J Exp Med 2007)

Angeborene Immunität und natürliche Killerzellen

Projektleiter: U. Schleicher

In der Frühphase einer Leishmanieninfektion kommt es zu einer raschen Aktivierung von Natürlichen Killer (NK)-Zellen. Die Arbeitsgruppe erforscht die beteiligten Rezeptoren (u.a. Toll-ähnliche Rezeptoren, TLR), Zytokine und Zelltypen (Makrophagen, myeloische und plasmazytoide dendritische Zellen). Aktivierte NK-Zellen tragen zur Erregerkontrolle bei. Entsprechend wird untersucht, welche Effektormechanismen dafür verantwortlich sind. Die Funktionsanalyse von NK-Zellen *in vivo* bei der kutanen (*L. major*) und viszeralen Leishmaniose (*L. infantum*) geschieht zum einen durch die Verwendung von transgenen Mausmodellen, bei welchen NK-Zellen zu bestimmten Zeitpunkten nach Infektion spezifisch deletiert werden, zum anderen durch die therapeutische Applikation von NK-Zell-Aktivatoren.

Signaltransduktion und Interleukin 4-Rezeptoren

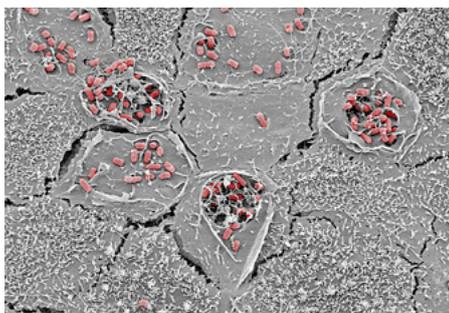
Projektleiter: A. Gessner

T-Helfer (Th)-Lymphozyten existieren in unterschiedlichen Subtypen und sind entsprechend sowohl an der Kontrolle als auch an der Pathogenese von Infektionskrankheiten beteiligt. Für die Induktion und Funktion von Typ 2 Th-Zellen nimmt Interleukin (IL)-4 eine zentrale Position ein. Durch biochemische Untersuchungen und durch Verwendung neu etablierter knock-out und knock-in Mäuse werden das vom IL-4-Rezeptor aktivierte Signalosom und die nachfolgenden Signalkaskaden entschlüsselt. Für funktionelle *in vivo* Analysen, für die Aufklärung von Entzündungsabläufen und die Erprobung von immuntherapeutischen Ansätzen werden verschiedene Infektionsmodelle (*Borrelia*, *Leishmania*, *Pseudomonas*) benutzt.

Bakterielle Virulenzfaktoren

Projektleiter: M. Hensel

Die Immunevasion und die krankmachende Wirkung von bakteriellen Infektionserregern beruhen auf der Produktion von Virulenzfaktoren, welche u.a. durch Pathogenitätsinseln kodiert werden. Am Modell des gastrointestinalen Erregers *Salmonella enterica* untersucht die Gruppe die molekularen Mechanismen der Invasion, der Immunmodulation und der Anpassung des bakteriellen Metabolismus an die Lebensweise in Wirtszellen. Weitere Projekte zielen auf die Optimierung von *Salmonellen* als rekombinante Trägerstämme für prophylaktische und therapeutische Impfstoffe und die Entwicklung neuer Methoden zur effizienten genetischen Manipulation von Bakterien.



Salmonellen (rot koloriert) adhären mittels eines SPI4-kodierten Adhäsins an die apikale Seite polarierter Epithelzellen, induzieren die Auslöschung von Mikrovilli, und invadieren die Wirtszellen (Aufnahme: Dr. Manfred Rohde, HZI, Braunschweig).

Angeborene Immunität und antimikrobielle Proteine

Projektleiter: M. Schnare

Antimikrobielle Proteine sind eine wichtige Komponente der Infektionsabwehr. Der Fokus des Projektes richtet sich auf deren Funktion bei der Infektabwehr und Regulation über Toll-ähnliche Rezeptoren (TLR). Im Mittelpunkt steht das „bactericidal/permeability-increasing protein“ (BPI), welches die Phagozytose von Gram-negativen Bakterien verbessert und diese gleichzeitig lysiert. In Kooperation mit der Gruppe von A. Gessner wird der Phänotyp von BPI-defizienten Mäusen analysiert. Schließlich wird die Expression von TLR und antimikrobiellen Peptiden in Trophoblasten und Plazentagewebe untersucht, um Hinweise für die Ursache der Immunsuppression und Infektanfälligkeit von Föten und Neugeborenen zu gewinnen.

Neue Methoden der mikrobiologischen Infektionsdiagnostik

Projektleiter: W. Geißdörfer, F. Albert, B. Kunz, C. Schoerner

Ziel ist die Entwicklung und Evaluierung neuer diagnostischer Verfahren mit hoher Spezifität, Sensitivität, Geschwindigkeit und Kosteneffizienz. Die Gruppe fokussiert sich auf die Etablierung von Real-time Polymerase-Ketten-Reaktionen, die Massenspektrometrie (MALDI-TOF), Schnelltestverfahren direkt aus Patientenproben und die Implementierung von EDV-Systemen zum schnellen Datenzugriff seitens der Auftraggeber. Das Spektrum der Erreger, deren Diagnostik verbessert wurde, reicht von Bakterien (z.B. MRSA, *C. trachomatis*, *L. pneumophila*, *T. whipplei*) über Pilze bis hin zu Protozoen (*T. gondii*, *Leishmania* spp.).

Lehre

Die Mitarbeiter des Instituts unterrichten Studenten der Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Biologie und Pharmazie in klinischer und molekularer Mikrobiologie, in Immunologie, auf dem Gebiet der Infektionsforschung und im Bereich der klinischen Infektionsdiagnostik und Tropenmedizin. Die Ausbildung findet statt in Form von Seminaren, praktischen Kursen, Vorlesungen, Laborpraktika, Bachelor-, Master- und Dissertationsarbeiten. Das Institut ist verantwortlicher Mitorganisator einer regionalen infektiologischen Fortbildungsreihe für Ärzte.

Ausgewählte Publikationen

Auer J, Bläss M, Schulze-Koops H, Russwurm S, Nagel T, Kalden JR, Röllinghoff M, Beuscher HU (2007) Expression and regulation of CCL18 in synovial fluid neutrophils of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 9: R94

Gerlach RG, Jäckel D, Stecher B, Wagner C, Lupas A, Hardt WD, Hensel M (2007) *Salmonella* Pathogenicity Island 4 encodes a giant non-fimbrial adhesin and the cognate type 1 secretion system. *Cell Microbiol*, 9: 1834-50

Schleicher U, Liese J, Knippertz I, Kurzmann C, Hesse A, Heit A, Fischer JA, Weiss S, Kalinke U, Kunz S, Bogdan C (2007) NK cell activation in visceral leishmaniasis requires TLR9, myeloid DCs, and IL-12, but is independent of plasmacytoid DCs. *J Exp Med*, 204: 893-906

Groer GJ, Haslbeck M, Roessle M, Gessner A (2008) Structural characterization of soluble E-Syt2. *FEBS Lett*, 582: 3941-7

Wittmann I, Schönefeld M, Aichele D, Groer G, Gessner A, Schnare M (2008) Murine bactericidal/permeability-increasing protein inhibits the endotoxic activity of lipopolysaccharide and gram-negative bacteria. *J Immunol*, 180: 7546-52

Werninghaus K, Babiak A, Gross O, Hölscher C, Dietrich H, Agger EM, Mages J, Mocsai A, Schoenen H, Finger K, Nimmerjahn F, Brown GD, Kirschning C, Heit A, Andersen P, Wagner H, Ruland J, Lang R (2009) Adjuvanticity of a synthetic cord factor analogue for subunit *Mycobacterium tuberculosis* vaccination requires FcRgamma-Syk-Card9-dependent innate immune activation. *J Exp Med*, 206: 89-97

Internationale Zusammenarbeit

Larry Keefer, National Cancer Institute, Bethesda, USA

Peter Murray, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA

Dipshikha Chakravorty, Indian Institute of Science, Bangalore, Indien

Pavel Kovarik, Max F. Perutz Laboratories, University of Vienna, Austria

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems DNA-Sequenzierautomat

Applied Biosystems ABI Prism 7900 Taqman sequence detector

BD Biosciences FACS Canto II

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Lehrstuhl für Klinische Virologie

Adresse

Schlossgarten 4
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523563
Fax: +49 9131 8522101
www.virologie.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Monika Gröne
Tel.: +49 9131 8525790
Fax: +49 9131 8522101
monika.groene@viro.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

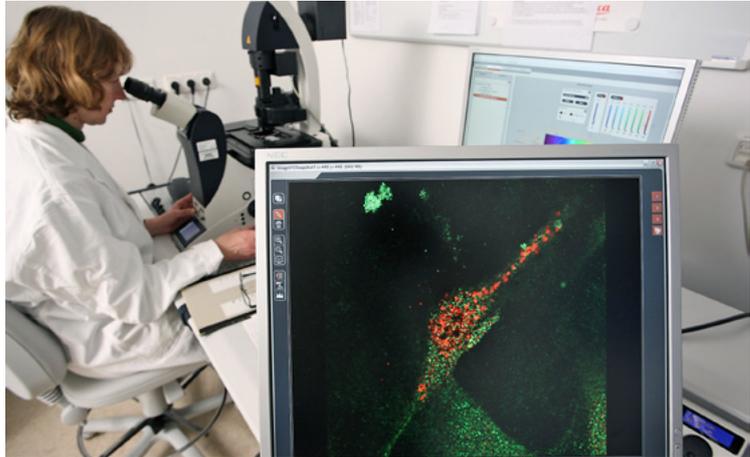
- HIV und andere Retroviren
- Expertenlabor für Betaherpesviren
- Forschungs-Netzwerk DNA-Tumoviren

Struktur der Einrichtung

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts sind pathogene Retroviren, humanes Cytomegalovirus und onkogene Herpesviren. Die Forschungsfelder erstrecken sich von Infektionsbiologie, Tumorstudiologie, Vektorentwicklung, Therapieentwicklung, Immunologie bis hin zur klinischen Diagnostik. Insgesamt arbeiten am Virologischen Institut etwa 130 Mitarbeiter, mehrheitlich Doktoranden und Diplomanden der Biologie, Medizin, Biochemie und Molekularen Medizin, die ihre Abschlussarbeiten in einer der 14 Arbeitsgruppen durchführen. Geleitet werden die Arbeitsgruppen von Professoren, Privatdozenten und Nachwuchswissenschaftlern. Unterstützt wird die Forschung von 15 Medizinisch-Technischen Assistenten. Die überwiegende Mehrheit der Mitarbeiter sind über Drittmittel finanziert.

Durch Renovierung und Aufstockung des Nordtraktes der Virologie, die Mitte 2008 abgeschlossen wurde, konnte ein Großteil der Forschungslaboratorien des Instituts auf einen angemessenen Sicherheitsstandard gebracht werden. Das Institut verfügt darüber hinaus über fünf Sicherheitslabors der Stufe 3.

Die diagnostischen Laboratorien der Virologie bieten Untersuchungen mit dem gesamten Spektrum moderner Nachweismethoden für eine Vielzahl von Viruserkrankungen an. Einen besonderen Schwerpunkt bilden der Bereich HIV/AIDS sowie die humanen T-Zell-Leukämieviren. Hier spielen insbesondere Untersuchun-



Konfokale Laser-Scanningmikroskopie zur subzellulären Lokalisationsanalyse viraler Proteine in infizierten Zellen. Quelle: Foto Fuchs Design, Erlangen

gen zur Resistenz von HIV gegen antivirale Medikamente eine große Rolle. Diese Leistungen und eine umfangreiche HIV-Stammsammlung werden vom Institut in seiner Funktion als Nationales Referenzzentrum für Retroviren angeboten.

Forschung

HIV und andere Retroviren

In enger Kooperation mit dem Nationalen Referenzzentrum für Retroviren sind am Institut mehrere HIV-Projektgruppen installiert. Die Gruppe von Prof. 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 allgemeine Prozesse der Retrovirus-Assemblierung, insbesondere die Bedeutung von zellulären Mechanismen, wie zum Beispiel die Funktion des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) für späte Prozesse im Replikationszyklus von humanen Immundefizienzviren (HIV). Die Gruppe von PD Barbara Schmidt untersucht die Rolle von plasmazytoide dendritischen Zellen (PDC) bei der antiviralen nativen Immunantwort. 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. Dr. Hauke Walter und Dr. Klaus Korn arbeiten im Rahmen des Nationalen Referenzzentrums für Retroviren an Methoden zum Nachweis von HIV-Resistenzen gegen neue Medika-

mentenklassen. Eng verknüpft damit sind die Arbeiten der Gruppe von Dr. Karin Metzner, die die Pathogenese der Entwicklung von Medikamenten-Resistenz bei HIV unter dem besonderen Aspekt der HIV-1-Populationsdynamik untersucht. Prof. Ralph Grassmann leitete bis zu seinem plötzlichen Tod Mitte 2008 die HTLV-Gruppe, die sich mit molekularbiologischen Grundlagen der Entwicklung von T-Zell-Lymphomen durch das T-Zell-Leukämievirus (HTLV-1) beschäftigt. Die Arbeit konzentriert sich dabei auf die Funktion des viralen Onkoproteins Tax.

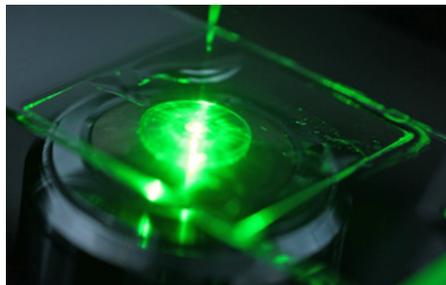
Expertenlabor für Betaherpesviren

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt des Institutes stellt die Molekular- und Immunbiologie des humanen Cytomegalovirus (HCMV) dar. Die Arbeitsgruppe von Prof. Michael Mach beschäftigt sich, in Zusammenarbeit mit Prof. Thomas Winkler, Lehrstuhl Genetik der Naturwissenschaftlichen Fakultät, mit den Schutzmechanismen der humoralen Immunantwort gegen Cytomegaloviren im Mausmodell. Ihre Ergebnisse widerlegen klar die bisher vorherrschende Meinung, dass für den Schutz vor einer HCMV-Infektion in den Risikogruppen Antikörper keine Rolle spielen. Im Labor von Prof. Thomas Stamminger wird der Funktionsmechanismus herpesviraler Regulatorproteine charakterisiert, die sich als Zielmoleküle für neue antivirale Therapieansätze eignen. Die Gruppe entdeckte vor kurzem einen neuartigen intrinsischen Immunmechanismus gegen Herpesviren, der vermutlich darüber entscheidet, ob die Infektion einer Zelle lytisch oder la-

tent verläuft. Darüber hinaus werden in Zusammenarbeit mit Prof. Ensminger (Herzchirurgie) anhand eines murinen Xenotransplantationsmodells Mechanismen der Cytomegalovirus-induzierten Transplantat-Arteriosklerose untersucht. Die Arbeitsgruppe von Prof. Manfred Marschall beschäftigt sich mit viralen und zellulären Proteinkinasen, die für die Replikation bzw. die Pathogenität von Herpesviren eine wichtige regulatorische Bedeutung besitzen. Seine Arbeiten dienen u.a. der Entwicklung von Proteinkinase-Inhibitoren als eine mögliche neue Generation von antiviralen Medikamenten.

Forschungs-Netzwerk DNA-Tumoren

Schwerpunkt dieses von Prof. Bernhard Fleckenstein koordinierten Netzwerkes sind die Mechanismen der zellulären Wachstumstransformation durch DNA-Tumorenviren. Das Kaposi-Sarkom-assoziierte humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) ist mit bestimmten B-Zell-Lymphomen und dem Kaposi-Sarkom assoziiert. Der Schwerpunkt der Gruppe von PD Frank Neipel ist die Identifizierung von Genen, die an der Tumorentstehung beteiligt sind. Im Jahr 2008 konnte die Arbeitsgruppe neue Liganden für zwei Glykoproteine dieses Virus identifizieren. Die Bindung dieser viralen Glykoproteine induziert auch Signaltransduktions-Wege, die unter anderem über die Gefäßneubildung zur Tumorentstehung beitragen. Somit interagiert HHV-8 bereits in den ersten Schritten der Infektion mit potentiellen Onkogenen. Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Armin Ensser ist die Eingrenzung transformationsrelevanter Domänen und Funktionen des viralen Onkoproteins Tip von *H. saimiri*, einem mit HHV-8 verwandten Rhadinovirus von nicht-menschlichen Primaten. Zweiter Schwerpunkt ist die Analyse der Replikation und Chromatinstruktur des latenten Herpesvirusgenoms in eukaryoten Zellen, insbesondere in menschlichen T-Zellen. Die Arbeitsgruppe von PD Brigitte Biesinger analysierte in T-Zellen Signalwege, die durch die viralen Onkoproteine StpC und Tip aus Herpesvirus *saimiri* C488 bzw. Tio aus Herpesvirus *ateles* reguliert werden. Über die Regulation der Genexpression beeinflussen DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen viele biomedizinische Mechanismen. Prof. Walter Doerflers Labor beschäftigt sich mit verschiedenen Aspekten der DNA-Methylierung bei transgenen Zellen und im menschlichen Genom.



Objektträger mit lebenden Zellen in der konfokalen Laser-Scanningmikroskopie. Quelle: Foto Fuchs Design, Erlangen

Lehre

Für Medizinstudenten werden von der Virologie in Kooperation mit der Mikrobiologie die kurrikularen Vorlesungen und Praktika zum Thema Infektiologie und Immunologie angeboten. Das allgemeine infektiologische Lehrangebot wurde inzwischen auch auf die Studenten der Pharmazie, Zahnheilkunde und Life Science Engineering ausgeweitet. Darüber hinaus engagiert sich die Virologie im Studiengang Molekulare Medizin. In den Vorlesungen werden die Grundlagen der Virologie vermittelt. Schwerpunktthemen sind u.a. Klinik und Pathogenese von Viren, Virale Replikationsstrategien und Genregulation, Transformation durch Viren, Virusvektoren, Immunabwehrmechanismen und antivirale Therapie. Im Hauptseminar werden die Studenten an die Bewertung wissenschaftlicher Originalliteratur herangeführt. Grundlegend für die virologische Ausbildung ist das vierwöchige virologische F1-Block-Praktikum. Dies wird für Studenten der Medizin, Molekularen Medizin und Biologie in Kleingruppen von 2-3 Studierenden angeboten. Unter der direkten Leitung der Arbeitsgruppenleiter werden die Studenten im Labor in die laufenden wissenschaftlichen Forschungsprojekte eingebunden. Direkte Einblicke in aktuelle Forschungsprojekte am Institut bietet das wöchentliche Methodenkolloquium. Aktuelle Themen der klinischen Virologie werden ebenfalls in einer wöchentlichen Vortragsreihe vorgestellt. Für die naturwissenschaftliche Ausbildung von Biologen sind neben der allgemeinen Virologie-Vorlesung, dem virologischen Methodenkolloquium und dem F1-Praktikum Spezialvorlesungen wie Molekulare- und Immunpathogenese, Viren und zelluläre Signaltransduktion, Virale Replikationsstrategien und Entwicklung antiviraler Therapien, native

Immunabwehr gegen Viren sowie Bioinformatik vorgesehen. Fachmodule für die Masterausbildung von Biologen sind im Aufbau. Darüber hinaus beteiligen sich Mitglieder des Instituts wesentlich an den Seminaren, Workshops und halbjährlichen Retreats des Graduiertenkollegs 1071 „Viruses of the Immune System“.

Ausgewählte Publikationen

Gack MU, Shin YC, Joo CH, Urano T, Liang C, Sun L, Takeuchi O, Akira S, Chen Z, Inoue S, Jung JU (2007) TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature*, 446: 916-920

Klenovsek K, Weisel F, Schneider A, Appelt U, Jonjic S, Messerle M, Bradel-Tretheway B, Winkler TH, Mach M (2007) Protection from CMV infection in immunodeficient hosts by adoptive transfer of memory B cells. *Blood*, 110: 3472-9

Goldwich A, Hahn SS, Schreiber S, Meier S, Kämpgen E, Wagner R, Lutz MB, Schubert U (2008) Targeting HIV-1 Gag into the defective ribosomal product pathway enhances MHC class I antigen presentation and CD8+ T cell activation. *J Immunol*, 180: 372-82

Pichler K, Kattan T, Gentsch J, Kress AK, Taylor GP, Bingham CR, Grassmann R (2008) Strong induction of 4-1BB, a growth and survival promoting costimulatory receptor, in HTLV-1-infected cultured and patients' T cells by the viral Tax oncoprotein. *Blood*, 111: 4741-51

Tavalai N, Papior P, Rechter S, Stamminger T (2008) Nuclear domain 10 components promyelocytic leukemia protein and hDaxx independently contribute to an intrinsic antiviral defense against human cytomegalovirus infection. *J Virol*, 82: 126-37

Wies E, Mori Y, Hahn A, Kremmer E, Sturz M, Fleckenstein B, Neipel F (2008) The viral interferon-regulatory factor-3 is required for the survival of KSHV-infected primary effusion lymphoma cells. *Blood*, 111: 320-7

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. J. Sinclair, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, U. K.

Dr. Jeffery Kopp, Kidney Disease Section, NIDDK, NIH, Bethesda, MD, USA

Dr. Ashok Balasubramanyam, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Dr. David Ott, SAIC Frederick, NCI FCRDC, NIH, Frederick, MD, USA

Prof. Jae Ung Jung, Molecular Microbiology & Immunology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

01.-05.09.2007: Third European Congress of Virology, Nürnberg, Germany,

17.-19.10.2008: Second International Symposium, Erlangen, Germany, GRK 592, GRK 1071, Forschergruppe FOR 832

Forschungsrelevante Großgeräte

BD Biosciences Durchflusscytometer LSR II

Leica konfokales Mikroskop TCS SP5

ABI Prism 3100 Genetic Analyzer u. Datenbank

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Franz-Penzoldt-Zentrum für Experimentelle Biomedizin

Adresse

Palmsanlage 5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523501
Fax: +49 9131 8523502
www.fpz.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Stephan von Hörsten

Ansprechpartner

Dr. med. vet. Kerstin Raber
Tel.: +49 9131 8523505
Fax: +49 9131 8523502
kerstin.raber@ze.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkt

Umfassende Phänotypisierung transgener Modelle humaner Erkrankungen

Struktur der Einrichtung

Die Sektion für Experimentelle Therapie ist im Franz-Penzoldt-Zentrum angesiedelt und trägt hier zu den zentralen Aufgaben des Zentrums bei. Das Franz-Penzoldt-Zentrum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ist eine inter fakultäre Einrichtung, die der Umsetzung von grundlagenorientierter und präklinischer Forschung als gemeinsame Plattform der Erlanger Arbeitsgruppen dient. Die Sektion für Experimentelle Therapie bietet in diesem Rahmen insbesondere Methoden zur Phänotypisierung von transgenen Tiermodellen an.

Forschung

Umfassende Phänotypisierung transgener Modelle humaner Erkrankungen

Die Nutzung transgener Nager-Modelle für die Erforschung menschlicher Erkrankungen hat mittlerweile eine zentrale Bedeutung für die biomedizinische Forschung erlangt.

Die Arbeitsgruppe „Phänotypisierung genetisch veränderter Nagetiere“ in der Sektion für Experimentelle Therapie befasst sich dabei mit der umfassenden und teilautomatisierten 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-chemi-

sche, hämatologische, endokrine und immunologische Parameter), neuropsychologischen (Reflexe, Nahrungsverhalten, Verhaltensantworten) und radiologisch bzw. nuklearmedizinisch erfassbaren Funktionen. Die Notwendigkeit einer standardisierten Phänotypisierung erfährt gegenwärtig als Schlüsseltechnologie der biomedizinischen Grundlagenforschung zur notwendigen Ergänzung transgener Technologien große Beachtung und wird vielfach im Rahmen zentraler Serviceeinheiten etabliert. Die Validierung, Nutzung und Weiterentwicklung dieser Technologien soll deshalb primär vorangetrieben werden, um die Prädiktivität und Nutzbarkeit von Krankheitsmodellen zu erhöhen und Fehlerquellen bzw. mangelhafte Standardisierung zu minimieren. Durch die hochsensitive, wiederholte, intraindividuelle Messung dieser Parameter kommt es ebenfalls zu einer Verminderung (Reduce) und Verbesserung (Refine) von Tierversuchen. 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) Zeitgewinn, (b) Reduzierung von Fehlerquellen, (c) erhöhter Sensitivität und (d) einer insgesamt verbesserten Standardisierung (Refine, Reduce, Replace) des Versuchstiermodells. Die Arbeitsgruppe greift dabei auf langjährige Erfahrungen in der umfassenden Phänotypisierung von transgenen Tiermodellen zurück und wird gegenwärtig durch mehrere von der Europäischen Gemeinschaft geförderte Verbundprojekte unterstützt. Die Technologien werden im Sinne einer zentralen Einrichtung auch durch andere Arbeitsgruppen intensiv genutzt.

Lehre

Seminar Versuchstierkunde und Reproduktionsbiologie „Systeminteraktionen Neuro-Endokrin-Immunologie: Von der Anatomie zur Pathologie“ im Studiengang „Molekulare Medizin“: Das Seminar vermittelt und vertieft zunächst Kenntnisse zu Aufbau und Funktion von Nerven-, Neuroendokrin- und Immunsystem. Anschließend werden die vielfältigen Kommunikationswege zwischen diesen Körpersystemen im Rahmen von Anpassungsprozessen des Körpers herausgearbeitet (z.B. klassisches Symptom „Fieber“). Neu ist diese Seminarform insofern, als dass ganz verschiedene Bereiche des

medizinischen Wissens und der Grundlagenforschungen integriert werden und dabei die Komplexität somatischer Prozesse besonders hervorgehoben wird.

An der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg wird dieser Ansatz als ein um die Themen „Reproduktionsmedizin“ (Generierung transgener Mäuse und Ratten als Modelle humaner Erkrankungen) und „Versuchstierkunde“ (Tierschutzrecht, Versuchsdesign, tierexperimentelle Methoden) erweitertes Seminar samt Praktikum für Studenten des Diplomstudiengangs „Molekulare Medizin“ im Hauptstudium angeboten.

Seminar und Praktikum „Pathophysiologische Versuchstiermodelle: Pathophysiologische und Genetische Studien“ und „Praktikum Versuchstierkunde im Studiengang „Molekulare Medizin“: Das Seminar vermittelte Konzepte zur systematischen, vielfach abgesicherten Phänotypisierung. Im Praktikum nehmen die Studierenden an laufenden Untersuchungen teil und führen Routinemessungen durch. Die Lehrinhalte und erworbenen Kenntnisse werden eng an die spezifischen Fragestellung der Kollegiaten angepasst.



Franz-Penzoldt-Zentrum Eingang

Ausgewählte Publikationen

von Hörsten S, Schmitt I, Nguyen HP, Holzmann C, Schmidt T, Walther T, Bader M, Pabst R, Kobbe P, Krotova J, Stiller D, Kask A, Vaarmann A, Rathke-Hartlieb S, Schulz JB, Grasshoff U, Bauer I, Vieira-Saecker AM, Paul M, Jones L, Lindenberg KS, Landwehrmeyer B, Bauer A, Li XJ, Riess O (2003) Transgenic rat model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 12: 617-24

Nguyen HP, Kobbe P, Rahne H, Wörpel T, Jäger B, Stephan M, Pabst R, Holzmann C, Riess O, Korr H, Kántor O, Petrasch-Parwez E, Wetzler R, Osmand A, von Hörsten S (2006) Behavioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 15: 3177-94

Bode FJ, Stephan M, Suhling H, Pabst R, Straub RH, Raber KA, Bonin M, Nguyen HP, Riess O, Bauer A, Sjöberg C, Petersén A, von Hörsten S (2008) Sex differences in a transgenic rat model of Huntington's disease: decreased 17beta-estradiol levels correlate with reduced numbers of DARPP32+ neurons in males. *Hum Mol Genet*, 17: 2595-609

Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, Schmiedl A, Pabst R, Wagner L, Hoffmann T, Kehlen A, Escher SE, Forssmann WG, Elsner J, von Hörsten S (2008) Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils *in vivo*. *J Immunol*, 181: 1120-7

Kruschinski C, Skripuletz T, Bedoui S, Raber K, Straub RH, Hoffmann T, Grote K, Jacobs R, Stephan M, Pabst R, von Hörsten S (2008) Postnatal life events affect the severity of asthmatic airway inflammation in the adult rat. *J Immunol*, 180: 3919-25

Frerker N, Raber K, Bode F, Skripuletz T, Nave H, Klemann C, Pabst R, Stephan M, Schade J, Brabant G, Wedekind D, Jacobs R, Jörns A, Forssmann U, Straub RH, Johannes S, Hoffmann T, Wagner L, Demuth HU, von Hörsten S (2009) Phenotyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. *Clin Chem Lab Med*, 47: 275-87

Internationale Zusammenarbeit

Bertrand Tavitian, EU-Projekt „RatStream“, Orsay, Frankreich
 Prof. A. van der Linden, Bio Imaging Lab, Universität Antwerpen, Belgien

Prof. Hans-Peter Lipp, Anatomisches Institut, ETH Zürich, Schweiz

Alexander P. Osmand, Ph.D., Research Center - Graduate School of Medicine, Universität Tennessee, Knoxville, USA

Takashi Yamamura MD, PhD, Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, Tokio, Japan

Forschungsrelevante Großgeräte

TSE Systems GmbH PhenoMaster

New Behavior AG IntelliCage

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522771
Fax: +49 9131 8522774
www.pharmakologie.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig
Tel.: +49 9131 8522220
Fax: +49 9131 8522774
Ludwig@pharmakologie.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Rhythmogenese im Sinusknoten
- HCN-Kanäle in Nozizeptoren und anderen Neuronen
- Immunologische Mechanismen bei entzündlicher Leber- und Nierenschädigung
- Pharmakologische Bildgebung / Bildanalyse

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie und der Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als geschäftsführender Direktor des Instituts wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie (Prof. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. M. Fromm) ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 31 Mitarbeiter. Die Forschungen werden durch 8 promovierte Wissenschaftler, 7 Doktoranden und 6 technische Assistenten durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte sind die Funktion verschiedener Ionenkanäle (HCN-Schrittmacherkanäle, Calciumkanäle, Ryanodinrezeptoren) in Herz, Gehirn und Spinalganglien, immunologische Mechanismen bei Leberschädigung sowie pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse bei Kleintieren. Zur Bearbeitung dieser Themen werden molekularbiologische, mausgenetische, immunologische und elektrophysiologische Verfahren sowie Ganztier-Untersuchungen eingesetzt. Forschungsförderung besteht durch mehrere Projekte der DFG sowie durch die EU und das BMBF. Nach der Berufung von Prof. Gisa Tiegs auf eine

W3-Professur für experimentelle Immunologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Jahr 2008 läuft der Schwerpunkt „Immunologische Mechanismen bei Leberentzündung“ aus.

Forschung

Rhythmogenese im Sinusknoten

Projektleiter: J. Stieber, S. Herrmann, A. Ludwig
Untersucht wird die Rolle verschiedener Ionenkanäle bei der Erregungsbildung im Sinusknoten. Ein Schwerpunkt ist die Analyse von HCN-Schrittmacherkanälen. Diese Kanäle unterliegen dem If-Strom und werden als zentral für die Erregungsbildung im Sinusknoten angesehen. Nachdem sich die globale Deletion des HCN4-Kanals als embryonal letal herausgestellt hat, konnten wir jetzt diese Isoform selektiv nur im Herzen ausschalten. Die starke Reduktion von If resultiert in einer gestörten Bildung von Aktionspotentialen und Sinuspausen (s. Abb). Im Gegensatz zu früheren Annahmen konnten wir zeigen, dass HCN4 in erwachsenen Tieren nicht für die sympathische Regulation der Herzfrequenz erforderlich ist.

Aktuelle Arbeiten zielen auf die vollständige Ausschaltung von If im Sinusknoten, wozu Doppel (HCN2/4) und Triple (HCN1/2/4)-knockout-Mäuse generiert werden.

Weiterhin wurde durch „knock-in“ einer Cre-Rekombinase in den HCN4-Locus die Mauslinie HCN4-KIT generiert. Mit dieser Linie sind wir in der Lage, beliebige Gene selektiv und zeitlich kontrolliert nur im Sinus- und AV-Knoten auszuschalten (s. Abb). Diese Mauslinie wird verwendet, um den genauen Mechanismus der Erregungsbildung im Sinusknoten zu analysieren. Im Zentrum stehen dabei die Funktion spannungsabhängiger Calcium-Kanäle und Ryanodin-Rezeptoren.

Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Entstehung von Arrhythmien bei Herzhypertrophie. Schon länger wird vermutet, dass dabei die verstärkte Aktivität und Hochregulation ventrikulärer HCN-Kanäle eine wichtige Rolle spielt. Wir untersuchen diese Hypothese durch die Induktion von Herzhypertrophie bei HCN-Kanal defizienten Tieren.

HCN-Kanäle in Nozizeptoren und anderen Neuronen

Projektleiter: S. Herrmann, A. Ludwig
Bei der Generierung und Weiterleitung von Schmerzreizen in Nozizeptoren sind eine Reihe von Ionenkanälen beteiligt. Es gibt Hinwei-

se, dass HCN-Kanäle bei neuropathisch und entzündlich bedingtem Schmerz eine wichtige Rolle spielen könnten. In früheren Untersuchungen konnten wir eine starke Expression von HCN1 und HCN2 in Spinalganglien nachweisen. Wir untersuchen nun die genaue Rolle dieser Isoformen durch die Herstellung nozizeptor-spezifischer HCN1- und HCN2-Deletionsmutanten.

In einem weiteren Projekt haben wir eine gehirn-spezifische Deletion des HCN4-Kanals hergestellt. In thalamocorticalen Neuronen der Mutante ist Ih um rund die Hälfte reduziert. Entgegen den Erwartungen weisen die Tiere aber keine Absenzen im EEG auf, sondern besitzen sogar eine Resistenz gegenüber der Auslösung epileptischer Anfälle durch bestimmte Pharmaka. Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass HCN4 in die Kontrolle der Motorik bei anspruchsvollen motorischen Aufgaben involviert ist.

Immunologische Mechanismen bei entzündlicher Leber- und Nierenschädigung

Projektleiter: G. Tiegs, G. Sass

Die Arbeitsgruppe untersucht Fragestellungen zu immunologischen Mechanismen und molekularer Signalverarbeitung bei entzündlichen Leber- und Nierenerkrankungen. Ausgehend von TNF α - und TNF α -Rezeptorsignalen, die Apoptose einerseits, aber auch Zellproliferation, Leberregeneration sowie Expression von „Survival Faktoren“ auslösen können, beschäftigte sich die Arbeitsgruppe mit der Identifizierung zytoprotektiver Proteine in der Leber. Diese meist anti-apoptotisch wirksamen Proteine, zu denen auch die Hämoxxygenase-1 gehört, sind einerseits von Bedeutung für die Organprotektion, können aber andererseits das Tumorstadium fördern. In diesem Zusammenhang wurde 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 Schwerpunkt gilt der Erforschung der 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. Aus der Kenntnis der immunologischen Mechanismen und deren wechselseitiger Beeinflussung durch

Neuropeptide und Neurotransmitter erarbeitet die Gruppe neue Ansätze zur Immuntherapie.

Pharmakologische Bildgebung / Bildanalyse

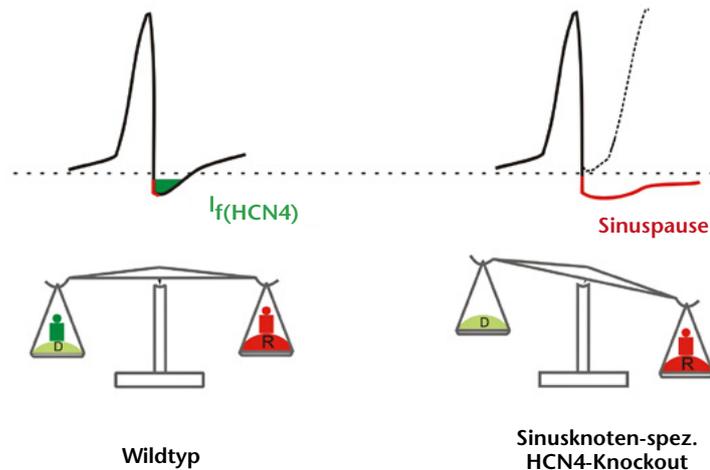
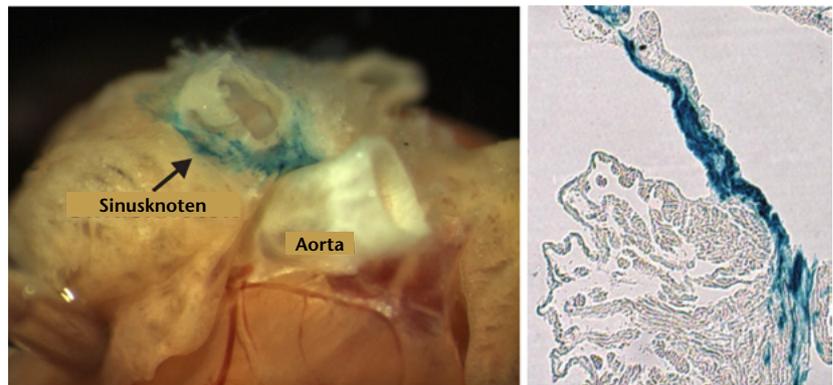
Projektleiter: A. Hess

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich primär mit der Erforschung plastischer nozizeptiver Prozesse am zentralen Nervensystem von Nagern mittels nicht-invasiver Magnetresonanztomographie. Näheres dazu ist bei der Doerenkamp-Professur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz dargestellt. Daneben werden in verschiedenen methodischen als auch medizinischen Kooperationen (IZKF, Forschergruppe 661 Präklinische Bildgebung, Klinische Forschergruppe 130 Postoperativer Schmerz) Fragestellungen zur Gefäßbildung und Analyse, Kardiologie, Fettstoffwechsel und *in vivo* Verfolgung markierter Zellen bearbeitet. Dabei erweist sich die Kombination aus nicht-invasiver MR Bildgebung mit spezifischer Darstellung von Weichteilkontrasten in Kombination mit geeigneter Bildanalyse als äußerst zielführend und gleichzeitig tierschonend.

Lehre

Das Fach „Pharmakologie und Toxikologie“ wird in den Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Pharmazie unterrichtet. Die Ausbildung der Humanmediziner erfolgt durch eine Hauptvorlesung sowie durch Unterricht in Kleingruppen, in dem anhand von Fallbeispielen die Grundlagen der Pharmakotherapie vermittelt werden. Die Studierenden der Molekularmedizin werden durch eine Vorlesung und ein Seminar unterrichtet, zudem werden F-Praktika angeboten.

Weiterhin leistet der Lehrstuhl die Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ gemäß der Approbationsordnung für Apotheker. Dazu gehören die Vorlesungen „Pharmakologie“ bzw. „Pathophysiologie für Pharmazeuten“ sowie Seminare und Laborpraktika. Ausserdem können die Studenten einen Teil des praktischen Jahres am Lehrstuhl ableisten.



Zeitlich kontrollierte Gendeletion im Sinusknoten.

Oben: Nach Verabreichung einer induzierenden Substanz an HCN4-KiT Mäuse erfolgt die Deletion des Zielgens nur im Sinusknoten. Gendeletierten Zellen sind an der Blaufärbung erkennbar (li Aufsicht, re Schnittbild). Mitte: Die selektive Ausschaltung von HCN4 im Sinusknoten führt zu einer Störung der Bildung von Aktionspotentialen. Unten: Schema des zugrundeliegenden Mechanismus. HCN4-Knockout-Tiere können hyperpolarisierende Ströme nicht mehr richtig ausbalancieren.

Ausgewählte Publikationen

Erhardt A, Biburger M, Papadopoulos T, Tiegs G (2007) IL-10, regulatory T cells, and Kupffer cells mediate tolerance in concanavalin A-induced liver injury in mice. *Hepatology*, 45: 475-85

Herrmann S, Stieber J, Stöckl G, Hofmann F, Ludwig A (2007) HCN4 provides a ‚depolarization reserve‘ and is not required for heart rate acceleration in mice. *EMBO J*, 26: 4423-32

David R, Brenner C, Stieber J, Schwarz F, Brunner S, Vollmer M, Mentle E, Müller-Höcker J, Kitajima S, Lickert H, Rupp R, Franz WM (2008) MesP1 drives vertebrate cardiovascular differentiation through Dkk-1-mediated blockade of Wnt-signalling. *Nat Cell Biol*, 10: 338-45

Hoesl E, Stieber J, Herrmann S, Feil S, Tybl E, Hofmann F, Feil R, Ludwig A (2008) Tamoxifen-inducible gene deletion in the cardiac conduction system. *J Mol Cell Cardiol*, 45: 62-9

Knabl J, Witschi R, Hösl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, Brockhaus J, Sergejeva M, Hess A, Brune K, Fritschy JM, Rudolph U, Möhler H, Zeilhofer HU (2008) Reversal of pathological pain through specific spinal GABA_A receptor subtypes. *Nature*, 451: 330-4

Ludwig A, Herrmann S, Hoesl E, Stieber J (2008) Mouse models for studying pacemaker channel function and sinus node arrhythmia. *Prog Biophys Mol Biol*, 98: 179-85

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Kenneth Chien, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. L. Cervetto, Dipartimento di Scienze Fisiologiche, Università di Pisa, Italien

Dr. Ming Lei, Cardiovascular Research Group, University of Manchester, U. K.

G. Fishman, MD, Division of Cardiology, NYU Department of Medicine, New York, USA

Prof. Jeffrey Holt, Department of Neuroscience, University of Virginia, Charlottesville, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

01.08.2008: DFG Forschergruppe 923 - Molecular Dissection of Cardiovascular Functions, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker 4,7 Tesla Kleintier-MRT

Zeiss Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522772
Fax: +49 9131 8522773
www.pharmakologie.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm
Tel.: +49 9131 8522772
Fax: +49 9131 8522773
fromm@pharmakologie.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transporterproteinen
- Expression und Funktion von Aufnahme-transportern im Gastrointestinaltrakt
- Pharmakogenetik kardiovaskulärer Arzneistoffe
- Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie und der Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als geschäftsführender Direktor des Instituts wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie (Prof. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. M. Fromm) ab.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 35 Mitarbeiter (davon 10 über Drittmittel finanziert). Im Juli 2008 konnte eine W2-Professur für Klinische Pharmakologie besetzt werden. Die Forschungsarbeiten werden durch 6 promovierte Wissenschaftler/innen (davon 4 Fachärzte für Klinische Pharmakologie), 10 naturwissenschaftliche und medizinische Doktoranden/innen und 10 technische Assistenten/innen durchgeführt.

Mittels molekular- und zellbiologischer Methoden sowie durch klinische und epidemiologische Studien untersuchen die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls Ursachen interindividuell unter-

schiedlicher Wirkungen von Arzneistoffen. Der Lehrstuhl verfügt über exzellente Möglichkeiten zur Arzneistoffanalytik und eine Einheit zur Durchführung von klinischen Studien. Zudem existiert für die Ärzte des Universitätsklinikums sowie externe Ärzte ein Arzneimittelinformations-Service.

In Forschungsprojekten, die u. a. durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Deutsche Krebshilfe gefördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), Arzneimittelmetabolismus, insbesondere Zytochrom P450 Enzyme, Arzneimittelaufnahme in Tumoren, kardiovaskuläre Pharmakologie und Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO-) Stoffwechsels.

Forschung

Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transporterproteinen

Projektleiter: J. König, M. F. Fromm
Transporterproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, der Verteilung und der Exkretion von Arzneimitteln. Änderungen in den Transportarten von Arzneimitteln können mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen. Solche Änderungen werden durch verschiedene molekulare Mechanismen hervorgerufen. Zum einen können Sequenzvariationen in Transportergenen (Polymorphismen) zu mutierten Proteinen mit geänderten Transporteigenschaften führen. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass sich zwei gleichzeitig verabreichte Arzneimittel in ihrem Transport beeinflussen (transportervermittelte Arzneimittelinteraktionen). Die Analyse beider Vorgänge sowie die Charakterisierung von Arzneimitteln als Substrate von Transporterproteinen stehen im Mittelpunkt des Forschungsinteresses dieses Projektes.

Beispielsweise vermittelt ein Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP1B1) die Aufnahme vieler Arzneimittel aus dem Pfortaderblut in die Leber. In einer Kooperation mit der Universität Greifswald wurde nachgewiesen, dass der Lipidsenker Ezetimib den OATP1B1-vermittelten Transport beeinflusst und der Metabolit Ezetimibglukuronid ein Substrat von OATP1B1 ist. Weiterhin wurde gezeigt, dass eine häufig vorkommende Variante des OATP1B1-Proteins (die Variante OATP1B1*5)

Ezetimibglukuronid mit geringerer Aufnahme-rate transportiert als das Wildtyp-Protein; diese Daten wurden durch eine gleichzeitig durchgeführte klinische Studie bestätigt.

Dieser Aufnahmetransporter stand, zusammen mit den ebenfalls in der Leber vorkommenden Familienmitgliedern OATP1B3 und OATP2B1, auch im Fokus der Untersuchungen zu transportervermittelten Arzneimittelinteraktionen. Zum einen wurde nachgewiesen, dass Makrolide den OATP1B1- und OATP1B3-vermittelten Transport von Pravastatin beeinflussen können. Dies kann *in vivo* dazu führen, dass Pravastatin nur ungenügend in die Leber aufgenommen wird und somit das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch erhöhte Pravastatin-Plasmakonzentrationen steigt. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass auch häufig verschriebene orale Antidiabetika in der Lage sind, den OATP-vermittelten Pravastatintransport zu inhibieren.

Expression und Funktion von Aufnahme-transportern im Gastrointestinaltrakt

Projektleiter: H. Gläser, M. F. Fromm
Über die Bedeutung der OATP-Aufnahmetransporter für den Arzneimitteltransport sowie für physiologische und pathophysiologische Vorgänge im Gastrointestinaltrakt beim Menschen existierten bislang kaum Daten. Deshalb konzentrierten sich die Untersuchungen in diesem Projekt auf die Expression und Funktion von OATPs im Gastrointestinaltrakt des Menschen. So gelang in Kooperation mit der University of Kentucky, (Lexington, KN, USA), der University of Western Ontario (London, Ontario, Canada) und der Vanderbilt University (Nashville, TN, USA; Prof. W. Lee und Prof. R. B. Kim) der Nachweis, dass der Aufnahmetransporter OATP1B3 in einer Vielzahl von Kolonkarzinomen überexprimiert ist. OATP1B3 führt dabei in Kolonkarzinomzelllinien mit p53 Wildtyp zur Apoptoseresistenz gegenüber den Zytostatika Oxaliplatin und Camptothecin.

Ein weiterer Transporter der OATP-Familie ist der Prostaglandintransporter OATP2A1. OATP2A1 transportiert Prostaglandine vom Extrazellulärraum ins Zytosol und ist somit an der Termination der Prostaglandinwirkung beteiligt. In Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut (Prof. K. U. Amann, Dr. T. Rau) konnten wir die Lokalisation von OATP2A1 in Belegzellen des Korpus und in Drüsenzellen des Antrums nachweisen. Im Weiteren konnte mittels OATP2A1-exprimierender Zelllinien gezeigt werden, dass NSAIDs (nichtsteroidale Antiphlo-

gistika) die Funktion von OATP2A1 sowohl inhibieren als auch stimulieren können. Möglicherweise sind diese funktionellen Modifikationen zusätzlich zur Cyclooxygenasehemmung durch NSAIDs auch am Auftreten von NSAID-induzierten gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Ulzerationen und Blutungen beteiligt.

Pharmakogenetik kardiovaskulärer Arzneistoffe

Projektleiter: O. Zolk, M.F. Fromm

Herz-Kreislaufwirksame Pharmaka gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneistoffen überhaupt. Deren Anwendung verbessert nicht selten in erheblichem Maße die Prognose der Patienten, z.B. senkt die duale antithrombotische Therapie (ASS und Clopidogrel) nach Koronarintervention das Risiko für tödliche Stent-Thrombosen. Allerdings gibt es oft erhebliche Unterschiede in der Reaktion von Patienten auf diese Arzneistoffe entweder im Sinne eines Therapieversagens oder einer erhöhten Unverträglichkeit. Im Fokus dieses Projektes steht die Untersuchung der erblichen Unterschiede in der Reaktion von Individuen auf kardiovaskuläre Arzneistoffe durch den Nachweis von Varianten (Polymorphismen) in Genen, die für den Transport oder den Metabolismus dieser Arzneistoffe im Körper verantwortlich sind. Ein Kooperationsprojekt mit dem Herz-Zentrum Bad Krozingen beschäftigt sich mit der Bedeutung von Polymorphismen in Aufnahmetransportern und Zytochrom P-450-Enzymen für die plättchenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel.

In einer anderen Studie wurde untersucht, inwieweit die Pharmakokinetik des Diuretikums Torasemid durch das Geschlecht oder durch genetische Unterschiede in der Biotransformation und Transport beeinflusst wird. Darüber hinaus wird in einer Kooperation mit der Medizinischen Klinik 4 ein möglicher Zusammenhang der Variabilität von Katecholamintransporter-Genen mit der Entstehung der arteriellen Hypertonie untersucht.

Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel

Projektleiter: R. Maas

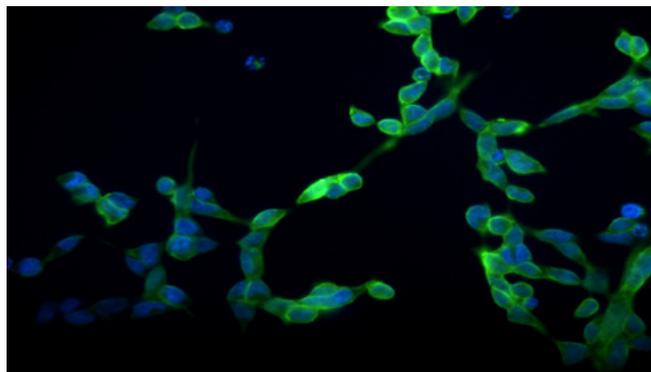
Ein Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der experimentellen und klinischen Charakterisierung neuer kardiovaskulärer Risikofaktoren als mögliche Ziele für therapeutische Interventionen. Aktuell beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Regulation des L-

Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO)-Signalweges durch endogene Hemmstoffe wie ADMA und deren Metabolismus. Für *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen werden Nachweismethoden entwickelt, die auf Isotopentechniken und Massenspektrometrie basieren. In einem DFG-Projekt und in Zusammenarbeit mit Kollegen der Medizinischen Klinik 4 werden in Tiermodellen und in experimentellen Studien die Auswirkungen von Störungen im Abbau von Methylargininen auf das Gefäßsystem untersucht. Ergänzend dazu werden in klinischen und bevölkerungsbasierten Kooperationsprojekten mit der Medizinischen Klinik 2 sowie mit Kollegen der Framingham Heart Study in den USA und vom Institute of Bio-Medicine of the National Research Council in Italien, die Ursachen und Langzeitfolgen erhöhter Plasmakonzentrationen von ADMA und analogen Substanzen untersucht.

Ein weiterer Schwerpunkt beschäftigt sich mit genetischen und pharmakologisch-biochemischen Ursachen, die zum Verlust der kardiovaskulär protektiven Wirkung von Medikamenten führen. Komplementär hierzu wird im Rahmen der Versorgungsforschung untersucht, welche Probleme im klinischen Alltag bei der Umsetzung von Therapieleitlinien zu diesen Medikamenten bestehen.

Lehre

Der Lehrstuhl koordiniert den Querschnittsbereich Q9 „Klinische Pharmakologie / Pharmakotherapie“ für die Studierenden der Humanmedizin, in welchem u. a. durch problemorientiertes Lernen Studierende aktiv die Pharmakotherapie anhand von Patientenfällen erarbeiten. Daneben trägt der Lehrstuhl zur klinisch-pharmakologischen Ausbildung durch Vorlesungen, Seminare und Praktika für Studierende der Zahnmedizin, der Molekularen Medizin, der Pharmazie und des Master-Studiengangs



Expression des humanen Aufnahmetransporters OCT2 (grün) in HEK293-Zellen

Medical Process Management bei. Studierende der Pharmazie können am Lehrstuhl einen Teil ihres praktischen Jahres ableisten.

Ausgewählte Publikationen

Zolk O, Jacobi J, Pahl A, Fromm MF, Schmieder RE (2007) MDR1 genotype-dependent regulation of the aldosterone system in humans. *Pharmacogenet Genomics*, 17: 137-44

Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, König J (2008) Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: focus on organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1. *Diabetes*, 57: 1463-9

Grathand U, Lang T, Schaeffeler E, Glaeser H, Tegude H, Klein K, Fritz P, Jedlitschky G, Kroemer HK, Bachmakov I, Anwald B, Kerb R, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M, Fromm MF (2008) Variability in human hepatic MRP4 expression: influence of cholestasis and genotype. *Pharmacogenomics J*, 8: 42-52

Lee W, Belkhir A, Lockhart AC, Merchant N, Glaeser H, Harris EI, Washington MK, Brunt EM, Zaika A, Kim RB, El-Rifai W (2008) Overexpression of OATP1B3 confers apoptotic resistance in colon cancer. *Cancer Res*, 68: 10315-23

Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiesbusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ (2008) Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 51: 1925-34

Lieb W, Benndorf RA, Benjamin EJ, Sullivan LM, Maas R, Xanthakis V, Schwedhelm E, Aragam J, Schulze F, Böger RH, Vasani RS (2009) Plasma asymmetric dimethylarginine, L-arginine and left ventricular structure and function in a community-based sample. *Atherosclerosis*, 204: 282-7

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Carmine Zoccali, Renal Dialysis Transplantation and Hypertension Unit & Institute of Bio-Medicine of the National Research Council, Reggio Calabria, Italien

Prof. Ramachandran Vasani, Framingham Heart Study, Framingham, USA

Prof. Jean-Luc Cracowski, INSERM Grenoble, Grenoble, Frankreich

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems API 4000 MS/MS System Package

Zeiss Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5 Pascal

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz

Adresse

Krankenhausstraße 9
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522293
Fax: +49 9131 8526898
www.pharmakologie.uni-erlangen.de/
doerenkamp

Vorstand

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kay Brune

Ansprechpartner

Ursula Niederweis, M. A.
Tel.: +49 9131 8522293
Fax: +49 9131 8526898
niederweis@pharmakologie.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Schmerz- und Rheumamittel
- Nicht-invasive Bildgebung zur Schmerzfor-
- Verwendung von Zellkulturen in der Wirk-
- schstoffforschung

Struktur der Einrichtung

Der Doerenkamp-Lehrstuhl für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz ist einer von drei Lehrstühlen am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Im Wechsel ist jeweils einer der Lehrstuhlinhaber Geschäftsführender Direktor des Instituts. Der Doerenkamp-Lehrstuhl für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz ist bis zum 31.03.2011 eingerichtet. Neben dem Lehrstuhlinhaber arbeiten eine akademisch/organisatorische Fachkraft (M.A.) und (temporär) akademische Mitarbeiter (1-3). Darüber hinaus bestehen enge Zusammenarbeiten mit Mitarbeitern der anderen Lehrstühle mit Hilfe gemeinsam eingeworbener Drittmittelstellen (zurzeit 4 Akademiker und 6 Doktoranden). Zum Erreichen der vereinbarten Forschungsziele des Stiftungslehrstuhls wurden im Berichtszeitraum mehrere Kooperationen mit Herrn Prof. Dr. Burkhard Hinz (früherer Mitarbeiter des Lehrstuhls für Pharmakologie und Toxikologie, jetzt Inhaber des Lehrstuhls für Toxikologie und Pharmakologie Rostock) sowie Herrn PD Dr. Andreas Pahl (ebenfalls früherer Mitarbeiter des Lehrstuhls für Pharmakologie und Toxikologie, jetzt Leiter einer Forschungsabteilung der Firma Nycomed) und Herrn PD Dr. Andreas Hess (Mitarbeiter des Lehrstuhls für Pharmakologie und Toxikologie) eingerichtet.

Gemeinsam wurden die drei genannten Forschungsschwerpunkte bearbeitet.

Forschung

Schmerz- und Rheumamittel

Schmerz- und Rheumamittel gehören zu den meistverwendeten Arzneimitteln der Welt. Sie kommen regelmäßig in die öffentliche Diskussion, weil neben ihrer guten Wirksamkeit unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten. In dem mit B. Hinz entwickelten pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Analyseverfahren von Wirkungen und Korrelaten von Nebenwirkungen im Probanden konnten in den vergangenen Jahren wichtige Erkenntnisse gewonnen werden:

- Paracetamol ist ein selektiver Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer, der eine besondere Hepatotoxizität aufweist und nunmehr aus der rezeptfreien Anwendung verschwinden sollte.
- Die meisten COX-Hemmer mit chronischer Anwendung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthrose werden überdosiert, weil der Patient eine akute Schmerzlinderung erwartet, die entsprechenden pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirksubstanzen aber nur ungenügend bei der Dosierung berücksichtigt werden. Die durchgeführten Untersuchungen belegen, dass im Normalfall sehr viel niedrigere Dosierungen als zurzeit üblich ausreichen – vorausgesetzt, Initialdosierungen und ausschleichende Dosisreduktion werden angewendet.
- Die Analyse alter, seit langem verwendeter Wirkstoffe (Metamizol) mit dem von uns entwickelten System zeigt, dass diese Wirkstoffe bei akuten Schmerzen in der Vergangenheit offensichtlich häufig überdosiert wurden.
- Schwere UAW können durch die Bestimmung von Biomarkern (NTproBNP) und elektronische Laborkontrolle vermieden bzw. vermindert werden.

Details dieser Analysen ergeben sich aus den Publikationen zusammen mit B. Hinz, H. Dorman sowie E. Giannitsis.

Nicht-invasive Bildgebung zur Schmerzfor-

sung am Versuchstier

In enger Zusammenarbeit mit A. Hess gelang es, nozizeptive (schmerzhafte) Aktivierungen der so genannten Schmerzmatrix bei Mensch, Ratte und Maus mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) zu identifizieren und quantifizieren. Mit Hilfe dieser Technologie

war es möglich zu zeigen, in welchen Arealen und in welchem Umfang bekannte Schmerzmittel beim Versuchstier trotz oberflächlicher Narkose die Verarbeitung nozizeptiver Informationen beeinflussen. Daraus lassen sich Schlüsse über den Wirkungsmechanismus bekannter und neuer Analgetika ziehen, neue Analgetika entwickeln sowie mögliche Ursachen der Chronifizierung von humanen Schmerzprozessen identifizieren.

Seit kurzem ist es möglich, derartige funktionelle Kernspintomographien auch bei der Maus und hier bei Mäusen mit kinetischen Veränderungen der Schmerzverarbeitungsmechanismen (z. B. TNF- α -Über- oder Unterproduktion) durchzuführen (vgl. Abbildung). Die Weiterentwicklung dieser Technologie erlaubt nunmehr auch die Analyse molekularer Strukturen der Schmerzverarbeitung in ihrer Funktion durch nicht-invasives fMRI zu charakterisieren.

Dieser Projektbereich erhielt erhebliche Drittmittelförderung im Rahmen der Forschergruppe „Präklinische Bildgebung“ (FO 661) sowie „Postoperativer Schmerz“ (KFO 130), im Rahmen des Projektbereichs BMBF Funktionelle Kernspintomographie an Mäusen sowie im Rahmen des BMBF Bernsteinprojekts Physiologie und Bildgebung, TP1.

Verwendung von Zellkulturen in der Wirk-

stoffforschung

Zusammen mit A. Pahl wurden Zellkulturmethoden entwickelt, die es erlauben sollen, bessere Arzneimittel für die bisher kaum medikamentös beeinflussbare, so genannte COPD (chronic obstructive pulmonary disease) zu entwickeln, die in zunehmenden Umfang zum Tod älterer Menschen führt. Die erfolgreiche Arbeit zusammen mit A. Pahl führte zu seiner Anstellung als Arbeitsgruppenleiter, verantwortlich für Immunologie, der Firma Nycomed. Auch diese Forschungen wurden im Rahmen von Drittmitteln an A. Pahl (hier nicht aufgeführt) unterstützt. Diese Forschungsrichtung ist durch das Ausscheiden von A. Pahl aus der Institutsstruktur in Erlangen zum Ende gekommen.

Lehre

Die langjährigen Erfahrungen in der Arzneimittelforschung von K. Brune haben zu zahlreichen Einladungen zu Vorträgen an Fortbildungsveranstaltungen etc. geführt. Er ist darüber hinaus durch zahlreiche, allgemein ver-

ständige Artikel, Vorträge und Interviews in Fach- und Laienmedien aktiv gewesen. Zahlreiche derartige Artikel zum Thema Arzneimittelsicherheit (z. B. Deutsche Apothekerzeitung, Deutsches Ärzteblatt, Ärztezeitung, Biospektrum und viele andere mehr) finden sich auf der Homepage des Lehrstuhls (<http://www.pharmakologie.uni-erlangen.de/doerenkamp/>).

Ausgewählte Publikationen

Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E, Rohrlach T, Spanuth E, Parsch H, Brune K (2007) N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risks in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? *Ann Rheum Dis*, 66: 838-9

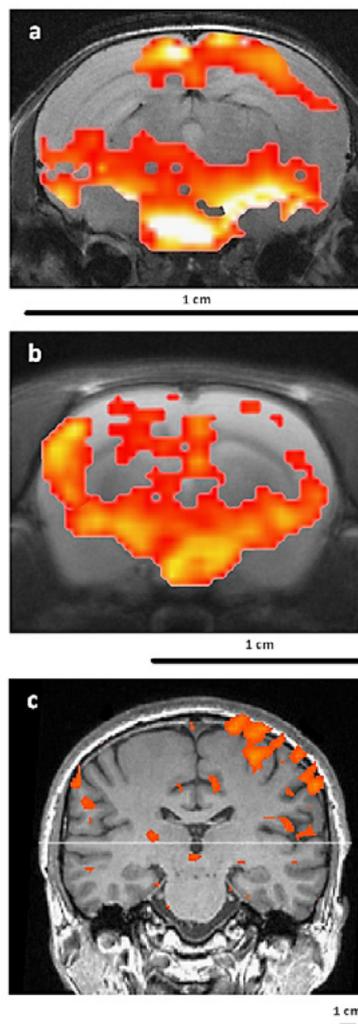
Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K (2007) Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J*, 21: 2343-51

Puljic R, Benediktus E, Plater-Zyberk C, Baeuerle PA, Szelenyi S, Brune K, Pahl A (2007) Lipopolysaccharide-induced lung inflammation is inhibited by neutralization of GM-CSF. *Eur J Pharmacol*, 557: 230-5

Brune K, Katus HA, Moecks J, Spanuth E, Jaffe AS, Giannitsis E (2008) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: a pilot trial. *Clin Chem*, 54: 1149-57

Hinz B, Cheremina O, Brune K (2008) Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J*, 22: 383-90

Knabl J, Witschi R, Hösl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, Brockhaus J, Sergejeva M, Hess A, Brune K, Fritschy JM, Rudolph U, Möhler H, Zeilhofer HU (2008) Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature*, 451: 330-4



Aktivierung der Schmerzmatrix bei Maus, Ratte und Mensch durch periphere, nozizeptive Reize

Trotz der unterschiedlichen Gehirndimensionen (vgl. 1cm) wird evident, dass ein schmerzhafter (nozizeptiver) Reiz zur Aktivierung ähnlicher Gehirnstrukturen bei Mensch, Ratte und Maus führt. Die Entwicklung dieser Technologie ist die Basis der nicht-invasiven Schmerzforschung beim Tier. Die technischen Optionen des fMRI werden durch die Möglichkeit, genetisch modulierte Versuchstiere einzusetzen, weiter vermehrt. a: Maus, b: Ratte, c: Mensch

Humangenetisches Institut

Lehrstuhl für Humangenetik

Adresse

Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
www.humangenetik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. André Reis

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. André Reis
Tel.: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
reis@humgenet.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Aufklärung monogener Merkmale und Genotyp-Phänotyp Korrelation
- Genetik komplexer Erkrankungen
- Entwicklungsgenetik

Struktur der Einrichtung

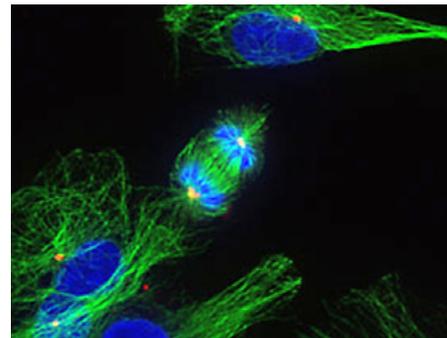
Das Humangenetische Institut ist in Lehre, Forschung und Krankenversorgung aktiv. Am Institut arbeiteten Ende 2008 insg. 64 Mitarbeiter, davon 19 wissenschaftliche Mitarbeiter (Naturwissenschaftler und Ärzte) und 13 Doktoranden, 24 technische und administrative Mitarbeiter sowie 8 Diplomanden. 25 Mitarbeiter wurden über Drittmittel finanziert. Neben der genetischen Sprechstunde zur ambulanten Untersuchung, Behandlung und genetischen Beratung von Patienten bietet das Institut verschiedene hochspezialisierte zytogenetische und molekulargenetische Laborleistungen an. Die Forschung am Institut ist in Arbeitsgruppen strukturiert. Mitarbeiter des Instituts sind an verschiedenen Forschungsverbänden (SFBs, Forschergruppen) beteiligt. Der Institutsleiter Prof. Reis koordiniert einen BMBF-geförderten Verbund des nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFNplus) zum Thema genetische Ursachen der geistigen Behinderung (MRNET). Er ist außerdem Sprecher des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung (IZKF) an der Medizinischen Fakultät. Ferner wurde Prof. Reis 2008 zum Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) gewählt. Der Lehrstuhl betreut zudem zwei IZKF-Core Units, „Z3 Genomik-Plattform“ für die Durchführung von Microarray-Analysen und „Z4 DNA-Extraktionsplattform (Biobank)“ für qualitätsge-

sicherte DNA-Extraktion aus Blutproben insbesondere für klinische Studien.

Forschung

Molekulare Aufklärung monogener Merkmale und Genotyp-Phänotyp Korrelation

Projektleiter: A. Reis, A. Rauch, M. Zenker
Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen steht im Mittelpunkt der Forschung am Institut. Hierbei kommen vor allem die Methoden der Positionsklonierung sowie der Nachweis von Kopienzahl-Variationen mittels molekularer Karyotypisierung zum Einsatz.



Zellteilung in einer gesunden menschlichen Fibroblastenzelle: rot markiert ist das Perizentrin-Protein, was bei MOPDII Patienten fehlt, in blau Chromosomenmaterial und in grün die Spindelfasern, die hier in der Anaphase der Zellteilung schön ausgebildet sind.

So gelang es der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Rauch mit letzterem Verfahren die Ursache des Pitt-Hopkins Syndroms aufzuklären, einer Form der schweren geistigen Behinderung mit charakteristischen Atemstörungen. Im Rahmen des BMBF Projektes „Netzwerk für seltene Erkrankungen: Skelettdysplasien (SKELNET)“ konnte die Arbeitsgruppe zudem die Ursache des als MOPD II (mikrozephaler osteodysplastischer primordialischer Kleinwuchs Typ II) bezeichneten Krankheitsbildes aufklären. Hierbei handelt es sich um die extremste Form des Kleinwuchses, die mit dem Leben vereinbar ist, die Betroffenen werden nur 70-90 cm groß. Mit Hilfe von Kopplungsanalysen konnte die Gruppe zeigen, dass biallelische Funktionsverlustmutationen in dem zentrosomalen Pericentrin-Gen auf Chromosom 21 für diese Erkrankung verantwortlich sind (siehe Abbildung). In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Reis konnte zudem

mittels Homozygotiekartierung erstmals gezeigt werden, dass Mutationen in dem STRA6 Gen zu einem pleiotropen Fehlbildungssyndrom mit Anophthalmie, dem Mathew-Woods-Syndrom, führen.

Die Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Zenker beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den molekularen und pathogenetischen Grundlagen des Johanson-Blizzard-Syndroms und dem Noonan-Syndrom. Im Vorberichtszeitraum hatte die Arbeitsgruppe Mutationen im Ubiquitin-Ligase Gen UBR1 als den zugrunde liegenden Gendefekt für das Johanson-Blizzard-Syndrom (JBS) identifiziert. In einem DFG-geförderten Projekt untersuchte sie nun, durch welche Mechanismen der Ausfall des Enzyms UBR1 zu den umschriebenen Entwicklungsdefekten bei JBS führt. Außerdem konnte die Arbeitsgruppe im Berichtszeitraum mit SOS1 das zweithäufigste Gen für Noonan-Syndrom identifizieren, sowie zahlreiche Befunde zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei diesem Krankheitsbild veröffentlichen.

Die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Kraus befasste sich mit der Ätiologie und Pathogenese neuromuskulärer Erkrankungen am Mausmodell der mdx-Maus. Im Berichtszeitraum konnte die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Prof. Bittner Mutationen im Gen Scyl1 als molekulare Ursache des Phänotyp dieses Mausmodells aufklären.

Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: A. Reis

Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekanntem Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Die Arbeitsgruppe von Prof. André Reis führt genetische Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven vor allem zur Psoriasis vulgaris, der Psoriasis Arthritis und dem Glaukom mit und ohne Pseudoexfoliationssyndrom durch. Die Arbeiten wurden im SFB 539 (Glaukome und Pseudoexfoliationssyndrom) sowie vom IZKF gefördert. In Kooperation mit einer englischen und einer holländischen Arbeitsgruppe konnte die Gruppe zeigen, dass eine signifikante Assoziation zwischen einer erhöhten Kopienzahl des β -Defensin Gen Clusters auf Chromosom 8 und dem Risiko, an Psoriasis zu erkranken, besteht. Außerdem führte sie verschiedene Assoziationsstudien zu Kandidatengen für Psoriasis Arthritis durch. Beim mit Pseudoexfoliation assoziierten sekundären Glaukome konnte die Arbeitsgruppe eine zuvor an skandinavischen

Patienten berichtete Assoziation zu häufigen Polymorphismen im LOXL1 Gen auch in deutschen und italienischen Patienten als Risikofaktor für die Entstehung eines Pseudoexfoliationsyndroms bestätigen. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Schlötzer-Schrehardt (Augenklinik) konnte die Beteiligung dieses Genprodukts an der gestörten Fibrogenese, die dieser Erkrankung zugrunde liegt, gezeigt werden.

Entwicklungsgenetik

Projektleiter: A. Winterpacht

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung von Entwicklungsprozessen und deren individueller Variabilität. Hierzu gehören die Aufklärung regulatorischer Netzwerke der Organogenese und Zelldifferenzierung sowie die Identifizierung von Varianten in einzelnen Komponenten dieser Netzwerke. Für einen wesentlichen Teil der Untersuchungen werden die Maus und auch das Huhn als Modellorganismus verwendet. Die Projekte beschäftigen sich mit 1. dem Skelettsystem, bei dem Arbeiten zur globalen, systematischen Identifizierung und molekularen Charakterisierung neuer Gene und Gennetzwerke der Knochen/Knorpelbildung durchgeführt werden. Hierbei konnte UcmA, ein neuer, sezernierter Faktor ein hochspezifischer Marker für distale Chondrozyten identifiziert werden, der vermutlich eine Rolle in der frühen Phase der Chondrozytendifferenzierung spielt 2. dem Nervensystem, bei dem kognitive Prozesse am Beispiel des Wolf-Hirschhorn-Syndroms aufgeklärt werden und in einem Kooperationsprojekt mit der Anästhesiologischen und der Chirurgischen Klinik in Erlangen im Rahmen der klinischen Forschergruppe 130 (KFO130) nach Suszeptibilitäts-Faktoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung gesucht wird 3. der Tumor-Entstehung und -Progression, bei dem ein neues Gen SPOC1 (PHF13) untersucht wird, dessen Expression mit der Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziiert ist und eine Rolle bei der Keimzellentwicklung nachgewiesen werden konnte.

Lehre

Das Institut ist an der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin, den Diplom- sowie neuerdings Bachelor- und Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie Biologie bzw. Molekulare- und Zellbiologie beteiligt. Im

Berichtszeitraum wurden 17 Abschlussarbeiten (Diplom) in Biologie und Molekularer Medizin am Institut angefertigt. Schließlich werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsarbeiten betreut.

Ausgewählte Publikationen

Pasutto F, Sticht H, Hammersen G, Gillissen-Kaesbach G, Fitzpatrick DR, Nürnberg G, Brasch F, Schirmer-Zimmermann H, Tolmie JL, Chitayat D, Houge G, Fernández-Martínez L, Keating S, Mortier G, Hennekam RC, von der Wense A, Slavotinek A, Meinecke P, Bitoun P, Becker C, Nürnberg P, Reis A, Rauch A (2007) Mutations in STRA6 cause a broad spectrum of malformations including anophthalmia, congenital heart defects, diaphragmatic hernia, alveolar capillary dysplasia, lung hypoplasia, and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 80: 550-60

Schmidt WM, Kraus C, Höger H, Hochmeister S, Oberndorfer F, Branka M, Bingemann S, Lassmann H, Müller M, Macedo-Souza LI, Vainzof M, Zatz M, Reis A, Bittner RE (2007) Mutation in the Scyl1 gene encoding amino-terminal kinase-like protein causes a recessive form of spinocerebellar neurodegeneration. *EMBO Rep*, 8: 691-7

Zweier C, Peippo MM, Hoyer J, Sousa S, Bottani A, Clayton-Smith J, Reardon W, Saraiva J, Cabral A, Gohring I, Devriendt K, de Ravel T, Bijlsma EK, Hennekam RC, Orrico A, Cohen M, Dreweke A, Reis A, Nürnberg P, Rauch A (2007) Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am J Hum Genet*, 80: 994-1001

Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Laszcz J, Rodijk-Olthuis D, van de Kerkhof PC, Traupe H, de Jongh G, den Heijer M, Reis A, Armour JA, Schalkwijk J (2008) Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*, 40: 23-5

Rauch A, Thiel CT, Schindler D, Wick U, Crow YJ, Ekici AB, van Essen AJ, Goecke TO, Al-Gazali L, Chrzanowska KH, Zweier C, Brunner HG, Becker K, Curry CJ, Dallapiccola B, Devriendt K, Dörfler A, Kinning E, Megarbane A, Meinecke P, Semple RK, Spranger S, Toutain A, Trembath RC, Voss E, Wilson L, Hennekam R, de Zegher F, Dörr HG, Reis A (2008) Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science*, 319: 816-9

Tagariello A, Luther J, Streiter M, Didt-Kozziel L, Wuelling M, Surmann-Schmitt C, Stock M, Adam N, Vortkamp A, Winterpacht A (2008) UcmA--A novel secreted factor represents a highly specific marker for distal chondrocytes. *Matrix Biol*, 27: 3-11

Internationale Zusammenarbeit

Prof. John Armour, Institute of Genetics, University of Nottingham, U. K.

Prof. Yves Barde, Biozentrum, University of Basel, Schweiz

Dr. Anne Barton, arc-Epidemiology Unit, University of Manchester, U. K.

Prof. Reginald Bittner, Center of Anatomy and Cell Biology, Neuromuscular Research Department, Medical University of Vienna, Österreich

Prof. Marco Tartaglia, Istituto Superiore di Sanità, Università La Sapienza, Rome, Italien

Kongresse und überregionale Fortbildungen

15.–17.06.2007: „Cardinal symptoms in differential diagnosis of syndromal disorders“. 16. Symposium of the Arbeitsgemeinschaft Klinische Genetik in der Pädiatrie, (Chairperson Prof. Anita Rauch), Kloster Banz, Arbeitsgemeinschaft Klinische Genetik in der Pädiatrie

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems DNA-Sequenzierautomat

Affymetrix Genomik-Chip-Plattform

Institut für Rechtsmedizin

Lehrstuhl für Rechtsmedizin

Adresse

Universitätsstraße 22
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522272
Fax: +49 9131 8522274
www.recht.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Peter Betz

Ansprechpartner

PD Dr. med. Thomas Lederer
Tel.: +49 9131 8522294
Fax: +49 9131 8522272
thomas.lederer@recht.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Evaluation von Laser und Quecksilber-Dampflampe zur Entdeckung von Körperflüssigkeiten im Spurenbereich auf unterschiedlichen Oberflächen
- Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit nach intravenöser Gabe von Propofol
- Praktische Untersuchungen zur Aufnahme von Betäubungsmitteln in Haaren bei beruflich exponierten Personen im Vergleich zu Drogenkonsumenten
- Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die forensische DNA-Analyse

Struktur der Einrichtung

Das Institut für Rechtsmedizin mit den Abteilungen Forensische Medizin, Forensische Molekularbiologie und Forensische Toxikologie gehört zu den klinisch-theoretischen Einrichtungen der Universität Erlangen-Nürnberg. Neben den Dienstaufgaben von Forschung und Lehre werden Gutachten für medizinische Einrichtungen, aber auch im Auftrag der Gerichte, Staatsanwaltschaften und Polizeibehörden im Nordbayerischen Raum erstattet. Darüber hinaus werden - allerdings in deutlich geringerem Umfang - Dienstleistungen für private Auftraggeber, Rechtsanwälte, Bewährungshelfer und Versicherungsgesellschaften erbracht. In erster Linie betreffen die gutachtlichen Stellungnahmen rechtsmedizinische Untersuchungen zu Verletzungsmustern bei Lebenden inklusive Tatrekonstruktion in Fällen von häuslicher Gewalt, bei Kindesmisshandlungen und Körperverletzungen jeglicher Art. Bei Verstorbenen beinhalten die Gutachten zudem Feststellungen zur Todesursache sowie zu den

spezifischen Todesumständen (Unfall? Suizid? Tötungsdelikt durch fremde Hand?). Molekulargenetische Analysen werden zur Identitätsfeststellung einer Person, zur individuellen Zuordnung biologischer Spuren sowie zur Abstammungsbegutachtung durchgeführt, während toxikologische Untersuchungen zur Klärung von Vergiftungsfällen beitragen und der Beurteilung der individuellen Leistungsfähigkeit einer Person zu einem konkreten Vorfalleszeitpunkt (Fahrtüchtigkeit? Schuldfähigkeit?) dienen. Alkoholbestimmungen werden in Körperflüssigkeiten sowohl von Leichen als auch von Lebenden durchgeführt. Untersuchungsergebnisse werden zum Teil zur Diagnostik und Therapiekontrolle bei Patienten des Universitätsklinikums bzw. umliegender Krankenhäuser unterschiedlicher Versorgungsstufen oder aber von Arztpraxen angefordert.

Forschung

Evaluation von Laser und Quecksilber-Dampflampe zur Entdeckung von Körperflüssigkeiten im Spurenbereich auf unterschiedlichen Oberflächen

Projektleiter: S. Seidl

Zwei verschiedene Detektionstechniken für Körperflüssigkeiten, der Spectra-Physics Forensic Laser und die Quecksilber-Dampflampe Lumatec Superlite 400, wurden an verschiedenen biologischen Spuren auf unterschiedlichen Oberflächen verglichen. Serienverdünnungen (unverdünnt, 1/10, 1/100 und 1/1000) von Sperma, Speichel, Urin und Blut wurden auf Keramikfliesen, Glas, PVC, Resopal, Holz, Metall, Stein, Teppichgewebe und Baumwollgewebe aufgebracht. Abgesehen von dem Umstand, dass Blutspuren mit dem verwendeten Lasersystem generell nicht detektierbar sind, zeigten beide Lichtquellen vergleichbare Detektionsresultate. Als klarer Vorteil der Quecksilber-Dampflampe erwiesen sich deren geringere Größe, Gewicht und Beschaffungskosten sowie insbesondere der Akkubetrieb, der Spurenuntersuchungen auch im Freien und an entlegenen Tatorten ohne die Verwendung eines Generators gestattet.

Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit nach intravenöser Gabe von Propofol

Projektleiter: S. Seidl

Schwere und Dauer kognitiver Leistungseinbußen nach intravenöser Gabe des Kurznarkotikums Propofol wurden mit dem Syndrom-Kurz-

test (SKT), einem einfachen Reaktionstest und originalen Fahrerlaubnis-Prüfungsbögen überprüft. 23 Personen wurden vor, unmittelbar nach sowie 1 und 2 Stunden nach der Verabreichung von Propofol den Testverfahren unterzogen. 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. Das Führen eines Kraftfahrzeuges sollte frühestens nach Ablauf von 6 Stunden gestattet werden.

Praktische Untersuchungen zur Aufnahme von Betäubungsmitteln in Haaren bei beruflich exponierten Personen im Vergleich zu Drogenkonsumenten

Projektleiter: G. Eckardt

Die Interpretation von Haaranalysenergebnissen in der forensisch-toxikologischen Analytik ist z.B. für die retrospektive Schuldfähigkeitsbegutachtung, Abstinenznachweise aber auch für den Beleg eines Umganges mit Betäubungsmitteln relevant. Diesbezüglich wird insbesondere die Abgrenzung eines Konsums von einer äußeren Kontamination kontrovers diskutiert. Insgesamt wurden 24 Haarproben von Personen untersucht, die beruflich Kontakt mit Betäubungsmitteln hatten und damit eine Kontamination der Haare anzunehmen ist. Andererseits wurden Haarproben von Drogenkonsumenten aus der Routineanalytik herangezogen. Alle Haarproben wurden einem Dekontaminationsverfahren unterzogen. Sowohl Proben der Dekontaminationslösungen als auch der zerkleinerten Haarproben wurden mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie auf gängige Betäubungsmittel (Cannabinoiden, Amphetaminderivate, Benzoyllecgonin, Morphinderivate) untersucht. Über den Quotienten aus der Menge des Analyten in der Haarprobe zur Menge in der Acetonlösung wurden die Konsumentenhaarproben mit denen der beruflich exponierten Personen verglichen. Eine äußere Kontamination mit Drogen durch berufliche Exposition führt in der Regel zu niedrigen Konzentrationen in Haaren. Mit den bisher angewandten Routinemethoden lässt sich aber keine eindeutige Differenzierung zwischen

schen Konsum und Kontamination treffen, auch wenn eine tendenzielle, qualitative Einschätzung vorgenommen werden kann.

Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die forensische DNA-Analyse

Projektleiter: T. Lederer

Seit dem Beginn der Entwicklung molekulargenetischer Methoden für die gerichtliche Spuren- und Abstammungskunde im Jahre 1985 hat vor allem die PCR-basierte Typisierung von sog. STR-Polymorphismen in den vergangenen Jahren weltweit Verbreitung gefunden. Nicht zuletzt aufgrund einer Vielzahl von polizeilichen Ermittlungserfolgen, die weitgehend auf die Etablierung nationaler und internationaler DNA-Datenbanken zurückgeführt werden können, muss die DNA-Analyse im Zusammenhang mit gerichtlicher Spurenarbeit als unverzichtbar angesehen werden. Im Jahre 1998 wurde durch das Bundeskriminalamt eine nationale Datei für genetische Profile eingerichtet (Deutsche DNA-Analyse-Datei, DAD).

Im Rahmen unserer Arbeiten wurden bereits mehrere PCR-Multiplex-Systeme etabliert, die eine simultane Analyse von bis zu zwölf autosomalen STR-Markern erlauben. Es konnte gezeigt werden, dass mit diesen Systemen robuste und zuverlässige Typisierungswerkzeuge entwickelt werden konnten, die für unterschiedlichstes Spurenmaterial geeignet und auch im Zusammenhang mit Abstammungsfragestellungen einsetzbar sind.

Es wurde bereits erwähnt, dass nationale und internationale Datenbanken für DNA-Identifizierungsmuster von Tatortspuren und Tätern sowie eine länderübergreifende Nutzung dieser Daten ein wichtiges Werkzeug polizeilicher Ermittlungen darstellen. Eine europaweite Vereinheitlichung und Erweiterung der in diesen Datenbanken enthaltenen Marker sowie die Etablierung entsprechender Typisierungssysteme ist in diesem Zusammenhang Gegenstand aktueller Diskussionen und Entwicklungen. Im Rahmen unserer Arbeiten sollen die bereits etablierten Multiplex-Systeme daher um weitere fünf STR-Systeme („European recommended loci“) ergänzt werden. Darüber hinaus steht die Erhebung populationsgenetischer Daten der hinzugekommenen Marker im Mittelpunkt. Neben den autosomalen DNA-Systemen spielen zunehmend auch gonosomal lokalisierte Polymorphismen eine wichtige Rolle in der forensischen Diagnostik. Hierbei sind insbesondere Y-chromosomal lokalisierte DYS-Systeme



Selektive Gewinnung von Spermatozoen durch sogenanntes „Laser-Catapulting“

zu nennen, die gleichermaßen in der Spuren- und Verwandtschaftsanalyse eingesetzt werden. Basis für die weitere Verbreitung dieser Analysesysteme wird die Etablierung weltweiter Datenbanken für Haplotypfrequenzen sowie die Etablierung von PCR-Multiplex-Systemen sein. Auch für diese DYS-Systeme wurden deshalb im Rahmen unserer Arbeiten Analyse-Systeme entwickelt.

Lehre

Für die Universität erbringt das Institut den nach der ÄAppO vorgegebenen Unterricht für Studentinnen und Studenten der Humanmedizin im klinischen Studienabschnitt mit Hauptvorlesung, Unterricht in kleinen Gruppen („Blockpraktikum“) und Spezialveranstaltungen, darüber hinaus Lehrexporte an die juristische und naturwissenschaftliche Fakultät, aber auch an die Medizinische Fakultät der Universität Regensburg. Klassische „Forschungsverbünde“ mit anderen Einrichtungen der Universität bestehen insbesondere wegen des spezifischen Charakters des Fachs „Rechtsmedizin“ nicht, kleinere Kooperationen mit klinischen wie auch theoretischen Disziplinen der Medizin hingegen schon.

Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation im Sektionsaal bzw. bei Gerichtsterminen sowie für verschiedene Praktika im Bereich der forensischen Analytik.

Ausgewählte Publikationen

Hausmann R, Seidl S, Betz P (2007) Hypoxic changes in Purkinje cells of the human cerebellum. *Int J Legal Med*, 121: 175-83

Lederer T, Braunschweiger G (2007) Commentary on: Coble MD, Butler JM. Characterization of new miniSTR loci to aid analysis of degraded DNA. *J Forensic Sci* 2005;50:43-53. *J Forensic Sci*, 52: 493; author reply 494

Peters AS, Schwarze B, Tomandl B, Probst-Cousin S, Lang CJ, Hilz MJ (2007) Bilateral striatal hyperintensities on diffusion weighted MRI in acute methanol poisoning. *Eur J Neurol*, 14: e1-2

Seidl S, Hausmann R, Neisser J, Janisch HD, Betz P (2007) Severity and duration of mental deficiency symptoms after intravenous administration of propofol. *Int J Legal Med*, 121: 281-5

Lederer T, Braunschweiger G, Dunkelmann B, Betz P (2008) Characterization of two unusual allele variants at the STR locus ACTBP2 (SE33). *Forensic Sci Med Pathol*, 4: 164-6

Seidl S, Hausmann R, Betz P (2008) Comparison of laser and mercury-arc lamp for the detection of body fluids on different substrates. *Int J Legal Med*, 122: 241-4

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems DNA-Sequenzierautomat

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin

Adresse

Schillerstraße 25/29
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522312
Fax: +49 9131 8522317
www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Hans Drexler

Ansprechpartner

PD Dr. rer. nat. Thomas Goen
Tel.: +49 9131 8526121
Fax: +49 9131 8522317
Thomas.Goen@ipasum.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung
- Dermatoxikologie
- Arbeitsplatzbezogene Gesundheitsforschung
- Bevölkerungsbezogene Gesundheitsforschung
- Qualitätssicherung der molekularen Expositionserfassung
- Qualitätssicherung in der Gesundheitsförderung

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin ist eine Einrichtung der Klinisch-Theoretischen Institute.

Am Lehrstuhl arbeiten 37 Mitarbeiter (davon 12 über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch 11 promovierte Wissenschaftler/innen, 6 Doktoranden/innen und 12 technische Assistenten/innen durchgeführt. In verschiedenen Arbeitsgruppen werden molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung sowie Verfahren der Quantifizierung der Hautpenetration von Gefahrstoffen und der Standardisierung der Diagnostik vorklinischer Hautbefunde entwickelt. Darüber hinaus werden am Institut Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung von Beschäftigten an ihren Arbeitsplätzen und der Allgemeinbevölkerung im Rahmen von Bevölkerungsstudien durchgeführt.

Das Institut beherbergt die Betriebsärztliche Dienststelle der Friedrich-Alexander-Universität, in der die Vorsorgeuntersuchungen sämtlicher Beschäftigter und Studierenden der Universität durchgeführt werden und von der die Leitung der Universität und des Universitätsklinikums in allen Belangen des betrieblichen Ge-

sundheitsschutzes beraten sowie Maßnahmen der Gesundheitsförderung angeboten werden. Aus dem Institut werden die Arbeitsgruppen „Grenzwerte in biologischem Material“, „Analysen in biologischem Material“ und „Hautresorption“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft geleitet. Darüber hinaus beherbergt das Institut auch die wissenschaftlichen Sekretariate dieser Arbeitsgruppen.

Daneben befindet sich am Institut die Organisations- und Zertifizierungsstelle für das deutsche Qualitätssicherungsprogramm für Analysen in biologischem Material (G-EQUAS). Dieses wird seit 1982 im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin durchgeführt. Die Laboratorien des Instituts dienen als Referenzstelle für das G-EQUAS-Programm sowie anderer internationaler Qualitätssicherungsprogramme.

Forschung

Molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung

In diesem Forschungsbereich werden in mehreren Forschungsprojekten, die vornehmlich durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert werden, Verfahren zur quantitativen Erfassung von molekularen Markern der individuellen Gefahrstoffbelastung (Belastungsmonitoring), der Disposition bezüglich des Gefahrstoffmetabolismus und -wirkung (Suszeptibilitätsmonitoring) und den Wirkungen von Gefahrstoffen auf den Organismus (Biologisches Effektmonitoring) entwickelt und validiert. Ein besonderer Schwerpunkt stellt dabei das biochemische Effektmonitoring dar, bei dem im wesentlichen die Reaktionsprodukte mutagener Substanzen, die kovalent als Addukte an Makromoleküle wie Proteine und DNA gebunden werden, quantifiziert werden. Die Wertigkeit der einzelnen Biomarker wird in Studien untersucht, in denen Erkenntnisse über die Spezifität, Sensitivität und das toxikokinetische Verhalten der verschiedenen Parameter gewonnen werden.

Eine wichtige Voraussetzung für ein sensitives und spezifisches Biomonitoring stellt der Einsatz besonders empfindlicher und Molekularstruktur-differenzierender Analysetechniken dar. Das Institut verfügt deshalb über eine sehr gute und regelmäßig erneuerte instrumentelle Ausstattung. Dazu gehören gaschromatogra-

phische und hochleistungsflüssigkeitschromatographische Systeme, die insbesondere mit der eindimensionalen und mehrdimensionalen Massenspektrometrie (GC-MS/MS und LC-MS/MS) gekoppelt sind sowie der Einsatz einer modernen Elementanalytik (GF-AAS und ICP/MS).

Dermatoxikologie

Am Institut werden in verschiedenen Forschungsprojekten Verfahren zur Bestimmung der dermalen Penetrationsfähigkeit von Chemikalien sowie zur standardisierten Erfassung vorklinischer Hautschäden entwickelt und validiert.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Projekte, die auf die Hautresorption fokussieren, werden mit verschiedenen *in vitro* Modellen (statische Diffusionskammer, Mikrodialyse an frisch exzidierte menschlicher Haut) und mit *in vivo* Modellen (Mikrodialyse an Probanden) die Einfluss-



In vivo Untersuchungen der dermalen Penetration von Gefahrstoffen mittels Mikrodialyse

faktoren auf die Hautresorption untersucht. Diese Projekte werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie von der Europäischen Union umfangreich gefördert. Darüber hinaus beschäftigt sich eine vom Institut geleitete Arbeitsgruppe mit der Bewertung der Hautresorption für die Festlegung arbeitsmedizinischer Grenzwerte im Rahmen der Tätigkeit für die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG. Diese ad-hoc-Gruppe hat eine Systematik zur Markierung hautresorbierbarer Arbeitsstoffe entwickelt, die international viel beachtet wird. Die Arbeitsgruppe unter der Leitung von Dipl.-Ing. K. H. Schaller nimmt die entsprechenden Kennzeichnungen hautresorbierbarer Stoffe in Deutschland vor.

Darüber hinaus werden in diesem Forschungsgebiet Verfahren zur Früherkennung von vor-klinischen Hautschädigungen und -irritationen, wie z.B. der Erlanger Haut-Score, entwickelt und validiert.

Arbeitsplatzbezogene Gesundheitsforschung

Im Rahmen von Feldstudien an Arbeitsplätzen wird versucht, 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 toxische, mutagene und sensibilisierende Arbeitsstoffe an deutschen, aber auch an internationalen Arbeitsplätzen. In vielen Felduntersuchungen wird durch eine differenzierte Betrachtung der Daten des Umgebungsmonitorings (Luftbelastungen und dermale Belastung) und des Biomonitorings unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzbedingungen der hautresorbierte Anteil qualifiziert erfasst. Diese Studien werden häufig von den gesetzlichen Unfallversicherungsträgern oder dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales gefördert.

Bevölkerungsbezogene Gesundheitsforschung

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 dem Institut insbesondere die Aufgabe zu, schnell und adäquat zu reagieren, wenn in der Öffentlichkeit bei gegebenen Anlass hohe Belastungen, wie z. B. durch PCB in Schulen, Weichmacher in Medizinprodukten und Kinderspielwaren, Aromatische Amine in Bekleidungsstoffen, und daraus abgeleitete Kausalzusammenhänge postuliert werden. Diese Studien werden in der Regel durch kommunale Behörden, dem Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit sowie dem Umweltbundesamt gefördert.

Qualitätssicherung der molekularen Expositionserfassung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. organisiert das Institut das derzeit weltweit umfassendste externe Qualitätssicherungsprogramm für die Bestimmung arbeits- und umweltmedizinischer Biomarker. Im Berichtszeitraum wurde der 42. Ringversuch dieses Programms abgeschlossen. Derzeit umfasst das Ringversuchsprogramm 122 Analysenparameter; 150 bis 200 Laboratorien aus der gesamten Welt (2/3 international) nehmen jeweils an dem halbjährlich angebotenen Qualitätssicherungsprogramm teil.

Qualitätssicherung in der Gesundheitsförderung

In diesem Forschungsbereich werden vom Institut Konzepte zur Überprüfung der Wirksamkeit und Nachhaltigkeit betrieblicher Gesundheitsförderungsmaßnahmen entwickelt und in der Praxis angewendet. 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 verschiedene Vereine und Verbände. Teilnehmende Unternehmen sind sowohl Betriebsteile von Großunternehmen als auch klein- und mittelständische Betriebe der Region. Das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin und das Interdisziplinäre Institut für Wissenschaftstheorie und Wissenschaftsgeschichte der Universität Erlangen-Nürnberg führen eine wissenschaftliche Evaluierung dieses Netzwerkes durch. 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 Netzwerkes mitgeteilt und dienen dabei kontinuierlich der Qualitätskontrolle und der Optimierung der Initiative.

Lehre

Herr Prof. Drexler ist Studiendekan für Absolventen im klinischen Abschnitt seit 2006. Die Lehre in Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (Vorlesung, Praktikum und E-Learning) erfolgt gemäß der Approbationsordnung. Es besteht eine Koordination der Querschnitte Q3 und Q10.

Ausgewählte Publikationen

Brodig HC, Schettgen T, Göen T, Angerer J, Drexler H (2007) Development and verification of a toxicokinetic model of polychlorinated biphenyl elimination in persons working in a contaminated building. *Chemosphere*, 68: 1427-34

Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2007) Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med*, 64: 366-72

Hartmann EC, Boettcher MI, Schettgen T, Fromme H, Drexler H, Angerer J (2008) Hemoglobin adducts and mercapturic acid excretion of acrylamide and glycidamide in one study population. *J Agric Food Chem*, 56: 6061-8

Kütting B, Uter W, Drexler H (2008) The association between self-reported acrylamide intake and hemoglobin adducts as biomarkers of exposure. *Cancer Causes Control*, 19: 273-81

Schmid K, Merkl K, Hiddemann-Koca K, Drexler H (2008) Obligatory occupational health check increases vaccination rates among medical students. *J Hosp Infect*, 70: 71-5

Wellner T, Lüersen L, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Korinth G (2008) Percutaneous absorption of aromatic amines - A contribution for human health risk assessment. *Food Chem Toxicol*, 46: 1960-8

Internationale Zusammenarbeit

Nadine Fréry, Institut de Veille Sanitaire, Franz. Gesundheitsbehörde, 94415 St. Maurice, Frankreich

ACGIH - American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, USA

Patrick J. Parsons, DOH, Department of Health, Albany, New York, USA

Biomonitoring Team, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finnland

Alain LeBlanc, Institut national de santé publique du Québec, Centre de toxicologie, INSPQ, Québec, Canada

Dr. S. Kezic, Coronel Institute of Occupational Health, Universität Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, Niederlande

Larry Needham, CDC, Atlanta, USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Varian GC-MS/MS-System 2100

Sciex API 2000 LC-MS/MS-System

Institut für Medizinische Physik

Lehrstuhl für Medizinische Physik

Adresse

Henkestraße 91
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522310
Fax: +49 9131 8522824
www.imp.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. habil. Dr. med. h. c. Willi A. Kalender

Ansprechpartner

Prof. Dr. habil. Dr. med. h. c. Willi A. Kalender
Tel.: +49 9131 8522310
Fax: +49 9131 8522824
willi.kalender@imp.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkt

Weiterentwicklung und Einsatz bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik und der bildgestützten Therapie

Struktur der Einrichtung

Zum Institut für Medizinische Physik gehören neben dem Lehrstuhl für Medizinische Physik, die Professur für Medizinische Bildgebung (besetzt mit Prof. Dr. M. Kachelrieß, seit 07/2005) und die Stiftungsprofessur Medizinische Optik (besetzt mit Prof. Dr. A. Langenbacher, bis 09/2009). Am Institut arbeiten insgesamt 62 Mitarbeiter (davon 43 über Drittmittel finanziert). Die Forschungstätigkeiten der wissenschaftlichen Mitarbeiter, davon 35 Doktoranden/innen, umfassen ein breites Themenspektrum im Bereich der medizinischen Physik. Die Arbeiten widmen sich einer Reihe von unterschiedlichen Themen zu folgenden Forschungsschwerpunkten: Medizinische Bildgebung, Medizinische Bildverarbeitung, Computerunterstützte Chirurgie, Medizinische Optik, Strahlentherapie, Dosimetrie und Strahlenschutz, Osteoporoseforschung.

Eine wichtige finanzielle Basis für die Forschung ist das Einwerben von Drittmitteln: Öffentliche Fördermittel der Europäischen Gemeinschaft, des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Bayerischen Forschungsförderung (BFS) sowie Kooperationen mit industriellen Partnern erreichen einen Umfang von mehr als einer Million Euro pro Jahr.



Das C-Bogen-System gewährt fast unbegrenzte Bewegungsfreiheit. (Foto: Kurt Fuchs, IMP, Erlangen)

Forschung

Weiterentwicklung und Einsatz bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik und der bildgestützten Therapie

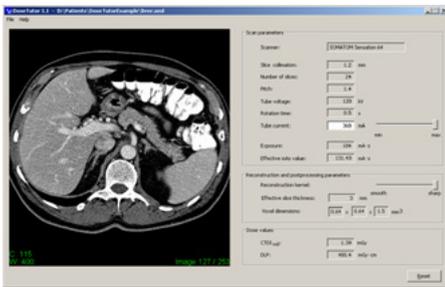
Im Mittelpunkt der zur Zeit am Institut durchgeführten 30 Forschungsvorhaben stehen die Weiterentwicklung und der Einsatz bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik und der bildgestützten Therapie. Insbesondere die Arbeiten auf dem Gebiet der Computertomographie (CT) haben hohe Anerkennung gefunden, das Institut hat hier eine internationale Spitzenstellung erreicht. Im Folgenden werden vier ausgewählte Forschungsprojekte vorgestellt:

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert vom 01.07.2005 bis 01.07.2010 ein Großprojekt zur minimal-invasiven orthopädischen Chirurgie (OrthoMIT). Die Orthopädische Chirurgie betrifft pro Jahr mehr als 1.000.000 Patienten in Europa. Das Hauptziel des Projektes ist die Entwicklung einer integrierten Plattform für die schonende operative Therapie von Knochen- und Gelenkerkrankungen in Orthopädie und Traumatologie. Das Institut für Medizinische Physik (Antragsteller: W.A. Kalender) ist am OrthoMIT-Gesamtvorhaben mit einem Teilprojekt zum Einsatz der 3D-CT-Bildgebung bei minimal-invasiven, bildgestützten Interventionen beteiligt. Ziel des Projektes ist es, ein hohes Bildqualitätsniveau mit deutlich verbesserter Ortsauflösung bei einer akzeptablen Strahlendosis im Operationssaal bereitzustellen. Den Schwerpunkt der Anwendungen stellen die Implantation von Kunstgelenken und Eingriffen an der Wirbelsäule dar. Im Januar 2008 wurde von Siemens Healthcare

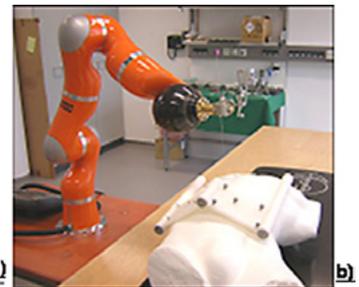
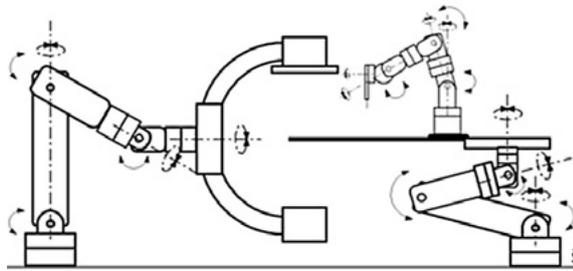
die neue Anlage Artis zeego mit einem weltweit einmaligen Roboterarm erworben, die alle Röntgenuntersuchungen von der Durchleuchtung bis hin zu CT-ähnlichen Aufnahmen mit nur einem Gerät erlaubt. Die Robotertechnik ermöglicht dem Arzt, den so genannten C-Bogen beinahe beliebig um den Patienten herum zu manövrieren oder sogar rotieren zu lassen. Innovative Systeme wie das Artis zeego eröffnen neue Möglichkeiten in der funktionellen Bildgebung mit FD-CT-Systemen durch erhöhte Rotationsgeschwindigkeit und Datenakquisitionsraten. Der Einsatz des neuen Systems soll Arbeiten sowohl zu prinzipiellen Verbesserungen der Bildgebung als auch zu Neu- und Weiterentwicklungen in den Bereichen interventionelle Radiologie und intraoperative Bildgebung ermöglichen. Die Anschaffung des vollwertigen Gerätes wurde im Rahmen des orthoMIT-Vorhabenprojektes mit knapp 1,5 Millionen Euro gefördert.

Die Europäische Union förderte vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2007 innerhalb ihres 6. Rahmenprogramms ein Projekt zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Computertomographie (CT).

Die technologischen Fortschritte der letzten Jahre haben die Leistungsfähigkeit der Computertomographie enorm gesteigert und sie in ihrer Rolle als ein wichtiges Werkzeug der nichtinvasiven Diagnostik gestärkt. Dreidimensionale Aufnahmen von allen Körperregionen oder Organen lassen sich mit den modernen CT-Scannern in wenigen Sekunden und außergewöhnlicher Qualität erstellen. Statt der Leistungsfähigkeit steht jedoch häufig die Diskussion über eine vermeintlich hohe Patientendosis bei CT-Untersuchungen im Mittelpunkt. Ziel des Gesamtprojektes, an dem 10 europäische Partnerinstitute beteiligt sind, ist es, Empfehlungen zum Einsatz der CT bereitzustellen, um einen optimierten Untersuchungsablauf, insbesondere eine Reduzierung der Dosis, zu ermöglichen. Am Institut konzentrieren sich die Arbeiten darauf, neue Verfahren zur Optimierung und Dosiseffizienz der CT zu entwickeln und gemeinsam mit der Industrie für den klinischen Einsatz zu validieren und bereitzustellen. Die Einführung einer Dosisautomatik für die CT ermöglicht es, für jede Fragestellung die minimale Dosis automatisch zu ermitteln. Vor allem bei Untersuchungen von Kindern, bei denen wir von einer höheren Strahlenempfindlichkeit als bei Erwachsenen ausgehen, müssen die Untersuchungsparameter sorgfältig an die jeweilige Körpergröße angepasst werden. Das



Screenshot vom DoseTutor (VAMP GmbH, Erlangen). Ein Software Programm simuliert CT Scans mit einer niedrigeren Dosis oder einem anderem Rekonstruktionskernel. Wird einer der Parameter verändert, zeigt das Programm interaktiv den Effekt auf die Dosis und die Bildqualität.



a) Konzept zum Einsatz von Robotern für Bildgebung und Intervention [Kalender, Kyriakou 2007]
 b) Einsatz des KUKA Leichtbauroboters im Versuch bei navigierten Interventionen am IMP

entwickelte Software Programm DoseTutor ermöglicht es dem Anwender, die Beziehungen zwischen Scan Parametern, Bildqualität und Patientendosis zu demonstrieren, ohne mehrere CT Scans mit einem Patienten mit verschiedenen Scanparametern durchführen zu müssen. Die Europäische Union fördert innerhalb ihres 7. Rahmenprogramms vom 01.01.2008 bis zum 30.06.2010 mit 2,05 Mio. € die Entwicklung eines Spezialgeräts für die CT-Untersuchung der weiblichen Brust (Antragsteller und Sprecher: W. A. Kalender) Drei führende europäische Institute aus dem Bereich der medizinischen Bildgebung an den Universitäten Erlangen-Nürnberg, Leuven und Rotterdam und ein industrieller Partner, die VAMP GmbH aus Erlangen, arbeiten gemeinsam an der Entwicklung eines CT-Spezialgeräts zur zur Brust-Untersuchung per Computertomographie mit Blick auf die Machbarkeit und Optimierung und im Vergleich zu konkurrierenden bildgebenden Verfahren.

Die Früherkennung und die Verbesserung der Diagnose von Brustkrebs sind angesichts der Häufigkeit der Erkrankung von allerhöchster Bedeutung. Die Mammographie stellt heute das allgemein akzeptierte und empfohlene Screening-Verfahren dar, auch wenn die Schwächen dieses Verfahrens bekannt sind. Sie ist ein so genanntes Projektionsverfahren, bei dem im Bild Strukturen und Details entlang des Strahls überlagert zur Darstellung kommen und damit nur schwer differenzierbar sind. Deswegen werden Befunde häufig übersehen – man spricht von zu geringer Sensitivität –, bzw. es werden manchmal Erkrankungen vermutet, wenn keine vorliegen – in diesem Falle

spricht man von zu geringer Spezifität. Aus diesem Grund sind die signifikanten Vorteile der 3D Bildgebung für die Untersuchung der weiblichen Brust allgemein anerkannt. In acht verschiedenen Arbeitsprogrammen soll das Potential eines dedizierten CT-Scanners für die weibliche Brust untersucht und seine Leistungsmerkmale charakterisiert werden. Neben der Spezifikation des dedizierten Brust-CT-Scanners sollen auch Aussagen über die Rolle der verschiedenen konkurrierenden Verfahren getroffen werden. Das Ziel bleibt, Brusttumore in einem möglichst frühen Stadium nachweisbar zu machen, und unter diesem Gesichtspunkt die verschiedenen alternativen Bildgebungsverfahren auf ihr Potenzial zu untersuchen und abzuwägen.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert seit 10/2006 mit der DFG Forschergruppe 661 das Thema „Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung“ (Sprecher: W.A. Kalender)

Weitere Informationen und eine ausführliche Darstellung der Forschergruppe FOR 661 sind unter dem Abschnitt Sonderforschungsbereiche und Forschergruppen gesondert im Forschungsbericht zu finden.

Lehre

Das Institut ist beteiligt an der Ausbildung der Medizinstudenten im Bereich der medizinischen Bildgebung mit Vorlesungen und Praktika. Die Vorlesung Grundlagen der Medizinischen Physik mit Praktikum richtet sich an Studierende der Naturwissenschaften. Neben

diesen grundlegenden Lehrveranstaltungen bietet das Institut regelmäßig Vorlesungen und Übungen zu speziellen Themen in Medizinischer Physik, Medizinischer Optik, Medizinischer Bildgebung und Bildverarbeitung und zu Themen der Osteoporoseforschung an. Wesentlicher Bestandteil der Ausbildung am Institut ist die Betreuung von Diplomarbeiten unterschiedlicher Fachrichtungen sowie Promotionsstudien zum Grad des Dr. rer. biol. hum.

Ausgewählte Publikationen

Kalender WA, Kyriakou Y (2007) Flat-detector computed tomography (FD-CT). *Eur Radiol*, 17: 2767-79

Deak P, van Straten M, Shrimpton PC, Zankl M, Kalender WA (2008) Validation of a Monte Carlo tool for patient-specific dose simulations in multi-slice computed tomography. *Eur Radiol*, 18: 759-72

Ertel D, Kroeber E, Kyriakou Y, Langner O, Kalender WA (2008) Modulation transfer function-based assessment of temporal resolution: validation for single- and dual-source CT. *Radiology*, 248: 1013-7

Kalender WA, Buchenau S, Deak P, Kellermeier M, Langner O, van Straten M, Vollmar S, Wilharm S (2008) Technical approaches to the optimisation of CT. *Phys Med*, 24: 71-9

Lapp RM, Kyriakou Y, Kachelrieß M, Wilharm S, Kalender WA (2008) Interactively variable isotropic resolution in computed tomography. *Phys Med Biol*, 53: 2693-713

Vollmar SV, Kalender WA (2008) Reduction of dose to the female breast in thoracic CT: a comparison of standard-protocol, bismuth-shielded, partial and tube-current-modulated CT examinations. *Eur Radiol*, 18: 1674-82

Internationale Zusammenarbeit

Prof. CA Mistretta, Dept. of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, WI, USA

Prof. S Napel, G Rubin, Dep. of Radiology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

Prof. J.M. Boone, Dep. of Radiology, UC Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA

Dep. of Ophthalmology, Semmelweis University, Budapest, Ungarn

Prof. Dr. Hilde Bosmans, Radiologie, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien

Prof. Gabriel P. Krestin, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande

Dr. J. Geleijns, Medical Center, Leiden University, Niederlande

Dr. P. Shrimpton, Radiation Protection, Health Protection Agency, Chilton, Großbritannien

Prof. Dr. J. Damilakis, University Of Crete, Iraklion, Griechenland

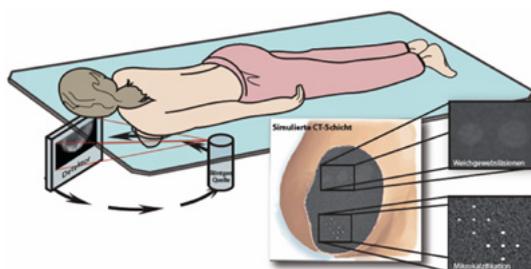
Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens SOMATOM Definition Dual Source CT

Siemens MR-Scanner Magnetom Vision

VAMP GmbH In vivo Mikro-CT-Scanner

Siemens C-Bogen-CT-Scanner Axiom Artis zeego



Ein dezidiertes CT Scanner für die weibliche Brust nimmt eine Vielzahl von Röntgenprojektionen mit sehr niedriger Dosis entlang einer kreisförmigen Bewegungsbahn aus allen Richtungen auf. Aus diesen Projektionen werden hoch aufgelöste CT-Schichten rekonstruiert. Berechnungen haben gezeigt, dass neben der Anzeige von Mikrokalzifikationen auch Weichgewebläsionen klar darstellbar sind. Abb.: Inst. f. Med. Physik

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebforschung)

Adresse

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529100
Fax: +49 9131 8526341
www.em1.molmed.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. rer. nat. Klaus von der Mark

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Klaus von der Mark
Tel.: +49 9131 8529104
Fax: +49 9131 8526341
kvdmark@molmed.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Struktur, Funktion und Genregulation von extrazellulären Knorpelmatrixproteinen
- Molekulare Mechanismen der enchondralen Ossifizierung und Skelettentwicklung
- Zell-Matrix-Interaktionen auf biomimetischen Titandioxid Nanoröhren

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I ist im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin angesiedelt und gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II für die Verwaltung und Organisation des Zentrums verantwortlich. Am Lehrstuhl waren in den Jahren 2007-2008 im Durchschnitt 15 Mitarbeiter an Forschung und Lehre beteiligt, davon 7 über Drittmittel finanziert. In vier Arbeitsgruppen waren insgesamt 5 promovierte Wissenschaftler, 4 technische Assistentinnen, 3 Doktoranden und 3 Diplomanden tätig. Der Lehrstuhl ist seit Oktober 2008 zur Neubesetzung ausgeschrieben.

Forschung

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 werden die transienten Knorpelmodelle der Röhrenknochen, Rippen und Wirbel in einem komplexen Prozess, genannt "Enchondrale Ossifizie-

rung", durch Knochen 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 des Lehrstuhls.

Struktur, Funktion und Genregulation von extrazellulären Knorpelmatrixproteinen

Projektleiter: M. Stock, C. Surmann-Schmitt
Durch subtraktive Hybridisierung von mRNA aus Chondrocyten unterschiedlicher Differenzierungsgrade wurden neue Gene identifiziert, die bei der Regulation der Chondrocytendifferenzierung oder bei 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. Ein weiteres Gen, Wif-1, ein Inhibitor des canonischen Wnt-Signalweges, tritt spezifisch in der Oberflächzone des Gelenkknorpels auf (Abb.1) und reguliert wahrscheinlich Prozesse der frühen Gelenkbildung und der Knorpelentwicklung. Wif-1 ist in der Lage, die Wnt3a induzierte Inhibition der Chondrogenese von Mesenchymzellen zu neutralisieren. Die Funktion dieses Inhibitors in der Stabilisierung des Gelenkknorpels ist das Thema eines gemeinsamen IZKF Projektes mit Prof. G. Schett, Med.Klinik 3. Ein bisher noch unbekanntes extrazelluläres Protein (UCMA) wird vor allem von jungen, unreifen Chondrocyten synthetisiert und reguliert aufgrund seiner Affinität zu Kollagenen und seines Gehaltes an Tyrosinsulfat und γ -Carboxylglutaminsäure wahrscheinlich die Knorpelmatrixbildung und Mineralisierung. In Zusammenarbeit mit Prof. U. Schlötzer-Schrehardt, Augenklinik, konnte es elektronenmikroskopisch in der Knorpelmatrix an Kollagenfibrillen assoziiert nachgewiesen werden. Zur

Aufklärung der Funktion dieses Proteins wurde im Rahmen eines DFG Projekts eine UCMA-knockout Maus generiert, die gegenwärtig auf Veränderung der Knorpelmatrix und -entwicklung untersucht wird.

Molekulare Mechanismen der enchondralen Ossifizierung und Skelettentwicklung

Der zeitlich und räumlich genau geregelte Prozess des Knorpelabbaus und der Knochenbildung (enchondrale Ossifizierung) in der fötalen Wachstumsfuge wird in einer synergistischen Interaktion von zahlreicher Wachstumsfaktoren, ihren Rezeptoren und den induzierten Transkriptionsfaktoren gesteuert. Die spezifische Rolle einzelner Wachstumsfaktoren in der Knorpel-Knochenumbauzone kann am genauesten in transgenen und knockout Mausmodellen untersucht werden. In der Arbeitsgruppe von Prof. von der Mark wurden verschiedene transgene Mausmodelle generiert, in denen Matrixproteine, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren knorpelspezifisch unter einem Typ II Kollagen Promoter exprimiert wurden. Die Entwicklung eines Kollagen X-spezifischen Targetvektors für die Rekombination in BACs (Bacterial Artificial Chromosomes) ermöglichte die spezifische Expression verschiedener Gene wie dem LacZ Reportergen, der Cre-Rekombinase, oder dem Transkriptionsfaktor Sox9 in hypertrophen Chondrocyten der Wachstumszone in transgenen Mäusen. Die Überexpression von Sox9 in der hypertrophen Zone blockierte die Knorpelresorption, das Einsprossen von Kapillaren in den hypertrophen Knorpel und die Bildung von Knochenmark (Abb.2). Dadurch konnte erstmals die Bedeutung von Sox9 als anti-angiogenem Faktor im hyalinen Knorpel demonstriert werden. Die Etablierung der ColX-Cre-Deleter Maus eröffnet zahlreiche neue Möglichkeiten zur gezielten Deletion potentiell regulatorischer Gene in der Wachstumsfuge; so konnte z. B. gezeigt werden, dass durch Deletion des β -catenin Gens in der hypertrophen Zone die Bildung trabekulären Knochens inhibiert wird. In Zusammenarbeit mit C. Hartmann, IMP, Wien, wurde eine transgene Maus mit konstitutiv aktiviertem β -catenin generiert, die starke Veränderungen der hypertrophen Zone zeigt

Zell-Matrix-Interaktionen auf biomimetischen Titandioxid Nanoröhren

Projektleiter: J. Park

Die Akzeptanz, Bioverträglichkeit und Integrationsdauer von biomimetischen Implantat-

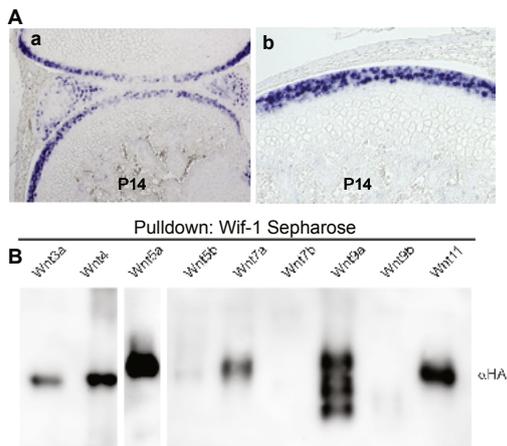


Abb. 1: Die starke Expression von Wif-1 im Gelenkknorpel von 14 Tage alten Mäuse deutet auf eine mögliche protektive Wirkung als Wnt-Inhibitor. B: durch Festphasen-Bindungsstudien konnte zum ersten Mal eine Bindung von Wif-1 an verschiedene Wnt Faktoren gezeigt werden.

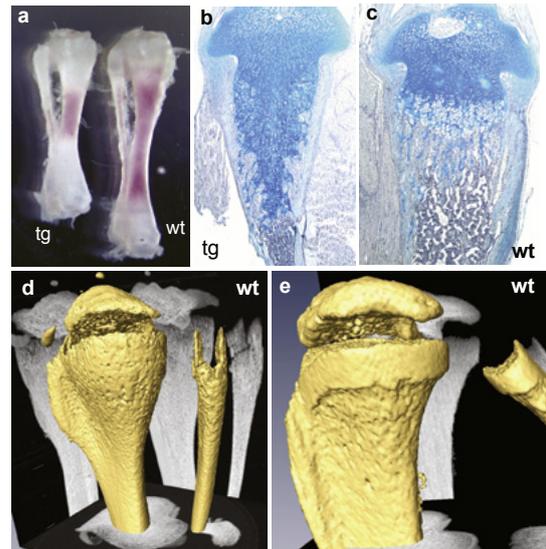


Abb. 2.: Transgene Mäuse mit einer spezifischen Überexpression von Sox9 im hypertrophen Knorpel zeigen stark retardierte Knochenmarkbildung (a), blockierte Resorption des hypertrophen Knorpels (b, c) und Beeinträchtigung des Knochenwachstums (d, e, Aufnahmen: A. Hess, Pharmakologie)

materialien wie Keramiken, Titan, Teflon und komplexen Verbundwerkstoffen in Hart- und Weichgeweben hängt vorwiegend von der Chemie und Feinstruktur der Materialoberflächen ab. Zahlreiche Studien gaben Hinweise auf die große Bedeutung der Oberflächengeometrie zunächst im Mikrometer-, und jetzt auch im Nanometermaßstab für das Zellverhalten auf synthetischen Oberflächen. In einem gemeinsamen Projekt mit Prof. P. Schmuki und Dr. S. Bauer vom Institut für Materialwissenschaften der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, denen es gelungen war, mit Hilfe elektrolytischer Verfahren Titan mit einer Schicht vertikal angeordneter Titandioxidröhren mit definierten Durchmesser zwischen 15 nm und 200 nm (Nanotubes) zu überziehen, wurde das Zellverhalten von Knochenzellen (Osteoblasten), Endothelzellen und mesenchymalen Stammzellen in Abhängigkeit des Röhrendurchmessers analysiert. Überraschenderweise stellte sich heraus, dass sowohl Adhäsionsraten, Proliferation, Migration als auch Differenzierungsraten aller Zelltypen auf 15 nm am höchsten waren und die Ergebnisse auf amorphen TiO₂ Oberflächen übertrafen, während die gleichen Zellen auf 100 nm Nanotubes schlechter anhafteten und apoptisch reagierten. Osteoblasten zeigten die höchste Mineralisierungsrate, mesenchymale Stammzellen zeigten die höchste Differenzierungsrate zu Osteoblasten, und Endothelzellen reagierten auf 15 nm Nanotubes mit einer hohen Expression von endothelzellspezifischen Oberflächenmarkern. Die von den Zellen bevorzugte Größeneinheit von 15 nm entspricht in etwa dem Durchmesser der für Zell-Matrix-Interaktionen verantwortlichen Integrinrezeptoren auf der Zelloberfläche. Es wird daher postuliert, dass

eine Oberflächenstrukturierung von 15 nm eine maximale Integrinaggregation und -aktivierung induziert; diese Hypothese wird durch Beobachtungen der Zellstrukturveränderungen und Aktivierung von Integrin-Signalwegen auf Nanotubes unterschiedlicher Durchmesser unterstützt. Diese *in vitro* Studien wurden durch tierexperimentelle Studien in Zusammenarbeit mit Prof. Neukam und PD Dr. Schlegel von der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ergänzt.

Lehre

Die Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II sind hauptverantwortlich für die Ausbildung der Molekularmediziner im Fach Zellbiologie. Das Lehrangebot umfasst Grundvorlesungen, Seminare, Praktika in Zell- und Molekularbiologie, Hauptvorlesungen, F1 und F2 Praktika und Litraturseminare für den Bereich „Molekulare Zellfunktionen“, sowie in Tumorbologie und Entwicklungsbiologie. Der Unterricht wird auch von Studenten der Humanmedizin sowie von Biologen in Anspruch genommen.

Ausgewählte Publikationen

- Brachvogel B, Pausch F, Farlie P, Gaipil U, Etlich J, Zhou Z, Cameron T, von der Mark K, Bateman JF, Pöschl E (2007) Isolated Anxa5+/Sca-1+ perivascular cells from mouse meningeal vasculature retain their perivascular phenotype *in vitro* and *in vivo*. *Exp Cell Res*, 313: 2730-43
- Gebhard S, Hattori T, Bauer E, Bösl MR, Schlund B, Pöschl E, Adam N, de Crombrughe B, von der Mark K (2007) BAC constructs in transgenic reporter mouse lines control efficient and specific LacZ expression in hypertrophic chondrocytes under the complete Col10a1 promoter. *Histochem Cell Biol*, 127: 183-94
- Park J, Bauer S, von der Mark K, Schmuki P (2007) Nanosize and vitality: TiO₂ nanotube diameter directs cell fate. *Nano Lett*, 7: 1686-91
- von der Mark H, Pöschl E, Lanig H, Sasaki T, Deutzman R, von der Mark K (2007) Distinct acidic clusters and hydrophobic residues in the alternative splice domains X1 and X2 of alpha7 integrins define specificity for laminin isoforms. *J Mol Biol*, 371: 1188-203
- Gebhard S, Hattori T, Bauer E, Schlund B, Bösl MR, de Crombrughe B, von der Mark K (2008) Specific expression of Cre recombinase in hypertrophic cartilage under the control of a BAC-Col10a1 promoter. *Matrix Biol*, 27: 693-9
- Surmann-Schmitt C, Dietz U, Kireva T, Adam N, Park J, Tagariello A, Onnerfjord P, Heinegård D, Schlötzer-Schrehardt U, Deutzmann R, von der Mark K, Stock M (2008) Ucm, a Novel Secreted Cartilage-specific Protein with Implications in Osteogenesis. *J Biol Chem*, 283: 7082-93

Internationale Zusammenarbeit

- Benoit de Crombrughe, MD Anderson Cancer Center, Texas University, Houston, USA
- Takako Hattori, Graduate School of Dentistry and Medicine, Okayama University, Japan
- Christine Hartmann, Institut of Molecular Pathology, IMP, Wien, Österreich
- Beate Lanske, Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, USA

Forschungsrelevante Großgeräte

- Leica Konfokales Laserscanning Mikroskop
Biacore Surface Plasmon Resonance

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)

Adresse

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529110
Fax: +49 9131 8529111
www.molmed.uni-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens
Tel.: +49 9131 8529109
Fax: +49 9131 8529111
jbehrens@molmed.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Onkologie des Wnt-Signalwegs
- Tumorsuppressor APC
- Transkriptionelle Regulation durch β -Catenin
- Funktionelle Genomik von Nierenzellkarzinomen

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II ist am Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin angesiedelt. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 16 Mitarbeiter, von denen 9 über Drittmittel finanziert sind, davon waren im Berichtszeitraum 6 promovierte Wissenschaftler/-innen, 6 Doktoranden/-innen, 3 Technische Assistentinnen und eine Sekretärin.

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.

Forschung

Molekulare Onkologie des Wnt-Signalwegs

Der Wnt-Signalweg reguliert verschiedene Prozesse während der Embryonalentwicklung und kann zur Tumorentstehung führen. Wnts sind sezernierte Glykoproteine und führen über Bindung an Frizzled und LRP Rezeptoren zur Anreicherung von β -Catenin im Zytoplasma und Zellkern, wo es mit TCF Transkriptionsfaktoren interagiert und Zielgene aktiviert. Der Abbau von β -Catenin wird in einem Multiproteinkomplex aus der von uns entdeckten Gerüstkomponente Conductin, der Serin/Threonin

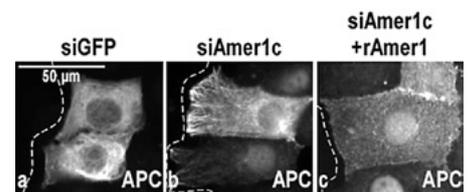
Kinase GSK3 β und dem Tumorsuppressor APC (Adenomatöse Polyposis Coli) durch Phosphorylierung induziert. Das Wnt Signal inhibiert die Phosphorylierung von β -Catenin und führt somit zu dessen Stabilisierung. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC oder Conductin, oder Mutationen der Serin/Threonin 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 ist.

Wir haben in der Berichtsperiode untersucht, welche Konsequenzen die in APC auftretenden Mutationen auf die Wnt Signaltransduktion in Tumoren haben und einen neuen Interaktionspartner von APC entdeckt, der dieses an die Plasmamembran rekrutiert. In einem weiteren Schwerpunkt unserer Untersuchungen haben wir die Regulation und die Konsequenzen der β -Catenin-vermittelten Transkriptionsveränderungen untersucht.

Tumorsuppressor APC

Projektleiter: A. Grohmann, K. Tanneberger, A. Alzner, J. Schneikert, E. Kohler
Mutationen im APC Gen führen zu Verkürzungen des APC Proteins. Die so genannte „Mutation Cluster Region (MCR)“ befindet sich etwa in der Mitte des APC Gens und überlappt mit der Region, die an β -Catenin bindet. Um die funktionelle Bedeutung der verkürzten APC Proteine zu untersuchen, haben wir verschiedene in Tumoren auftretende Mutationen in die APC cDNA eingebracht und den Effekt auf die Bindung an β -Catenin und auf dessen Abbau untersucht. Wir konnten feststellen, dass verkürztes APC in den allermeisten Fällen noch eine, wenn auch reduzierte, Bindung an β -Catenin aufweist und darüber hinaus auch noch eine negative Regulation auf das Wnt-Signal ausübt. Diese Bindung erfolgt über den ersten von insgesamt sieben 20 Aminosäurerepeats, der stets in den APC Fragmenten erhalten blieb. Desweiteren fanden wir bei genauerer Analyse, dass sich in der MCR eine weitere Domäne des APCs verbirgt, welche für die Restaktivität von APC auf β -Catenin essentiell ist. Eine Deletion dieser Domäne, die wir als „ β -Catenin inhibitory domain (CID)“ bezeichnet haben, führt zum vollständigen Verlust der Aktivität des APCs. Zusammengefasst haben wir eine funktionelle Definition der MCR er-

reicht: Mutationen in Tumoren werden darauf selektioniert, dass der erste 20 Aminosäurerepeat intakt bleibt, der dritte 20 Aminosäurerepeat auf jeden Fall verloren geht, und die CID Domäne häufig inaktiviert wird. Die Daten sprechen weiterhin dafür, dass eine gewisse Kontrolle der Aktivität des Wnt-Signalwegs im Sinn eines „just-right-signalling“ in Kolontumoren erfolgen muss.



Die Lokalisation von exogenem APC wurde in MCF-7 Zellen durch Immunfluoreszenzfärbung analysiert. In Kontrollzellen (A, siGFP) ist APC am Mikrotubulinnetzwerk lokalisiert. Knock-down von Amer1 führt zur Umverteilung von APC an die Spitzen der Mikrotubuli in Zellausläufern (B, siAmer1c). Durch Expression von Amer1 wird APC an die Plasmamembran rekrutiert (C, siAmer1c+rAmer1).

APC besitzt neben seiner Funktion als negativer Regulator des Wnt-Signalwegs auch eine Rolle bei der Mikrotubuliorganisation und bei Zellkontakten. Wir haben durch einen Hefe-2-hybrid-screen einen neuen Interaktionspartner von APC entdeckt, den wir als Amer1 (APC Membrane Recruitment 1) bezeichneten. Amer1 ist durch Bindung an Phosphatidylinositol-Lipide mit der Plasmamembran assoziiert. Es rekrutiert APC von den Mikrotubuli an die Plasmamembran. Umgekehrt führt der Verlust von Amer 1 durch siRNA zu einer vermehrten Assoziation von APC mit den Enden von Mikrotubuli (siehe Abb.). Gleichzeitig beobachteten wir einen Verlust von Zell-Zellkontakten in epithelialen Zellen. Es hat sich herausgestellt, dass Amer 1 identisch ist mit dem zur gleichen Zeit durch genetische Analysen identifizierten neuen Tumorsuppressor WTX, welcher in Wilmstumoren mutiert ist.

Transkriptionelle Regulation durch β -Catenin

Projektleiter: V. Stemmer, M. Dehner, M. Hadjihannas

Mit Hilfe von DNA-Microarrays haben wir Gene identifiziert, deren Expression durch Aktivierung des Wnt-Signalwegs in Zelllinien moduliert wird. Wir fanden heraus, dass die Expression von SGK1 (Serum and glucocorticoid-in-

ducible kinase 1) durch knock-down von APC oder Stimulation mit Wnt-konditioniertem Medium induziert wurde. Durch Promotoranalysen und Chromatinimmunpräzipitation konnten wir zeigen, dass SGK1 ein direktes Zielgen von β -Catenin ist. SGK1 kann durch Phosphorylierung den Transkriptionsfaktor FoxO3a inhibieren. Wir konnten zeigen, dass Wnt-Signale den Ausschluss von FoxO3a aus dem Zellkern bewirken, zur Inhibition der FoxO3a-abhängigen Transkription führen und die FoxO3a-stimulierte Apoptose hemmen. Wir haben somit eine neue Wechselwirkung zwischen dem onkogenen Wnt-Signalweg und der proapoptotischen Wirkung von FoxOs aufgedeckt.

Hinsichtlich der Regulation der β -Catenin-abhängigen Transkription fanden wir überraschenderweise heraus, dass der transkriptionelle Repressor Snail als positiver Regulator funktioniert. Snail kann an β -Catenin binden und wird zur effizienten Aktivierung von Wnt-Zielgenen benötigt. Da Snail selbst als Zielgen des Wnt-Signalwegs beschrieben worden ist, könnte über diesen Mechanismus eine positive Rückkopplung zur Stimulation des Signalwegs erfolgen.

Funktionelle Genomik von Nierenzellkarzinomen

Projektleiter: I. Wacker, M. Sachs

In diesem Projekt haben wir mittels DNA-Microarrays Genexpressionsmuster von Nierenzellkarzinomen erstellt, 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 fanden, dass Activin B, ein Mitglied der TGF β Familie, in Nierentumoren gegenüber der normalen Niere drastisch hochreguliert ist und dass dessen Expression durch Hypoxie über HIF-1 stimuliert und durch VHL reprimiert wird. Funktionelle Studien zeigten, dass Activin B die Adhäsion von RCC Zellen an extrazelluläre Matrix reduziert und die Invasion der Tumorzellen *in vitro* induziert. Von besonderer Bedeutung war der Befund, dass der knock-down von Activin B zu einer Hemmung des Tumorwachstums von Nierentumorzellen in Nacktmäusen führte. Insgesamt hatte der Verlust von Activin B also die selben Konsequenzen, wie die Rekonstitution des Wildtyp VHL-Tumorsuppressors. Unsere Ergebnisse deu-

ten darauf hin, dass Activin B wesentliche Aspekte der Zelltransformation nach Verlust von VHL vermittelt und somit ein zentraler onkogener Faktor in Nierentumoren ist.

Lehre

Zellbiologische Ausbildung der Molekular-Medizin Studenten in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I.

Ausgewählte Publikationen

Grohmann A, Tanneberger K, Alzner A, Schneikert J, Behrens J (2007) AMER1 regulates the distribution of the tumor suppressor APC between microtubules and the plasma membrane. *J Cell Sci*, 120: 3738-47

Schneikert J, Behrens J (2007) The canonical Wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development. *Gut*, 56: 417-25

Dehner M, Hadjihannas M, Weiske J, Huber O, Behrens J (2008) Wnt signaling inhibits Forkhead box O3a-induced transcription and apoptosis through up-regulation of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1. *J Biol Chem*, 283: 19201-10

Kohler EM, Derungs A, Daum G, Behrens J, Schneikert J (2008) Functional definition of the mutation cluster region of adenomatous polyposis coli in colorectal tumours. *Hum Mol Genet*, 17: 1978-87

Stemmer V, de Craene B, Bex G, Behrens J (2008) Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with beta-catenin. *Oncogene*, 27: 5075-80

Wacker I, Sachs M, Knaup K, Wiesener M, Weiske J, Huber O, Akçetin Z, Behrens J (2009) Key role for activin B in cellular transformation after loss of the von Hippel-Lindau tumor suppressor. *Mol Cell Biol*, 29: 1707-18

Internationale Zusammenarbeit

Dr. Geert Bex, VIB Department for Molecular Biomedical Research, Universität Gent, Belgien

Forschungsrelevante Großgeräte

Dako Cytomation MoFlo - Zellsortiergerät

Applied Biosystems Genetic Analyzer ABI 3130

Institut für Biomedizin des Alterns

Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatric)

Adresse

Heimerichstraße 58
90419 Nürnberg
Tel.: +49 911 300050
Fax: +49 911 3000525
www.geriatric-nuernberg.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber
Tel.: +49 911 3982434
Fax: +49 911 3982117
sieber@klinikum-nuernberg.de

Forschungsschwerpunkte

- Akute Arzneimittel-Vergiftungen im Alter: Häufigste und gefährlichste Medikamente bei der Auswertung in der Giftinformationszentrale Nürnberg
- Stoffwechsel und Ernährung im Alter (Sarkopenie - Frailty)
- Die GerontoNet Anwendbarkeitsstudie - Eine deskriptive Studie mit älteren Patienten in einem Netzwerk europäischer Forschungszentren
- Anwendung des interRAI Emergency Department Screeners (ED-Screener) zur Verbesserung der klinischen und ambulanten Versorgung älterer Menschen
- Gesundheitsökonomie und Ressourcenallokation im Alter

Struktur der Einrichtung

Das Institut für Biomedizin des Alterns (IBA) zeichnet sich durch eine enge Kooperation mit der Medizinischen Klinik 2 des Klinikums Nürnberg aus. Diese gliedert sich in die Klinik für Akutgeriatrie und die Geriatrie Tagesklinik. Der Lehrstuhl Innere Medizin - Geriatrie, das Institut und die Klinik werden von Herrn Professor Cornel C. Sieber geleitet. Wissenschaftliche Projekte mit klinischen Schwerpunkten können deshalb in enger Kooperation mit Fachleuten des Instituts und der Klinik bearbeitet werden. In den verschiedenen Arbeitsgruppen - zum Großteil drittmittelfinanziert - liegen die Forschungsschwerpunkte im Bereich der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie, Qualitätssicherung und Erfolgsparameter geriatrischer Behandlung, Rehabilitation, Gesundheitsökonomie und Ressourcenallokation, molekulares und zelluläres Altern, sowie Stoff-

wechsel und Ernährung. Bei der Untersuchung der Ernährungsprobleme im Alter liegt das Interesse nicht nur im stationären Krankenhausbereich, sondern auch im Bereich der Seniorenheime. Seit 2006 besteht aus diesem Grund eine enge Kooperation mit den Altenheimen des Nürnbergstifts.

Forschung

Akute Arzneimittel-Vergiftungen im Alter: Häufigste und gefährlichste Medikamente bei der Auswertung in der Giftinformationszentrale Nürnberg

Projektleiter: W. Mühlberg, H.-J. Heppner
Obwohl akute Vergiftungen im Alter eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen, gibt es nur wenig Literatur zu diesem Thema. Methodik: Retrospektive Studie von 37124 Giftnotrufen, die von 1995 bis 2006 bei der Giftinformationszentrale Nürnberg eingingen. Erfasst wurden u. a. Alter der Patienten, Art des Giftes, Vergiftungssymptome zum Anruf-Zeitpunkt und die ad hoc gegebene Therapieempfehlung. Die Auswertung erfolgte über Kreuztabellen (Vergleich zwischen erwarteter und beobachteter Häufigkeit). Ergebnisse: Akute Vergiftungen (akzidentiell/suizidal) mit Arzneimitteln ($p < 0,001$) und mit gewerblichen Giften treten bei älteren Patienten häufiger auf. Seltenere sind im Alter ≥ 65 J.) dagegen Vergiftungen mit pflanzlichen oder tierischen Giften, mit Drogen und mit Haushaltsmitteln. Sehr schwere Vergiftungen (mit sofortiger Einweisung in die Klinik) sind bei älteren Patienten häufiger ($p < 0,001$). Symptome von Seiten des ZNS, des Herzkreislaufsystems und des Gastrointestinaltrakts treten im Alter häufiger ($p < 0,001$) und früher auf. Diskussion: Zolpidem und Zopiclon haben in den letzten Jahren die Benzodiazepine bei älteren Patienten weitgehend verdrängt, sind aber hinsichtlich der Vergiftungsgefahr genauso gefährlich (im Alter mehr als bei jüngeren Patienten). Neuroleptika (normale und atypische) und Antidepressiva (TZA und SSRI) haben im Alter kein erhöhtes Vergiftungsrisiko. Überraschend ist, dass bei den NSAR im Alter die Vergiftungsgefahr (gilt nicht für UAW) geringer zu sein scheint als bei jüngeren Patienten.

Stoffwechsel und Ernährung im Alter (Sarkopenie - Frailty)

Projektleiter: J. M. Bauer

Die Arbeitsgruppe Ernährung, Sarkopenie und Frailty verwirklichte in den zurückliegenden zwei Jahren mehrere Drittmittel geförderte Projekte. So wurde durch die Else Kröner-Freseniusstiftung eine einjährige Follow-up-Untersuchung von 200 Altenheimbewohnern ermöglicht, welche in Kooperation mit der Stadt Nürnberg durchgeführt wurde. In dieser Studie wurde eine Vielzahl von Parametern bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit hinsichtlich Funktionalität und Mortalität untersucht. So zeigte sich für die Gruppe der adipösen Bewohner ein besseres Überleben nicht nur gegenüber solchen mit Untergewicht, sondern auch gegenüber solchen mit Normalgewicht. Dabei ergab sich zudem kein Anhalt für eine schlechtere Funktionalität der adipösen Bewohner gegenüber den anderen Gruppen. Im Rahmen dieser Studie wurden zudem die Anwendbarkeit und die prognostische Relevanz mehrerer Screening-Verfahren des Ernährungszustandes ermittelt. Dabei erwies sich das eigens für ältere Menschen entwickelte Mini Nutritional Assessment (MNA) als das für den Altenheimbereich am besten geeignete Verfahren. Durch eine Drittmittelunterstützung von Nestlé wurde es der Gruppe ermöglicht, das MNA anhand eines internationalen Datenpools zu reevaluieren und eine alternative Zusammensetzung seiner häufig verwendeten Kurzform zu testen. Die mittlerweile abgeschlossene Analyse erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und schloss Datensätze aus 24 Ländern ein. Die neu konzipierte Kurzform soll es ermöglichen, das Screening des Ernährungszustandes älterer Menschen ohne Einbuße an Sensitivität und Spezifität zu vereinfachen. In Kooperation mit dem Zentrum für Ernährungsmedizin der Technischen Universität München (Prof. Dr. V. Schusdzziarra) erfolgte eine vergleichende Analyse der basalen und postprandialen Sekretion appetitregulierender Hormone (Ghrelin, Leptin, Insulin) bei jungen und betagten Testpersonen. Hier zeigte sich neben einer Verringerung des Hungergefühls und einer verstärkten Sättigung ein gegenüber jüngeren Personen fehlender postprandialer Abfall des Plasmaghrelinspiegels. Diese altersassoziierte Veränderung der Ghrelinsekretion ist als ursächlicher Faktor der Anorexie des Alters zu diskutieren.

Die GerontoNet Anwendbarkeitsstudie - Eine deskriptive Studie mit älteren Patienten in einem Netzwerk europäischer Forschungszentren

Projektleiter: W. Swoboda

Das Geriatrische Minimum Data Set, GMDS, von den GerontoNet Zentren entwickelt, ist ein konsentiertes Assessment – Instrument, um vergleichbare Daten in Europa zu erheben. Das GMDS wurde in einer klinischen Anwendbarkeitsstudie bezüglich der Durchführungsdauer, der Relevanz und der Verfügbarkeit der Skalen in verschiedenen Ländern und Sprachen untersucht. Frailty (Gebrechlichkeit) entwickelt sich zu einem neuen Interessenschwerpunkt für Firmen aus der Pharmazie und der Biotechnologie. Die FDA und die European Medicines Agency (EMA) haben ihr Interesse am Thema Frailty bekundet. Beide haben aber gleichzeitig die Notwendigkeit einer besseren Definition und Wissensbasis betont. Obwohl Gebrechlichkeit in der klinischen Praxis leicht erkennbar erscheint, gibt es bisher weder eine allgemein anerkannte Definition noch ein spezifisches Assessmentinstrument. Erste Ergebnisse der Studie aus 37 GerontoNet Zentren, mit Nürnberg bezüglich der Patientenzahl an dritter Stelle, wurden im Dezember 2008 anlässlich des 3. GerontoNet Meetings in Nürnberg vorgestellt.

Anwendung des interRAI Emergency Department Screeners (ED-Screener) zur Verbesserung der klinischen und ambulan- ten Versorgung älterer Menschen

Projektleiter: K. Singler, W. Swoboda in Kooperation mit interRAI

Der interRAI ED-Screener wird als Assessment Instrument, das zum interRAI Contact Assessment kompatibel ist, verwendet, um den Versorgungsbedarf und die Notwendigkeit eines weiterführenden geriatrischen Assessments festzustellen. Seit 2008 ist eine multizentrische Studie mit geriatrischen Zentren in Kanada, Australien, Island und Deutschland (IBA) in Vorbereitung. Studienziele sind: 1. Die klinische Anwendbarkeit des interRAI ED-Screeners zur Identifikation älterer Patienten mit komplexem Versorgungsbedarf in der Akutklinik zu überprüfen. 2. Die Evaluation des ED-Screeners in der Versorgung gebrechlicher Patienten an der Schnittstelle zwischen der häuslichen Versorgung und der Akutklinikbehandlung. 3. Die Prüfung der Anwendbarkeit des ED-Screeners zur Indikationsstellung eines spezialisierten geriatrischen Assessments und

geriatrischer Interventionen bei gebrechlichen älteren Patienten, die aus der Notaufnahme in das Akutkrankenhaus aufgenommen werden. 4. Die Nachuntersuchung des Pflegebedürftigkeitsstatus von Krankenhauspatienten, abhängig vom Ergebnis des initialen Assessments mit dem ED-Screener.

Gesundheitsökonomie und Ressourcen- allokation im Alter

Projektleiter: H.-J. Heppner

Die demographische Entwicklung stellt veränderte Herausforderungen an die medizinische Versorgung und das Management von geriatrischen Patienten. Multimorbidität und Funktionseinschränkungen bedürfen einer Therapie unter der Berücksichtigung begrenzter Ressourcen und der Lebensqualität. Ökonomische Aspekte spielen in der Behandlung eine zunehmende Rolle. Dr. H.-J. Heppner bearbeitet mit Frau PD Dr. rer. pol. A. S. Esslinger (Lehrstuhl für Unternehmensführung der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg) die Problematik der Altersrationierung und die Entwicklung effizienter Strukturen in der Gesundheitsversorgung älterer Patienten. Altersabhängige Priorisierung von Gesundheitsleistungen und deren Bedeutung und mögliche Perspektiven für das deutsche Gesundheitswesen werden in dieser Forschungsgruppe bearbeitet. Auch die Rationierung von eigentlich notwendigen Gesundheitsleistungen für die alternde Gesellschaft wird kritisch hinterfragt und im Rahmen von Expertenbefragungen und länderübergreifenden Evaluationen werden entsprechende Daten erhoben. Für ihre Forschungsarbeiten zum Themenkomplex Lebensqualität im Alter vor dem Hintergrund knapper Ressourcen im Gesundheitswesen wurde die Arbeitsgruppe im September 2008 mit dem Ignatius Nascher Preis der Stadt Wien zur Förderung der Forschung in der Geriatrie ausgezeichnet. Auch durch die Vertretung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie bei der AMWF-S 3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung“ und der AMWF-S 2-Leitlinie „Entwöhnung von der Beatmung“ ist es der Gruppe gelungen, in der Ressourcenverteilung auf die Besonderheiten der geriatrischen Patientengruppe aufmerksam zu machen. Die Einbindung dieser Patienten in innovative Versorgungsformen bietet umfassende Optimierungspotenziale im Hinblick auf die Effizienz und Effektivität der Versorgung, deren Ergebnis Ausdruck findet in einer gelungenen Versorgungs- und Lebensqualität für die Betroffenen.

Lehre

Im Rahmen des Praktikums Geriatrie (Q 7) in der Medizinischen Klinik 2, Klinikum Nürnberg, wurde der Praktikumsenteil „Instant Aging“ eingeführt, in dem die Medizinstudenten die Möglichkeit haben, durch eine Alterssimulation verschiedene krankheitsbedingte Aktivitätseinschränkungen als Selbsterfahrung zu erleben.

Ausgewählte Publikationen

Bauer JM, Wirth R, Troegner J, Erdmann J, Eberl T, Heppner HJ, Schusdziarra V, Sieber CC (2007) Ghrelin, anthropometry and nutritional assessment in geriatric hospital patients. *Z Gerontol Geriatr*, 40: 31-36

Brosche T, Brueckmann M, Haase KK, Sieber C, Bertsch T (2007) Decreased plasmalogen concentration as a surrogate marker of oxidative stress in patients presenting with acute coronary syndromes or supraventricular tachycardias. *Clin Chem Lab Med*, 45: 689-91

Wirth R, Bauer J, Sieber C (2007) Erythrocyte volume is a poor predictor of cobalamin and folate deficiency in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*, 55: 2100-1

Dragonas C, Wagner JT, Heppner HJ, Bertsch T, Muhlberg W, Wicklein S, Pahl A, Diewald C, Bachmakov I, Sieber CC, Fromm MF (2008) The association of ABCB1 polymorphisms and elevated serum digitoxin concentrations in geriatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 64: 367-72

Bauer JM, Kaiser MJ, Sieber CC (2008) Sarcopenia in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*, 9: 545-51

Bauer JM, Sieber CC (2008) Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol*, 43: 674-8

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Bruno Vellas, GerontoNet, Toulouse, Frankreich

Prof. Ian Hastie, United European Medicine Societies - Geriatric Medicine Section (UEMS-GMS), London, Großbritannien
European Academy for Medicine of Ageing (EAMA), Sion, Schweiz

Kongresse und überregionale Fortbildungen

15.–17.11.2008: Alter als gesellschaftliche Herausforderung, Nürnberg, Deutschland, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

12.–13.12.2008: GerontoNet Meeting, Nürnberg, Deutschland, GerontoNet - europäisches Konsortium für klinische Forschung in der Geriatrie

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus

Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

Adresse

Rathsbergerstraße 57
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8223303
Fax: +49 9131 8523565
www.orthopaedie.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Raimund Forst

Ansprechpartner

PD Dr. med. Lutz Arne Mueller
Tel.: +49 9131 8220
Fax: +49 9131 8523565
ltzml@aol.com

Forschungsschwerpunkte

- Röntgen-Stereo-Analyse (RSA) nach Hüft-endoprothetik
- Computertomographisch gestützte Osteodensitometrie nach Hüft- und Knie-endoprothetik
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Computerassistierte orthopädische Chirurgie

Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 17 ärztliche Mitarbeiter. Die Forschung wird durch 2 promovierte und 3 habilitierte ärztliche Mitarbeiter, 14 DoktorandInnen und 3 technische Assistenten durchgeführt.

In der Endoprothetik Arbeitsgruppe werden neben den standardisierten klinischen und radiologischen Langzeituntersuchungen zur Qualitätssicherung nach navigierter und nicht-navigierter Hüft- und Knieendoprothetik periprothetische Knochendichtemessungen mittels Computertomographie (CT)-gestützter Osteodensitometrie und Röntgen-Stereo-Analyse (RSA) zur Beurteilung des Migrationsverhaltens der Prothesen durchgeführt. Der Einfluss der Navigation, des Prothesendesigns und der Prothesenbeschichtungen auf die Standzeit wird durch diese Verfahren erforscht.

Im Forschungsbereich für neuromuskuläre Erkrankungen werden konservative und operative Therapien bei neuromuskulären Erkrankungen (Vorderhornzellerkrankungen, spinale Muskelatrophien, Postpoliosyndrom, Muskeldystrophien) bei Kindern und Erwachsenen evaluiert. Im Bereich der infantilen Zerebralparese werden insbesondere die Ergebnisse der Therapie mit Botulinum-Toxin mit dem Ziel untersucht, Behandlungsstrategien zu op-

timieren, die Patientenversorgung zu verbessern und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen.

Klinische Schwerpunkte sind: Knie-, Hüft- und Schulterendoprothetik. Wirbelsäulenchirurgie. Kinderorthopädie. Fußchirurgie. Tumororthopädie. Arthroskopische Operationen.

Forschung

Röntgen-Stereo-Analyse (RSA) nach Hüft-endoprothetik

Projektleiter: R. Forst, L. Müller

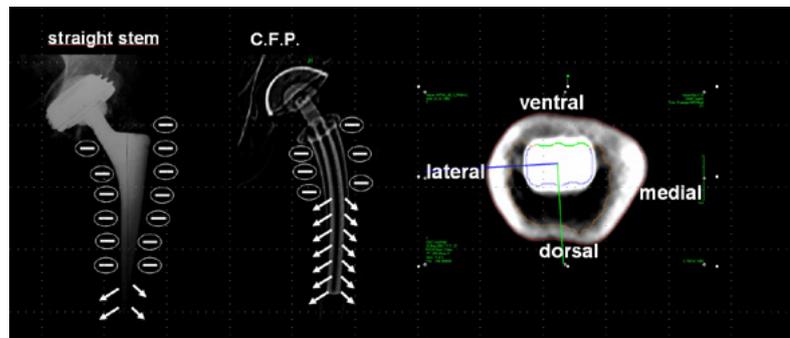
Neueste Studien führen zu dem Schluss, dass die Messung der Migration innerhalb der ersten zwei Jahre eine Vorhersage über die Qualität der mechanischen Verankerung und über das Langzeitergebnis der Endoprothetik des Hüftgelenkes ermöglicht. Messungen an konventionellen Röntgenbildern haben eine Genauigkeit von 1-5 mm bzw. 1°-6°, je nach verwendeter Technik, anatomischem Gebiet und

mit Röntgen-Stereo-Analyse überwacht. Anhand dieser Klientel werden in verschiedenen Studien durchgeführt: Untersuchungen zur Messung der Migration von Polyethylen-Pfannen nach autologem Knochenersatz und Pfannendachschalen-Implantation mit Haken bei schwerer Dysplasioxarthrose; Vergleichende Messung der Primärstabilität von zementfrei implantierten acetabulären Komponenten mit Pfanneneinsätzen aus Keramik und Polyethylen; Messung der Migration zementierter femoraler Komponenten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Zementiertechniken; Messung der Migration zementfrei implantierter femoraler Komponenten nach frühzeitiger Lastaufnahme.

Computertomographisch gestützte Osteodensitometrie nach Hüft- und Knie-endoprothetik

Projektleiter: R. Forst, L. Müller

Die Reaktion des Knochens auf die Implantation einer Endoprothese ist maßgebend für deren Verankerung und damit die Langzeit-



CT-Osteodensitometrie: Kraftfluss nach Schenkelhalserhaltender versus Standardhüftendoprothese

Anzahl der Untersucher. Die Röntgen-Stereo-Analyse (RSA) ist eine sichere und genaue Methode, die die Auswertung von sehr kleinen Implantatbewegungen erlaubt. Die RSA basiert auf der radiologischen Untersuchung von mit Markern besetzten Skelettabschnitten und markerbesetzten Gittern. Die präzise Messung der Röntgenbilder und die computergestützte Berechnung ermöglicht eine dreidimensionale Analyse der Mikrobewegung. Die Genauigkeit der RSA beträgt 1-250 µm und 0.03°- 0.6°. Seit 1998 werden in Erlangen insgesamt 200 Patienten nach totaler Hüftgelenkersatz-Operation

prognose des Implantates. Im Rahmen dieses Projektes werden nach Implantation einer Hüft- und Knieendoprothese mittels dreidimensionaler Computertomographie (CT) osteodensitometrische Messungen am periprothetischen Lager *in vivo* durchgeführt. Hierzu werden Softwarewerkzeuge (CAPPa postOP, CAS Innovations AG, Erlangen) verwendet, welche eine selektive Betrachtung des femoralen und acetabulären Knochens ermöglichen. CT-Untersuchungen werden 10 Tage, 1, 3, 5, 10 Jahre postoperativ mit Analyse von kortikaler und spongioser Knochendichte, Messung der

Knochenflächen und Beurteilung des Implantat-Knochen-Kontaktes durchgeführt. Die Knöchendichteentwicklung wird unter Berücksichtigung verschiedener Implantationsverfahren (zementiert/zementfrei), Beschichtungen (Hydroxylapatit-beschichtet/Unbeschichtet), Designs (Schenkelhalterhaltend/Standard) Operationstechniken (Navigiert/nicht-navigiert) zur Qualitätssicherung evaluiert.

Forschungsschwerpunkt Neuromuskuläre Erkrankungen

Projektleiter: J. Forst, A. Fujak, R. Forst

Der Forschungsbereich Neuromuskuläre Erkrankungen beschäftigt sich mit der Evaluation der orthopädischen Symptomatik und der konservativen und operativen Therapie neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen. Das Ziel ist die Optimierung der Behandlungsstrategien, Verbesserung der Patientenversorgung und Erhöhung der Lebensqualität der Betroffenen. Besonderer Schwerpunkt gilt den Vorderhornzellerkrankungen,

wird in einer prospektiven Untersuchung die Effektivität orthopädisch operativer Behandlungsmaßnahmen der unteren Extremitäten für den Verlauf der Duchenne-Muskeldystrophie, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, nachgewiesen und ein stadienorientiertes Behandlungskonzept entwickelt.

Die enge Kooperation mit der Anästhesiologischen Klinik dient der Untersuchung der Besonderheiten bei Narkosen und der Schmerztherapie von Patienten mit den neuromuskulären Erkrankungen. In gemeinsamen Projekten mit der Abteilung für Kinderkardiologie und dem Radiologischen Institut wird die Beteiligung der Herzmuskulatur bei Duchenne-Muskeldystrophie untersucht. Weitere Kooperationen bestehen mit der Kinder- und Jugendklinik, der Neurologischen Klinik und dem Lehrstuhl für Neuropathologie.

Zweiter Schwerpunkt ist die komplexe Behandlung von Patienten mit infantiler Zerebralparese. Hier werden insbesondere die Ergebnisse

intraoperativ durch ein Navigationssystem mit dem realen 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 CT-Osteodensitometrie kontrolliert werden. Somit ist gewährleistet, dass für alle Schritte des computerunterstützten Vorganges die gleiche Datenpräzision vorliegt und so eine exakte Vergleichbarkeit möglich ist.

Lehre

Neben den traditionellen Unterrichtsformen (Hauptvorlesung und Blockpraktikum) besteht ganzjährig die Möglichkeit zu Famulaturen und Hospitationen in der Poliklinik, auf den Stationen und im Operationsaal.

Ausgewählte Publikationen

Fujak A, Ingenhorst A, Heuser K, Forst R, Forst J (2005) Treatment of scoliosis in intermediate spinal muscular atrophy (SMA type II) in childhood. *Ortop Traumatol Rehabil*, 7: 175-9

Schmidt R, Pitto RP, Kress A, Ehremann C, Nowak TE, Reulbach U, Forst R, Müller 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

Fujak A, Wollinsky KH, Forst R (2007) Proximal spinal muscular atrophy (SMA). *Z Orthop Unfall*, 145: 233-52

Mueller LA, Nowak TE, Mueller LP, Schmidt R, Ehrmann C, Pitto RP, Pfander D, Forst R, Eichinger S (2007) Acetabular cortical and cancellous bone density and radiolucent lines after cemented total hip arthroplasty: a prospective study using computed tomography and plain radiography. *Arch Orthop Trauma Surg*, 127: 909-17

Mueller LA, Voelk M, Kress A, Pitto RP, Schmidt R (2007) An ABJS Best Paper: Progressive cancellous and cortical bone remodeling after press-fit cup fixation: a 3-year followup. *Clin Orthop Relat Res*, 463: 213-20

Fujak A, Forst R, Forst J (2008) Outcome after Achilles tendon lengthening with a posterior capsulolysis according to Imhäuser in idiopathic congenital clubfoot. *Ortop Traumatol Rehabil*, 10: 367-76

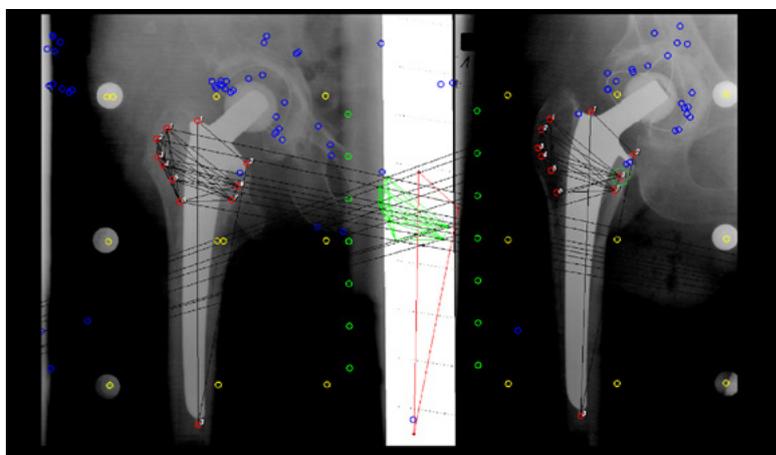
Internationale Zusammenarbeit

Gaetano Conte Academy, Neapel, Italien

Institute Duchenne de Boulogne, Poitiers, Frankreich

Kongresse und überregionale Fortbildungen

Repetitorium Orthopädie und Unfallchirurgie, Banz, Deutschland, Stiftung Akademie Deutscher Orthopäden



Die Röntgen-Stereo-Analyse nach Hüftgelenkersatz-Operation basiert auf der radiologischen Untersuchung von mit Markern besetzten Skelettabschnitten und ermöglicht eine dreidimensionale Analyse von Mikrobewegung mit einer Genauigkeit von 1-250 µm und 0.03°- 0.6°.

den spinalen Muskelatrophien, dem Postpoliosyndrom, und den Muskeldystrophien. 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 Skoliosen auf. An einem molekulargenetisch gesicherten Patientenkollektiv von weit über 500 Patienten

se der Therapie mit dem Botulinum-Toxin untersucht.

Computerassistierte orthopädische Chirurgie

Projektleiter: R. Forst, L. Müller

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,

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus

Orthopädisch – Rheumatologische Abteilung

Adresse

Rathsberger Straße 57
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8223305
Fax: +49 9131 8223340
www.orthop.-rheum.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Bernd Swoboda

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernd Swoboda
Tel.: +49 9131 8223305
Fax: +49 9131 8223340
bernd.swoboda@ortho-rheuma.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Zelluläre und molekulare Grundlagen der Knorpeldegeneration und Knorpelregeneration
- Endoprothetische Versorgung der großen Gelenke bei degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen
- Arthroskopische Synovektomie bei rheumatoider Arthritis

Struktur der Einrichtung

Die Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ist als eigenständige Einheit in den Lehrstuhl für Orthopädie integriert und in den Räumlichkeiten des Waldkrankenhauses St. Marien untergebracht.

Schwerpunkt der klinischen Arbeit ist die Versorgung von Patienten mit degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Der Leiter der Abteilung ist auch Sprecher des Rheumazentrums Erlangen, einem freiwilligen, interdisziplinären Zusammenschluss von Ärzten, die an der Versorgung dieser Patienten beteiligt sind.

Entsprechend dem Tätigkeitsprofil der Orthopädisch-Rheumatologischen Abteilung konzentrieren sich klinische Forschungsarbeiten auf die Evaluierung therapeutischer Maßnahmen bei rheumatoider Arthritis und insbesondere präventiver Therapiemaßnahmen wie der Synovektomie. Vergleichende Untersuchungen zur endoprothetischen Versorgung bei degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen erfassen hierbei nicht nur unterschiedliche präoperative Ausgangsbefunde und unterschiedliche operative Anforderun-

gen, sondern insbesondere auch das langfristige Operationsergebnis und die subjektive Patientenzufriedenheit im Bezug darauf.

Weitere wesentliche Forschungsschwerpunkte sind im Rahmen der klinisch orientierten Grundlagenforschung die molekularen Mechanismen der Arthroseinduktion und -progression. Die durch IZKF und DFG geförderten Forschungsprojekte sind nicht nur die Grundlage für ein verbessertes Verständnis des Arthroseprozesses sondern auch die Grundlage für innovative therapeutische Verfahren des tissue engineering.

Wissenschaftliche Arbeiten werden durch zwei promovierte Ärzte, die auch an der Patientenversorgung beteiligt sind, sowie einen technischen Assistenten durchgeführt. Zusätzlich sind drei Drittmittel finanzierte Mitarbeiter an den wissenschaftlichen Arbeiten beteiligt.

Forschung

Zelluläre und molekulare Grundlagen der Knorpeldegeneration und Knorpelregeneration

Neben klinischen und epidemiologischen Arbeiten zur Früherfassung der humanen Arthrose haben sich die Forschungsarbeiten auf die Pathomechanismen der Arthroseentstehung sowie auf Differenzierungsvorgänge der Knorpelzellen konzentriert. Basierend auf diesen molekularbiologischen Prinzipien wurden zudem verschiedene Therapiestrategien zur Knorpelregeneration bearbeitet.

1) Die Rolle von Hypoxie für Knorpelzelldifferenzierung und Knorpelstoffwechsel

Projektleiter: K. Gelse

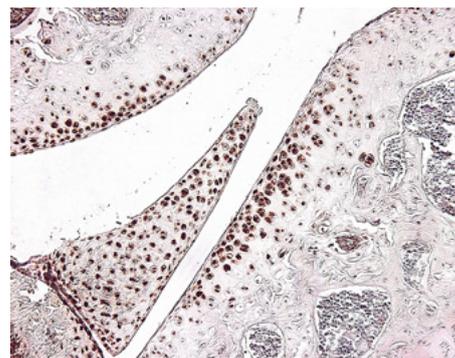
Gelenkknorpel zeichnet sich aufgrund des Fehlens von Blutgefäßen durch eine ausgeprägte Gewebshypoxie aus. Knorpelzellen sind diesem sauerstoffarmen Milieu gut angepasst, wobei der Transkriptionsfaktor Hypoxia-inducible Factor-1 α (HIF-1 α) nicht nur für die Stoffwechsellanpassung, sondern auch für die Differenzierungsvorgänge der Knorpelzellen eine relevante Rolle spielt. Wir konnten zeigen, dass HIF-1 α für das Überleben und die Vitalität der Zellen im Gelenkknorpel essentiell ist. Die chemische Hemmung dieses Faktors führte in einem Tiermodell zur Apoptose der Chondrozyten und folglich zu arthroseähnlichen Gelenkknorpelveränderungen. Weiterhin zeigte sich, dass der chondrozytäre Phänotyp mit der Aktivität von HIF-1 α assoziiert ist. So differenzierten sich in Knorpelreparaturgeweben trans-

plantierte mesenchymale Vorläuferzellen ausschließlich in tieferen hypoxischen Schichten zu Chondrozyten, wobei in oberflächlicheren sauerstoffreichen Schichten die Zellen lediglich einen fibroblastenähnlichen Phänotyp annehmen. Wir konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass der Wachstumsfaktor Bone Morphogenetic Protein-2 auch in sauerstoffreicheren Arealen des Reparaturgewebes die Chondrogenese induzierte, was zudem interessanterweise mit einer deutlichen Aktivitätserhöhung von HIF-1 α assoziiert war. Aktuelle Forschungsarbeiten untersuchen derzeit die Rolle von Hypoxie bzw. HIF-1 α als Instrument zur Generierung von hyalinem Reparaturknorpel.

2) Zell- und gentherapeutische Ansätze zur Knorpelregeneration

Projektleiter: K. Gelse

Eine Reihe von spezifischen Wachstums- und Differenzierungsfaktoren, wie Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) oder Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) sind in der Lage, die Knorpelzelldifferenzierung zu induzieren und zu stimulieren. Um einen länger andauernden Stimulus zu erzielen, bietet sich der Gentransfer der entsprechenden Faktoren an. Unter Verwendung von adenoviralen und AAV-basierten



Darstellung von Gewebshypoxie im murinen Kniegelenk

Gentransfersystemen konnten wir die Sekretion biologisch wirksamer Mengen an IGF-1 und BMP-2 über einen Zeitraum von mehreren Wochen erreichen. In einem Großtiermodell mit großflächigen Knorpelläsionen im Kniegelenk wurde das regenerative Potenzial gentherapeutisch stimulierter mesenchymaler Stammzellen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass lediglich BMP-2 Gentransfer einen ausreichenden Stimulus darstellt, um die Chondrogenese der Zellen zu induzieren und zumindest transient die Bil-

Induktion von arthroseähnlichen Gelenksveränderungen durch chemische Hemmung von HIF-1α (im Tiermodell)

Induktion von arthroseähnlichen Gelenksveränderungen durch chemische Hemmung von HIF-1α (im Tiermodell)

Als Alternative für genterapeutische Stimulationsmethoden wurde in einem weiteren Projekt das endogene sekretorisch-parakrine Potenzial von autologen Chondrozyten untersucht. Hierbei konnten wir zeigen, dass aus Rippenknorpel isolierte Chondrozyten eine endogene Produktionsstätte für chondrogene Faktoren (insbes. BMP-2) darstellen. Chondrozyten, die in Form von Spheroiden in die subchondrale Knochenlamelle von Knorpeldefekten appliziert wurden, übten in parakriner Weise einen positiven chondrogenen Stimulus auf einwandernde mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark aus und unterstützten die Bildung von höherwertigem Reparaturknorpel. Das Reservoir an körpereigenen, therapeutisch nutzbaren Faktoren für Knorpel- und Knochenregeneration wird derzeit weiterhin intensiv untersucht.



Induktion von arthroseähnlichen Gelenksveränderungen durch chemische Hemmung von HIF-1α (im Tiermodell)

Endoprothetische Versorgung der großen Gelenke bei degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen

Projektleiter: B. Swoboda

Ziel klinischer Beobachtungsstudien ist es, Unterschiede in der endoprothetischen Versorgung bei Patienten mit degenerativen und entzündlichen Gelenkerkrankungen herauszuar-

beiten. Dies betrifft nicht nur unterschiedliche präoperative Ausgangsbefunde, unterschiedliche operative Anforderungen sowie insbesondere das postoperative Ergebnis und die subjektive Patientenzufriedenheit. Da die endoprothetische Versorgung bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen nicht selten bereits im frühen und mittleren Erwachsenenalter erfolgt, ist entsprechend mit der Lebenserwartung das langfristige Behandlungsergebnis von Relevanz. Schwerpunktmäßig befassen sich die Arbeiten mit dem künstlichen Gelenkersatz am Knie.

Arthroskopische Synovektomie bei rheumatoider Arthritis

Projektleiter: H.-D. Carl

Im Rahmen verschiedener klinischer Studien wurde der Stellenwert der arthroskopischen Synovektomie bei der rheumatoiden Arthritis untersucht. In Zusammenarbeit mit der Orthopädischen/Unfallchirurgischen Klinik Rummelsberg wurde der mittelfristige Erfolg der offenen Hüft-Synovektomie bei Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis untersucht und die Basis für eine langfristige Follow-up-Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren und mehr geschaffen.

Zusätzlich wurde in Kooperation mit Herrn Prof. Kinne, Friedrich-Schiller-Universität Jena, eine histologische und immunhistochemische Studie zur Radikalität der arthroskopischen Synovektomie des Kniegelenkes bei der adulten Form der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Hierbei konnte der Nachweis geliefert werden, dass das Ausmaß an Reduktion von entzündlichen Zellinfiltraten bei einem derartigen Eingriff nicht in allen Gelenkanteilen gleichmäßig ausgeprägt ist, sodass in manchen Bereichen entzündliche Zellinfiltrate verbleiben. Diese Studie bietet die Rationale für die Kombinationsbehandlung der arthroskopischen Synovektomie mit der Radiosynoviorthese, wie sie bei derartigen Patienten zu empfehlen ist.

Lehre

Die Mitarbeiter der Orthopädisch-Rheumatologischen Abteilung sind an dem Curriculum für das Fach Orthopädie beteiligt. Zusätzlich werden Vorlesungen zu den klinischen Bereichen der Orthopädischen Rheumatologie angeboten und auch Veranstaltungen zu den theoretischen Grundlagen der Arthroseinduktion und -progression.

Unabhängig davon besteht ganzjährig die Möglichkeit im ambulanten- sowie im stationären Bereich zu hospitieren und an Operationen teilzunehmen.

Ausgewählte Publikationen

Carl HD, Schraml A, Swoboda B, Hohenberger G (2007) Synovectomy of the hip in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*, 89: 1986-92

Grimmer C, Pfander D, Swoboda B, Aigner T, Mueller L, Hennig FF, Gelse K (2007) Hypoxia-inducible factor 1 alpha is involved in the prostaglandin metabolism of osteoarthritic cartilage through up-regulation of microsomal prostaglandin E synthase 1 in articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 56: 4084-94

Pullig O, Tagariello A, Schweizer A, Swoboda B, Schaller P, Winterpacht A (2007) MATN3 (matrilin-3) sequence variation (pT303M) is a risk factor for osteoarthritis of the CMC1 joint of the hand, but not for knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 66: 279-80

Gelse K, Mühle C, Knaup K, Swoboda B, Wiesener M, Hennig F, Olk A, Schneider H (2008) Chondrogenic differentiation of growth factor-stimulated precursor cells in cartilage repair tissue is associated with increased HIF-1 alpha activity. *Osteoarthritis Cartilage*, 16: 1457-65

Gelse K, Pfander D, Obier S, Knaup KX, Wiesener M, Hennig FF, Swoboda B (2008) Role of hypoxia-inducible factor 1 alpha in the integrity of articular cartilage in murine knee joints. *Arthritis Res Ther*, 10: R111

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. T. Kirsch, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Director of Musculoskeletal Research Center, 301 East 17 th Street Suite 1500, New York, NY 1003, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

23.06.2007: Früharthritis, Kollegienhaus Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

19.04.2008: Der entzündliche Rückenschmerz, Kollegienhaus, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

Lehrstuhl für Innere Medizin I

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535000
Fax: +49 9131 8535209
www.medizin1.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Markus F. Neurath

Ansprechpartner

Ulrike Uhlich
Tel.: +49 9131 8535204
Fax: +49 9131 8535209
med1-kontakt@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Endokrinologie
- Experimentelle Hepatologie & Onkologie
- Internistische Intensivmedizin, Infektiologie, Tropen- und Reisemedizin
- Klinische und experimentelle Pneumologie
- Arzneimittelsicherheit, elektronische Entscheidungsunterstützungssysteme, Pharmakovigilanz
- Gastroenterologische Onkologie
- Ultraschall
- Funktionelle Gewebediagnostik/Colitis-sprechstunde

Struktur der Einrichtung

Die Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Klinik 1 liegen in den Bereichen Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel und Ernährung, Endokrinologie, Pneumologie, Intensivmedizin, Infektionskrankheiten sowie Endoskopie und Ultraschall.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden diese Bereiche sowohl in der klinischen Forschung als auch in der experimentellen Grundlagenforschung bearbeitet. Zudem konnten Projekte im Bereich der Lehr- und Ausbildungsforschung etabliert werden.

Forschung

Endokrinologie

Projektleiter: I. Harsch

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurden metabolische Charakteristika und die Koinzidenz mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) untersucht sowie Effekte appetitregulierender Hormone analysiert. Experimentell

wurde die Implantateinheilung beim diabetischen Schwein charakterisiert. Bei der multiplen symmetrischen Lipomatose (Lau-nois Bensaude Syndrom) wurden metabolische Charakteristika, Interventionsmöglichkeiten und psychische Besonderheiten im Vergleich zur alimentären Adipositas untersucht. Psychische Besonderheiten und die Expression der Adenosin-Desaminase wurden bei Patienten mit Autoimmunthyroiditis evaluiert. Der Wissensstand von Patienten mit primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz bzgl. der Hormonersatztherapie wurde zusammen mit dem Netzwerk Hypophysen und Nebennierenerkrankungen e.V. erhoben. Zudem wurden Schulungskonzepte erarbeitet. Im Langzeitverlauf der Behandlung des OSAS wurden metabolische und inflammatorische Parameter erhoben.

Experimentelle Hepatologie und Onkologie

Projektleiter: M. Ocker

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit translationalen Ansätzen zur Therapie und Pathogenese gastroenterologisch-hepatologischer Erkrankungen, insbes. auch der onkologischen Forschung. Es konnte die prognostische Bedeutung embryonaler Gene in Pankreaskarzinomen nachgewiesen werden. Ein Schwerpunkt liegt in Mechanismen der epigenetischen Therapie von Tumoren und der Identifizierung alternativer Apoptosewege durch HDAC-Inhibitoren im Leberzellkarzinom (HCC). Hierzu konnte eine Phase I-Studie initiiert werden. Im Tiermodell für das HCC konnte die klinisch relevante Technik der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) etabliert und neue niedermolekulare Wirkstoffe getestet werden. Ein Modell der Leberfibrose wurde in Cannabinoidrezeptor-knockout-Mäusen etabliert.

Internistische Intensivmedizin, Infektiologie, Tropen- und Reisemedizin

Projektleiter: R. Strauß

Untersuchungen zu Inzidenz und Ausprägungsgrad von posttraumatischem Streßsyndrom bei Patienten nach Intensivbehandlung wurden weitergeführt. Eine Multizenterstudie zum Einfluss der Therapie mit Dornase α auf Lungenfunktion und Beatmungsdauer wurde abgeschlossen.

Dosierungen von Pharmaka, insbes. Antinfektive, sind bei Intensivpatienten schwierig zu kalkulieren. In einem Pilotprojekt wurden Daten, die im Rahmen von therapeutischem Drugmonitoring erhoben wurden, im Hinblick auf Pa-

tientenfaktoren ausgewertet, die für den differenzierten Einsatz von therapeutischem Drugmonitoring auf der Intensivstation von Bedeutung sind.

Im Rahmen einer deutsch-arabischen Hochschulkooperation wurde ein vom DAAD gefördertes Alumninetzwerk weiter entwickelt.

Klinische und experimentelle Pneumologie

Projektleiter: F. Fuchs

Forschungsschwerpunkt sind metabolische Effekte von schlafbezogenen Atmungsstörungen. Hier konnten frühere Ergebnisse, die eine Besserung der Insulinresistenz unter Therapie gezeigt haben, im Langzeitverlauf bestätigt werden. Gegenstand eines noch nicht abgeschlossenen Projektes ist der Einfluß der Überdruckatmungstherapie auf die Plasmaspiegel der Peptidhormone Obestatin, Apelin und Visfatin. Außerdem werden die Einflüsse einer Optimierung der Diabetestherapie auf das Erscheinungsbild des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) evaluiert.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist der Mechanismus der Arousalreaktion beim OSAS vor und unter Therapie. Hier wird ein Modell zur Induktion von Arousalreaktionen durch die nächtliche Überdruckatmungstherapie entwickelt, um Effekte der Therapie auf die Schlafqualität zu untersuchen.

Arzneimittelsicherheit, elektronische Entscheidungsunterstützungssysteme, Pharmakovigilanz

Projektleiter: H. Dormann

Aus einer Datenbank unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) können aus epidemiologischer Sicht verschiedenste Aspekte zu Risikoprofilen, Verordnungskonstellationen und Prädiktoren von UAW analysiert werden. Hierbei wurde besonders die systematische Bewertung von UAW bei mangelernährten Patienten untersucht. Das elektronische Entscheidungsunterstützungssystem KLASSE (klinisches Arzneimittelsicherheitssystem Erlangen) wurde in Kooperation mit dem Institut für Pharmakologie, der Medizinischen Klinik 1 und der Apotheke der Universität Regensburg sowie der Hadassah Universität Jerusalem in Israel entwickelt und an verschiedenen Kliniken implementiert und evaluiert. Ein weiteres elektronisches Entscheidungsunterstützungs-Instrument zur optimierten Leitlinien-gerechten Verordnung von Antinfektiva wurde mit dem Lehrstuhl für Medizininformatik begonnen. Hierbei wurden auf Basis von Medical Logic Modules unter Ver-

wendung der Arden Syntax und einer stratifizierten Arzneimitteldatenbank (OntoDrug®) ein Entscheidungsunterstützungssystem implementiert. Das System „Guidelines and Interacting Drugs – GalD“ generiert die optimierte Leitlinien-basierte Medikation. Hierbei werden auf der Grundlage eigens entwickelter Ontologien automatisch individualisierte potentielle Kontraindikationen bei bestehenden Organinsuffizienzen und Medikationeninteraktionen mit aktuellen Begleitmedikamenten erkannt und dargestellt.

In Kooperationen mit dem BfArM, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dem PEI und der Psychiatrischen Klinik werden anhand der Daten des deutschen Spontanmeldesystems hepatische UAW bei Einzelsubstanzen, Substanzgruppen und Spezialpopulationen gemäß pharmakoepidemiologischer und hepatologischer Kriterien analysiert.

Gastroenterologische Onkologie

Projektleiter: A. Wein

Das IVOPAK-Projekt (Integrierte Versorgung mit Qualitätssicherung bei der palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms) wurde interdisziplinär zusammen mit der Chirurgischen Universitätsklinik durchgeführt und dokumentiert die reale Behandlungssituation im Nordbayerischen Raum unter besonderer Berücksichtigung der Schnittstellen ‚Chirurgie und internistische Onkologie‘ sowie ambulanter und stationärer Versorgung.

Die multizentrische Phase II-Studie zum Einsatz von Irinotecan mit 5-FU als 24-h Infusion und Natriumfolinat (AIO-Regime) nach Progression einer oxaliplatinhaltigen Erstbehandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom wurde fortgeführt.

Eine prospektive multizentrische Phase II-Studie für Patienten mit Kolonkarzinom (InTACT II-GeMicAn: Response Prediction durch Gen-Microarray-Analyse bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms UICC Stadium III) untersucht das Genexpressionsprofil des Primärtumors und soll klären, ob anhand eines genetischen Musters ein Rezidiv vorhergesagt werden kann.

Ein neues Projekt ist der „Einfluss der palliativen Zweitbehandlung auf Lebensqualität und Fatigue bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom.“

Eine Phase II-Studie mit einer Sequenztherapie in der palliativen Behandlung der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Überganges wird vorbereitet.

Ultraschall

Projektleiter: D. Strobel

Der Einsatz von Echosignalverstärkern (Ultraschallkontrastmitteln) ermöglicht eine sehr exakte Differenzierung von soliden Lebertumoren sowie eine verbesserte Detektierbarkeit von Lebertumoren. In Zusammenarbeit mit der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin werden aktuell drei prospektive Studien multizentrisch durchgeführt:

1) Charakterisierung b-bild-morphologisch unklarer Lebertumore



Blick auf das Nichtoperative Zentrum der Medizinischen Kliniken 1 und 2
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

2) Lebermetastasedetektion bei kolorektalem Karzinom

3) Lebermetastasedetektion bei Pankreaskarzinom.

Die Tumordifferenzierung mittels Ultraschallkontrastmittel wurde bei Patienten mit soliden Pankreas- und Nierenläsionen untersucht. Eine Pilotstudie zur computerassistierten Quantifizierung des Kontrastmittelenhancement in Lebertumoren wurde durchgeführt. Der Stellenwert der hochauflösenden Sonographie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde im Vergleich zum MR-Sellink analysiert. Die sonographisch kontrollierte perkutan applizierte Hochfrequenzthermotherapie wurde beim hepatozellulären Karzinom untersucht. Zusätzlich zur lokalen effektiven Tumorzerstörung wurden auch immunstimulatorische Effekte im Tiermodell und bei Patienten nachgewiesen. Das Spektrum und die Komplikationsrate sonographisch gesteuerter Interventionen im Abdomen wurden erfasst.

Funktionelle Gewebediagnostik/Colitis-sprechstunde

Projektleiter: M. Raithel

Folgende Projekte wurden dabei durchgeführt:

- 1) Differenzierung von IgE- und nicht – IgE vermittelten Allergien am Gastrointestinaltrakt
- 2) Bestimmung des luminalen TNF α (endoskopische Darmlavage) und der Plasma-TNF- und Histaminspiegel bei CED
- 3) Etablierung der Leukotrienbestimmung im Urin (LTB4 und LTC4, -D4 und –E4) bei CED und Mastozytose
- 4) Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität im Dünndarm sowie Korrelation zur Plasma-DAO
- 5) Mediator Diagnostik bei Histaminprovokationen aus Urin und Plasma.

Lehre

Die Medizinische Klinik 1 beteiligt sich an der curricularen Lehre von Medizinstudenten vom 4. Semester bis ins Praktische Jahr. Im Rahmen von Praktika (Einführung in klinische Medizin, Praktikum zur körperlichen Untersuchung, Blockpraktikum Innere Medizin) werden auch

an Modellen und Simulatoren ärztliche Fertigkeiten vermittelt und trainiert. In zahlreichen Vorlesungen werden neben allgemeininternen Themen Grundlagen aus den Schwerpunktbereichen der Klinik vermittelt.

Ausgewählte Publikationen

Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, Strauss R, Meier-Hellmann A, Insel R, Radke J, Schüttler J, Gärtner R (2007) Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*, 35: 118-26

Okamoto K, Ocker M, Neureiter D, Dietze O, Zopf S, Hahn EG, Herold C (2007) bcl-2-specific siRNAs restore gemcitabine sensitivity in human pancreatic cancer cells. *J Cell Mol Med*, 11: 349-61

Wagner AD, Buechner-Steucl P, Wein A, Schmalenberg H, Lindig U, Moehler M, Behrens R, Kleber G, Kuss O, Fleig WE (2007) Gemcitabine, oxaliplatin and weekly high-dose 5-FU as 24-h infusion in chemo-naive patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol*, 18: 82-7

Boeck S, Hoehler T, Seipelt G, Mahlberg R, Wein A, Hochhaus A, Boeck HP, Schmid B, Kettner E, Stauch M, Lordick F, Ko Y, Geissler M, Schoppmeyer K, Kojouharoff G, Golf A, Neugebauer S, Heinemann V (2008) Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 19: 340-7

Gali-Muhtasib H, Kuester D, Mawrin C, Bajbouj K, Diestel A, Ocker M, Habold C, Foltzer-Jourdainne C, Schoenfeld P, Peters B, Diab-Assaf M, Pommrich U, Itani W, Lippert H, Roessner A, Schneider-Stock R (2008) Thymoquinone triggers inactivation of the stress response pathway sensor CHEK1 and contributes to apoptosis in colorectal cancer cells. *Cancer Res*, 68: 5609-18

Gali-Muhtasib H, Ocker M, Kuester D, Krueger S, El-Hajj Z, Diestel A, Evert M, El-Najjar N, Peters B, Jurjus A, Roessner A, Schneider-Stock R (2008) Thymoquinone reduces mouse colon tumor cell invasion and inhibits tumor growth in murine colon cancer models. *J Cell Mol Med*, 12: 330-42

Internationale Zusammenarbeit

Die zahlreichen internationalen Kooperationen können auf der Homepage der Medizinischen Klinik 1 unter <http://www.medizin1.klinikum.uni-erlangen.de> nachgelesen werden.

Kongresse und überregionale Fortbildungen

Kongresse und Fortbildungen sind auf den Internetseiten des Kongressbüros der Medizinischen Klinik 1 aufgeführt: http://www.medizin1.uk-erlangen.de/e114/index_xger.html

Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin II

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535301
Fax: +49 9131 8535303
www.med2.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel
Tel.: +49 9131 8535301
Fax: +49 9131 8535303
werner.daniel@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Kardiale Computertomographie
- Kardiale Bildgebung: Echokardiographie
- Kardiale Bildgebung: Magnetresonanztomographie
- Interventionelle Kardiologie
- Elektrophysiologie
- Molekulare und experimentelle Kardiologie

Struktur der Einrichtung

Die Medizinische Klinik 2 ist die internistische Universitätsklinik mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie. Zusammen mit der Klinik für Herzchirurgie, der Klinik für Kinderkardiologie und der Klinik für Kinderherzchirurgie bildet sie das Universitäre Herzzentrum. Sie bietet als Abteilung der Maximalversorgung ambulant und stationär das gesamte diagnostische und therapeutische Spektrum bei Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen an, einschließlich links-atrialer Ablationen und des perkutanen Aortenklappenersatzes. Sie beschäftigt 37 ärztliche Mitarbeiter, von denen acht habilitiert sind, eine Biologin, sowie 109 nicht-ärztliche Mitarbeiter. Die Klinik verfügt neben zwei großen Normalstationen über eine Intensivstation, drei Herzkatheterlabore und verschiedene Spezialsprechstunden (u. a. Herzinsuffizienz, angeborene Vitien im Erwachsenenalter, Rhythmologie einschl. Schrittmacher/implantierbare Defibrillatoren). Außerdem betreibt sie Grundlagenforschung in einem großen Labor für molekulare Kardiologie.

Forschung

Kardiale Computertomographie

Projektleiter: S. Achenbach
Die Arbeitsgruppe kardiale Computertomographie (CT) beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der „nichtinvasiven Koronarangiographie“ (Abb.1). Neben der Entwicklung und Validierung neuer Techniken zur Detektion von Koronararterienstenosen, auch durch die Initiierung und Durchführung internationaler multizentrischer Studien, stehen Arbeiten zur Charakterisierung der koronaren Atherosklerose, insbesondere von Koronarläsionen im akuten Koronarsyndrom und von „vulnerablen Plaques“ im Vordergrund. Weitere Schwerpunkte bilden Arbeiten zur Reduktion der Strahlenexposition bei der CT-Diagnostik des Herzens, Untersuchungen zur Bildverarbeitung bei der CT-Diagnostik der Koronararterien sowie Analysen der Myokardperfusion mittels CT. Die international renommierte Arbeitsgruppe kooperiert

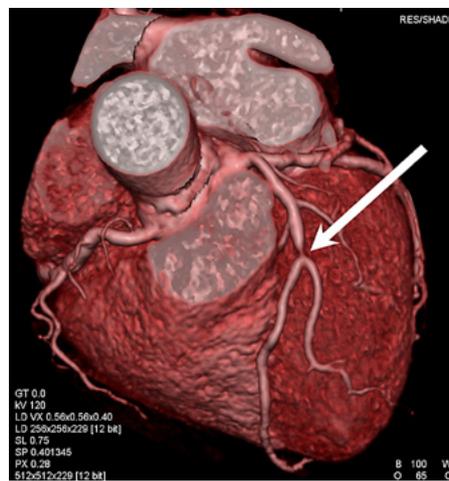


Abb. 1: Kardiale Computer-Tomographie (CT). Dreidimensionale Darstellung der Koronarmorphologie mittels „Dual-Source“-CT. Der Pfeil zeigt auf eine hochgradige Stenose eines Hauptastes der linken Kranzarterie.

innerhalb der Universität eng mit dem Radiologischen Institut sowie mit dem Institut für Medizinische Physik. Weiterhin bestehen im Rahmen multizentrischer Studien und anderer Forschungsprojekte überregionale und internationale Kooperationen, insbesondere mit dem Deutschen Herzzentrum München, dem Universitätsspital Zürich und dem Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

Kardiale Bildgebung: Echokardiographie

Projektleiter: F. A. Flachskampf

Die Arbeitsgruppe Echokardiographie arbeitet v.a. auf dem Gebiet des Gewebedopplers und der Verformungsbildgebung („strain“, „2D strain“) an der Verbesserung der Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik, der verbesserten Auswahl von Patienten, die für die kardiale Resynchronisationstherapie in Frage kommen, sowie der Funktionsbeurteilung des linken Ventrikels vor und nach Aortenklappenersatz. Weitere Projekte beschäftigen sich mit den technischen Grundlagen der Ultraschall-Thrombolyse sowie (zusammen mit dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie) Kleintiermodellen des Herzinfarkts und des Einsatzes von „engineered heart tissue“ als möglicher Therapieoption. Mehrere Mitglieder der Erlanger Arbeitsgruppe wurden in den Vorstand der Europäischen Gesellschaft für Echokardiographie gewählt. Die Gruppe ist international renommiert und führt einen jährlichen Workshop durch.

Kardiale Bildgebung: Magnetresonanztomographie

Projektleiter: M. Schmid, S. Achenbach

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische Radiologie und Siemens Erlangen mit der Weiterentwicklung und Validierung neuer Methoden zur kardialen Magnetresonanztomographie in klinischen Studien. Ein Forschungsschwerpunkt liegt in der prognostischen Bedeutung der T2-gewichteten sowie kontrastmittelverstärkten kardialen MRT-Bildgebung nach akutem Myokardinfarkt sowie in der direkten Infarktgrößenquantifizierung als Surrogat-Studienendpunkt. Untersuchungen zur Beurteilung der myokardialen Perfusion unter Adenosinbelastung mittels Implementierung hochauflösender Sequenzen bilden ein weiteres Schwerpunktthema. Zudem erfolgt die Evaluation sogenannter Ödem-sensitiver Sequenzen bei akuten inflammatorischen Prozessen bei der Diagnose einer Myokarditis. Weitere Forschungsarbeiten werden zur nichtinvasiven Quantifizierung von Vitien, insbesondere Aortenklappenstenosen, zur Stress-Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Syndrom) sowie zur myokardialen Fibrose bei dilatativer Kardiomyopathie durchgeführt.

Interventionelle Kardiologie

Projektleiter: J. Ludwig

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der interventionellen Therapie sowohl der koronaren Herzkrankheit als auch der Aortenklappenstenose im hohen Alter. Ein Forschungsschwerpunkt liegt in der differenzierten Therapie von koronaren Bifurkationsstenosen. Dabei werden neue Algorithmen zur einfachen dreidimensionalen online-Vermessung der Herzkranzgefäße erarbeitet. Darüber hinaus beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der interventionellen Behandlung des akuten Myokardinfarktes. Hier liegt der Schwerpunkt in der Optimierung der kardialen Mikrozirkulation, insbesondere wird der medikamentöse Einfluss von Radikalfängern auf die Infarktgröße untersucht. Ziel ist eine Verbesserung der Prognose bei akutem Myokardinfarkt.

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Herzchirurgie werden die Ergebnisse des perkutanen Aortenklappenersatzes wissenschaftlich aufbereitet. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Risikostratifizierung potentieller postinterventionell auftretender Rhythmusstörungen sowie zerebraler Ereignisse.

Elektrophysiologie

Projektleiter: M. Wilhelm

Die Arbeitsgruppe Elektrophysiologie untersucht im Rahmen von mehreren multizentrischen Studien neue Technologien bei implantierbaren Defibrillatoren (ICD). In der ACTION-Studie werden ICD-Patienten mit Herzinsuffizienz während einer individualisierten

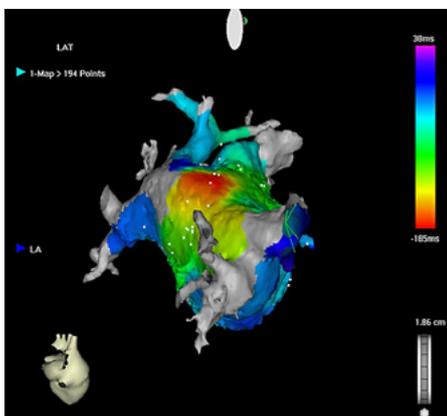


Abb. 2: Bei komplexen Herzrhythmusstörungen kann mit CT-gestützter dreidimensionaler Bildgebung und elektroanatomischem Mapping der Ursprung der Tachykardie lokalisiert werden.

körperlichen Trainingsphase durch ein Home-Monitoring-System überwacht. Die QUANTUM-Studie untersucht die Lebensqualität von ICD-Patienten während der Überwachung mit einem Home-Monitoring-System. In einer weiteren Studie wird der Nutzen eines neu entwickelten Lungenwasser-Sensors (Biotronik Lumax 540 HF-T) zur Steuerung der Herzinsuffizienz-Therapie evaluiert. In einem weiteren Projekt wird bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die eine kardiale Resynchronisationstherapie erhalten sollen, die präoperative Asynchronie des Herzens mittels Computertomographie bestimmt, um die Resynchro-

nisationstherapie zu optimieren. Im Rahmen der interventionellen Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern mit dem Cryoballon wird die dreidimensionale Fusionsbildgebung aus elektroanatomischem Mapping und Computertomographie weiterentwickelt (Abb.2).

Molekulare und experimentelle Kardiologie

Projektleiter: A. Yilmaz, C. Stumpf, C. Garlichs
Atherosklerose ist eine chronische Entzündungskrankheit. Die Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe fokussieren sich auf neue Pathomechanismen dieser Entzündungskrankheit mit dem Ziel, innovative Ansatzpunkte für die Therapie bzw. Prävention der Atherosklerose zu erarbeiten.

- Rolle von C-reaktivem Protein (CRP) und seines Rezeptors (FcγR) bei der Atherosklerose. Nach dem Aufbau einer umfangreichen Patienten-Datenbank wird die Rolle von CRP und FcγR bei der Initiation, Progression sowie Destabilisierung der Koronaren Herzkrankheit untersucht. In in-vitro Experimenten wird die stimulierende Rolle von CRP auf menschliche Endothelzellen charakterisiert.
- Rolle von CRP bei der Gefäß- bzw. Myokardschädigung im Rahmen eines Herzinfarktes. Im Infarktmodell am Kleintier wird durch Gabe von spezifischen Anti-CRP Antikörpern versucht, den schädigenden Einfluss von CRP auf die Myokardnekrose zu begrenzen.
- Rolle von dendritischen (DC) Zellen bei der Atherosklerose. In eigenen Studien zeigte sich eine bedeutende Rolle von DC bei der Plaque-Destabilisierung. Statine können diesen Prozess positiv beeinflussen. Aktuelle Studien konzentrieren sich auf die Rolle von DCs bei der Koronaren Herzkrankheit sowie beim Schlaganfall. Langfristiges Ziel ist die Nutzung von DCs als Vakzinierungsstrategie gegen Atherosklerose.
- Kalzifizierung von stenosierenden Aortenklappen. In Studien mit Mikro-Array-Analysen konnten wir eine differenzierte Expression von inflammatorischen Genen aufdecken.
- Bedeutung von Blutfluss-Profilen auf die Atherosklerose. Im Perfusionsmodell von Gefäßbifurkationen wird der Einfluss von laminaren und turbulenten Flussmustern auf entzündliche Gefäßreaktionen untersucht.
- Spezifische adulte kardiale Progenitorzellen (C-kit+/CD34-/CD45-) und deren Rolle beim Regenerationsprozess des Myokards.
- Entzündungsmechanismen in der Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie bzw. chronischen Herzinsuffizienz.
- Inflammatorische Biomarker zur Prädiktion von Koronarkalk / -stenosen.

Lehre

Die Klinik beteiligt sich mit 25 Veranstaltungen (Wintersemester 2008) von Vorlesungen bis zu praktischen Übungen an den Lehrveranstaltungen der Medizinischen Fakultät. Mitglieder der Klinik haben wiederholt den ersten Preis für Gute Lehre der Medizinischen Fakul-

tät erhalten. Interdisziplinäre Veranstaltungen finden mit den Abteilungen für Herzchirurgie, Anästhesiologie, Medizinische Mikrobiologie und den anderen internistischen Kliniken statt. Weiterhin ist die Medizinische Klinik 2 auch im neu geschaffenen Studiengang „Medical Process Management“ sowohl in der konzeptionellen Gestaltung als auch in der Lehre eingebunden. Die Arbeitsgruppe kardiale Computertomographie führt regelmäßige internationale Fortbildungskurse für Ärzte durch. Die Arbeitsgruppe Echokardiographie hält jährlich einen Workshop zu neuen Techniken ab. Hospitationen sind in allen Labors nach Vereinbarung möglich.

Ausgewählte Publikationen

Flachskampf FA, Gallasch J, Gefeller O, Gan J, Mao J, Pfahler AB, Wortmann A, Klinghammer L, Pflederer W, Daniel WG (2007) Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure. *Circulation*, 115: 3121-9

Ropers U, Ropers D, Pflederer T, Anders K, Kuettner A, Stilianakis NI, Komatsu S, Kalender W, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S (2007) Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*, 50: 2393-8

Yilmaz A, Lipfert B, Cicha I, Schubert K, Klein M, Raithe D, Daniel WG, Garlichs CD (2007) Accumulation of immune cells and high expression of chemokines/chemokine receptors in the upstream shoulder of atherosclerotic carotid plaques. *Exp Mol Pathol*, 82: 245-55

Cicha I, Goppelt-Struebe M, Muehlich S, Yilmaz A, Raaz D, Daniel WG, Garlichs CD (2008) Pharmacological inhibition of RhoA signaling prevents connective tissue growth factor induction in endothelial cells exposed to non-uniform shear stress. *Atherosclerosis*, 196: 136-45

Schmid M, Pflederer T, Jang IK, Ropers D, Sei K, Daniel WG, Achenbach S (2008) Relationship between degree of remodeling and CT attenuation of plaque in coronary atherosclerotic lesions: an *in vivo* analysis by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis*, 197: 457-64

Stumpf C, Lehner C, Raaz D, Yilmaz A, Anger T, Daniel WG, Garlichs CD (2008) Platelets contribute to enhanced MCP-1 levels in patients with chronic heart failure. *Heart*, 94: 65-9

Internationale Zusammenarbeit

Thomas J.Brady, Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens Healthcare Herzkatheter-Angiographieanlage (3 Labore)

GE Healthcare Vivid 7 (2 Geräte)

Siemens Healthcare Dual Source Computertomograph

Philips Echokardiographiegerät ie33

Biosense Webster (Johnson & Johnson) Carto Biosense Webster Electroanatomical Mapping System

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin III

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533363
Fax: +49 9131 8534770
www.med3.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Georg Schett

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Georg Schett
Tel.: +49 9131 8539133
Fax: +49 9131 8534770
georg.schett@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische Immunologie und Rheumatologie
- Ausgewählte Studien
- Klinische Infektionsimmunologie
- Immunogenetik und Transplantationsimmunologie

Struktur der Einrichtung

In der Medizinischen Klinik 3 waren bis zum September 2007 die Gebiete Immunologie, Rheumatologie, Hämatologie und Onkologie vertreten. Mit Berufung von Herrn Prof. Mackensen erfolgte eine Aufteilung in die jetzige Medizinische Klinik 3 (Rheumatologie/Immunologie) unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Georg Schett und die neu eingerichtete Medizinische Klinik 5 (Hämatologie/Onkologie) unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Andreas Mackensen.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die Pathogenese und Therapieentwicklung entzündlicher Gelenkerkrankungen, Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und systemischer Vaskulitiden, Pathogenese und Therapieentwicklung von Immundefizienzen, Infektionsimmunologie, Immunogenetik, Diagnose und Therapie allergischer Erkrankungen, Clearance apoptotischer Zellen erforscht sowie klinische Studien betrieben.

Ausgezeichnet wurde die Medizinische Klinik 3 als „EULAR Centre of Excellence“, mit dem DVO Forschungsgruppenpreis und Dr. Jörg Distler mit dem Ernst Jung Karriere Förderpreis.

Forschung

Klinische Immunologie und Rheumatologie

1) Pathomechanismen der Knochendestruktion bei der rheumatoiden Arthritis

Projektleiter: G. Schett, J. Zwerina

Mit einer Inzidenz von 1 % ist die RA die häufigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung und führt bei der Mehrheit der Patienten zu Knochendestruktionen und damit einhergehend zu Funktionsverlust. Daher wird die Pathophysiologie der Knochendestruktion mit Hilfe experimenteller Arthritismodelle untersucht. Es stehen Untersuchungen über die Mechanismen der Aktivierung knochenabbauender Zellen und Hemmung knochenbauender Zellen im Vordergrund.

2) Immunmodulation durch apoptotische und nekrotische Zellen

Projektleiter: M. Herrmann, R. Voll

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 Tumorstoffen wichtige Konsequenzen.

3) Regulation von NF- κ B

Projektleiter: R. Voll, M. Herrmann

Dieser Transkriptionsfaktor spielt eine zentrale Rolle bei der transkriptionellen Regulation zahlreicher Gene, die an der Entzündungs- und Immunreaktion beteiligt sind. Außerdem induziert NF- κ B mehrere antiapoptotische Faktoren, wodurch NF- κ B-Aktivierung Zelltod verhindern kann. Wegen der zentralen Bedeutung von NF- κ B für die Entzündungs- und Immunreaktion sollte die gezielte Inhibition von NF- κ B ein sehr effizientes neues Therapieprinzip entzündlicher Erkrankungen darstellen.

4) Analyse von Risikofaktoren und Langzeitoutcome bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses

Projektleiter: B. Manger

In einer Kohorte von 410 Patienten mit SLE werden in retro- und prospektiven Studien genetische, serologische und klinische Prädiktoren für den Langzeitverlauf untersucht. Ein Schwerpunkt liegt in der Untersuchung der akzelerierten Arteriosklerose und der Ovarialfunktion bei SLE.

5) Untersuchungen von Entzündungsmechanismen bei adulten M.Still

Projektleiter: J. Rech, B. Manger

Proinflammatorische Mechanismen und Zytokinprofile werden in Hinblick auf klinischen Verlauf und Outcome dieser seltenen, hoch entzündlichen Erkrankung untersucht, um geeignete Therapiestrategien zu entwickeln.

6) Mechanismen der Fibroblastenaktivierung in der systemischen Sklerose

Projektleiter: J. Distler

Bei der Sklerodermie kommt es zur 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 AG beschäftigt sich mit neuen Signalkaskaden, welche zum aktivierten Phänotyp der SSc Fibroblasten beitragen und mit der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Aktivierung von synovialen Fibroblasten durch

7) Mikropartikel bei der RA

Projektleiter: J. Distler

Mikropartikel werden von aktivierten und apoptotischen Leukozyten freigesetzt und akkumulieren in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit RA. Die AG konnte zeigen, dass diese Mikropartikel einen neuen Mechanismus der interzellulären Kommunikation darstellen. Sie scheinen eine wichtige Rolle für die chronische Entzündung und die progressive Gelenkdestruktion bei Patienten mit RA zu spielen. Die Mechanismen der Aktivierung der Fibroblasten und therapeutische Ansätze zu deren Hemmung werden untersucht.

8) Pathogenese der RPGN bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Projektleiter: J. Zwerina

In diesem Projekt werden die Ursachen der Nierenbeteiligung bei Patienten mit systemischen Vaskulitiden der kleinen Gefäße (ANCA-assoziierte Vaskulitiden) untersucht. Die Dysregulation des Immunsystems mit vermehrter Produktion proinflammatorischer Zytokine steht im Mittelpunkt. Anhand von Nierenbiopsien wird untersucht, ob die Überaktivierung intrazellulärer Signaltransduktionsmoleküle eine relevante Rolle für die Aktivierung der Nieren- und der Immunzellen spielen. Weiterhin wird die funktionelle Bedeutung dieser Moleküle in experimentellen RPGN-Modellen untersucht.

9) Rolle der 12/15 Lipoxygenase (12/15-LO) in der Immunantwort

Projektleiter: G. Krönke

12/15-LO ist ein zentrales Enzym im Arachidonsäuremetabolismus. In diesem Projekt sollen molekulare Wirkmechanismen der 12/15-LO und seiner Metabolite in Makrophagen und DCs beleuchtet, sowie eine mögliche Bedeutung dieses Enzyms bei der Phagozytose von apoptotischen Zellen und bei der Interaktion zwischen DCs und T-Lymphozyten untersucht werden. Es wird außerdem die Rolle der 12/15-LO in chronisch entzündlichen Erkrankungen mit Hilfe defizienter Mäuse in Krankheitsmodellen (TNF-transgene Mäuse, Kollagen-induzierte Arthritis) analysiert.

10) Studien im Bereich rheumatischer Erkrankungen

Projektleiter: M. Bäuerle, M. Ronneberger, J. Wacker, C. Stach

Im Rahmen von Studien werden Therapieansätze bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen untersucht. Der Schwerpunkt liegt in der Behandlung mit Biologika. Begleitend erfolgen Untersuchungen zur Klärung der Wirkprinzipien eingesetzter Substanzen, sowie die Standardisierung von Untersuchungstechniken.

11) Allergologie

Projektleiter: G. Eger

Die Abteilung für Allergologie befasst sich mit der Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapieverfahren allergischer Erkrankungen der inneren Organe.

Ausgewählte Studien

Prospektive, kontrollierte klinische Studie zum Effekt von Depot-Methyl-Prednisolon im Vergleich zu Placebo auf den Verlauf von kurzzeitig bestehender Gelenkentzündung. SAVE

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie der Phase II mit Atacicept bei Patienten mit RA, die noch nicht mit Anti-TNF α behandelt wurden und unzureichend auf Methotrexat ansprechen.

Eine multizentrische, unverblindete Phase IIIB-Nachbeobachtungsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Certolizumab pegol bei gleichzeitiger Verabreichung mit DMARDs bei Patienten mit mittlerer bis niedriger Krankheitsaktivität, die an Studie C87076 teilgenommen haben.

Eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 52-wöchige Phase IIIB-Studie im Parallelgruppendesign zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des pegylierten -Fab'-Fragments, Certolizumab

pegol, bei gleichzeitiger Verabreichung von anti-TNF mit DMARDs in stabiler Dosis bei Patienten mit mittlerer bis niedriger Krankheitsaktivität.

Klinische Infektionsimmunologie

Projektleiter: T. Harrer

Die Medizinische Klinik 3 ist eine der wichtigsten Anlaufstellen in Nordbayern für Patienten mit primären und sekundären Defektimmunitäten, für HIV-infizierte Patienten und Patienten mit einer Reihe von weiteren infektiösen Erkrankungen. Ein wichtiger Schwerpunkt 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 Immunomodulatoren erfolgt eine Beteiligung an klinischen nationalen und internationalen Multicenterstudien und Studien zur Erprobung neuer innovativer Medikamente, sowie Untersuchungen zur Pathogenese der Borreliose.

Immungenetik und Transplantationsimmunologie

Projektleiter: B. Spriewald

Inhalt ist die Versorgung des Eurotransplantbereiches des Transplantationsverbundes Nordbayern mit den Transplantationszentren Erlangen-Nürnberg, Würzburg und Regensburg. Das Labor ist von der European Federation of ImmunoGenetics akkreditiert. Ein Forschungsschwerpunkt ist die Induktion von Transplantations-toleranz und Verhinderung der Transplantatarteriosklerose mittels der Applikation von Donor-Alloantigenen und der Blockade von T-Zell Kostimulation. Ein wesentlicher Beitrag zur klinischen Forschung wird durch die Bestimmung von anti-HLA Alloantikörpern geleistet. Die Arbeiten des Labors beschäftigen sich mit der Bestimmung von Zytokin-Polymorphismen und deren Assoziation mit rheumatischen Erkrankungen.

Lehre

Das Lehrangebot der Medizinischen Klinik 3 ist mit Vorlesungen, Seminaren und Blockpraktika Das Graduiertenkolleg ist in den SFB 643 integriert und beschäftigt sich mit Strategien der

zellulären Immunintervention, Sprecher: Prof M. Herrmann.

Ausgewählte Publikationen

Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkon-taite I (1997) Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 390: 350-1

Bondanza A, Zimmermann VS, Rovere-Querini P, Turnay J, Dumitriu IE, Stach CM, Voll RE, Gaipal 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

Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, Korb A, Smolen J, Hoffmann M, Scheinecker C, van der Heide D, Landewe R, Lacey D, Richards WG, Schett G (2007) Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*, 13: 156-63

McInnes IB, Schett G (2007) Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*, 7: 429-42

Neubert K, Meister S, Moser K, Weisel F, Masada D, Amann K, Wiethö C, Winkler TH, Kalden JR, Manz RA, Voll RE (2008) The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med*, 14: 748-55

Nimmerjahn F, Ravetch JV (2008) Fc γ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol*, 8: 34-47

Internationale Zusammenarbeit

Prof. G. Firestein, University of California, San Diego, USA

Prof. E. Wagner, Prof J Penninger, Prof K Redlich, Prof J Smolen, Institut für Molekulare Biotechnologie, Vienna, Österreich

Prof. S. Kiechl, Prof L Wildt, Univ.-Klinik Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Prof. L. Joosten, Radboud University, Nijmegen, Niederlande

Prof. J. B. Imboden, University of California, San Francisco, USA

Prof. J. Savill, Prof I Dransfield, The University of Edinburgh, Großbritannien

Prof. D. S. Pisetzky, Durham University, Durham, USA

Prof. T. Swaak, Erasmus Universiteit Rotterdam, Niederlande

Prof. J. van de Winkel, University Medical Center Utrecht, Niederlande

Prof. A. Tincani, Hospital and University of Brescia, Italien

Prof. D. Isenberg, Centre for Rheumatology Research, London, Großbritannien

Prof. O. P. Rekvig, University of Tromsø, Norwegen

Prof. S. Muller, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS, Strassbourg, Frankreich

Prof. Y. Shoenfeld, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

Prof. A. Manfredi, Immunologia Clinica, Milano, Italien

Prof. B. Walker, Boston Medical Center, Boston, USA

Prof. B. Autran, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, Frankreich

Prof. A. Vandamme, Katholieke Universiteit Leuven, Niederlande

Forschungsrelevante Großgeräte

Scanco Medical AG XtremeCT *in vivo* MicroCT Scanner

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Molekular-Immunologische Abteilung

Adresse

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535913
Fax: +49 9131 8539343
www.molim.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck
Tel.: +49 9131 8535912
Fax: +49 9131 8539343
hjaeck@molmed.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Nonsense-Codon vermittelter Abbau (NMD) von nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)
- Die Rolle von kleinen nicht-kodierenden RNAs (miRNA) in der Kontrolle der B-Zellreifung und der Antigen-induzierten B-Zellaktivierung
- Molekulare Kontrolle der frühen B-Zelldifferenzierung
- Signaltransduktion in B-Zellen

Struktur der Einrichtung

Die Abteilung für Molekulare Immunologie ist eine eigenständige Abteilung der Medizinischen Klinik 3 (Extraordinariat) und wurde 1997 gegründet. Die Räumlichkeiten der Abteilung für Molekulare Immunologie befinden sich im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum. In der Abteilung für Molekulare Immunologie arbeiten neben dem Abteilungsleiter noch drei promovierte Wissenschaftler, 8 naturwissenschaftliche Doktoranden, 4 technische Angestellte, eine Sekretärin und wechselnde Diplomanden, Masterstudenten und Praktikanten. Neben der grundlagenorientierten Erforschung der humoralen Immunität, insbesondere der B-Zellbiologie, wird in der Abteilung für Molekulare Immunologie intensiv an der Ausbildung von Studenten der Biologie und Molekularmedizin gearbeitet.

Forschung

Die Forschung konzentriert sich auf die Aufklärung von molekularen Mechanismen der Entwicklung, Aktivierung und Differenzierung

von B-Zellen in Zellkultursystemen und im Mausmodell. Das Methodenspektrum reicht dabei von molekularbiologischen Methoden über die Kultivierung primärer eukaryotischer Zellen und der Zellanalyse und -sortierung bis zur Konstruktion transgener Mäuse. In Zellkultursystemen werden laufend neue regulatorische Faktoren identifiziert, z.B. miRNAs, Adaptorproteine oder Transkriptionsfaktoren, die zunächst in Zellkultursystemen analysiert werden. Nachfolgend werden neue Mausmodelle mittels homologer Rekombination in ES-Zellen und Blastozysteninjektion, sowie durch Pronukleusinjektion etabliert und untersucht. Die Abteilung ist durch ihre führende Rolle bei DFG-Forscherverbänden (GKS92 und FOR832) lokal und durch den Arbeitskreis Biologie der B-Lymphozyten in der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) national hervorragend vernetzt.

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung konzentriert sich auf die Aufklärung der molekularen Mechanismen der Reifung Antikörper-produzierender B-Lymphozyten sowie der Entstehung von B-Zell-Tumoren und Autoimmunerkrankungen. B-Lymphozyten tragen Immunglobulin (Ig) Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, mit deren Hilfe sie körperfremde Antigene bzw. Pathogene binden können. Diese Rezeptoren, die aus zwei identischen schweren IgH- und zwei identischen leichten IgL-Ketten bestehen, unterscheiden sich in ihrer Antigenbindungsstelle von Zelle zu Zelle. Wenn B-Zellen während einer Infektion durch Pathogen aktiviert werden, entwickeln sie sich zu Plasmazellen, die große Mengen an löslichen Antikörpermolekülen produzieren. Diese Antikörper wiederum binden an das Pathogen und führen zu dessen Zerstörung (Abb. 1).

Während ihres Reifungsprozesses im Knochenmark durchlaufen B-lymphoide Zellen mehrere Stadien, die durch die Umlagerung von Gensegmenten zunächst am IgH- und später am IgL-Lokus gekennzeichnet sind (VDJ-Rekombination). Jeder dieser Umlagerungsprozesse muss sorgfältig kontrolliert werden, um die Entstehung von leukämischen bzw. autoreaktiven B-Zellen zu verhindern. Ein entscheidender Schritt am ersten wichtigen Kontrollpunkt ist die Synthese des sogenannten Prä-B-Zell-Rezeptors (prä-BZR) auf frühen Vorläuferzellen. Nur Prä-B-Zellen, die die neu synthetisierte IgH-Kette in einen prä-BZR einbauen können, überleben und proliferieren. Sobald die Zelle eine paarende IgL-Kette produziert, wird diese mit der bereits vorhandenen IgH-Kette

zum sogenannten Antigen- bzw. B-Zell-Rezeptor (BZR) zusammengebaut. Es werden aber nur solche B-Zellen aus dem Knochenmark in die peripheren Organe entlassen, die keine körpereigenen Strukturen erkennen. Nach Kontakt mit ihrem spezifischen Antigen kann die reife B-Zelle in sekundären lymphatischen Organen zu antikörper-produzierenden Plasmazellen oder zu Gedächtnis-B-Zellen differenzieren.

Nonsense-Codon vermittelter Abbau (NMD) von nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)

Projektleiter: H.-M. Jäck, J. Wittmann
Nonsense-mRNAs entstehen während der B-Zellreifung als Folge einer fehlerhaften VDJ-Umlagerung. Da diese fehlerhaften mRNAs zu potentiell toxischen Proteinen umgeschrieben werden können, ist die Aufklärung der Kontrollmechanismen des nonsense-mediated mRNA decay (NMD) solcher mRNAs und der daran beteiligten Faktoren von besonderem Interesse. Die Beteiligung des NMD an der Lymphozytenreifung wird anhand einer Maus untersucht, in dem ein von uns identifizierter NMD-Faktor konditionell in B-Lymphozyten deletiert werden kann.

Die Rolle von kleinen nicht-kodierenden RNAs (miRNA) in der Kontrolle der B-Zellreifung und der Antigen-induzierten B-Zellaktivierung

Projektleiter: H.-M. Jäck, J. Wittmann
miRNAs, kleine, nicht-kodierende RNAs, kontrollieren die Expression von spezifischen Zielgenen post-transkriptionell über die Bindung an den 3'-untranslatierten Bereich von mRNAs, was entweder die Translation verhindert oder zum Abbau der jeweiligen mRNA führt. Gegenwärtig wird die Beteiligung von miRNAs an der Entwicklung normaler und entarteter B-Zellen sowie an der Pathogenese von Autoimmunerkrankheiten untersucht. Dazu wurden bereits Expressionsprofile von miRNAs in verschiedenen B-Zellreifungsstadien sowie in Myelom- und Lymphomzellen über Hochdurchsatzsequenzierung von miRNA-Büchereien erstellt. Diese dienen nun als Grundlage für weitere funktionelle Analysen von spezifischen, eventuell kausal an der Entstehung des multiplen Myeloms oder von B-Zell-Lymphomen beteiligten miRNAs dienen (Abb. 2).

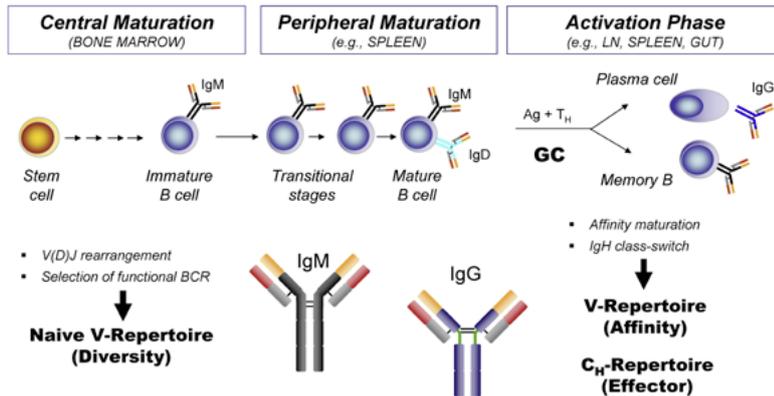


Abb 1: Überblick - Humorale Immunität

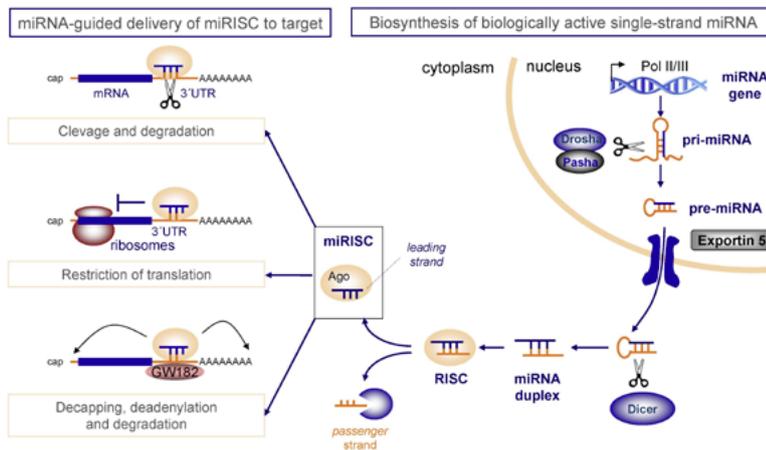


Abb 2: RNA-Interferenz durch endogene microRNA

Molekulare Kontrolle der frühen B-Zell-differenzierung

Projektleiter: H.-M. Jäck, W. Schuh

Dieses Projekt konzentriert sich auf die Aufklärung von Kontrollmechanismen der frühen B-Zellreifung und im Speziellen auf die Signaltransduktion des prä-BZR. Durch Transkriptom- und Proteomanalysen konnten bereits zahlreiche zelluläre Komponenten der prä-BZR-Signalkaskade identifiziert werden, unter anderem der Transkriptionsfaktor Krüppel-like Factor 2 (KLF2) und einige kleine nicht kodierende miRNA. Die Funktion von KLF2 während der B-Zellreifung und Aktivierung reifer B-Zellen wird derzeit in einer Maus untersucht, in dem das KLF2-Gen konditionell und spezifisch in B-lymphoiden Zellen deletiert werden kann.

Signaltransduktion in B-Zellen

Projektleiter: D. Mielenz

Das Alleinstellungsmerkmal jeder einzelnen B-Zelle ist der B-Zellrezeptor (BZR), der spezifisch ein fremdes Antigen erkennt und somit einerseits die effektive und spezifische Immunantwort ermöglicht, aber gleichzeitig potenzi-

ell gefährliche Interaktionen von B-Zellen mit körpereigenen Substanzen verhindert. Neu entstandene B-Zellen müssen daher positiv auf die Anwesenheit des BZR selektioniert werden. Gleichzeitig ist eine negative Selektion erforderlich, bei der selbstreaktive B-Zellen aussortiert werden. Zudem muss der BZR in der Lage sein, fremde Substanzen (=Antigene) jeglicher Struktur zu erkennen. Die verschiedenen Anforderungen, die im Zuge der Entstehung, Entwicklung und Selektion an den BZR gestellt werden, erfordern daher eine fein abgestimmte intrazelluläre Signalübertragungsmaschinerie, deren Elemente einerseits bislang noch nicht vollständig charakterisiert sind und andererseits von anderen Rezeptoren, z.B. CD40, angesteuert werden. Das Hauptziel dieses Projektes war und ist die Identifizierung neuer Signalelemente in B-Zellen. Dabei wurden bisher drei neue Adaptorproteine entdeckt, deren Funktion einerseits bei proximalen und distalen Signalen des BZR und andererseits bei anderen Rezeptoren auf B-Zellen, z.B. CD40, untersucht werden.

Lehre

Die Abteilung beteiligt sich mit Praktika, Vorlesungen und Seminaren an den Bachelor- und Masterstudiengängen in Biologie und Molekularmedizin und bietet die Möglichkeit an, Bachelor- und Masterarbeiten eingebettet in die aktuelle Forschung in der Abteilung anzufertigen. Die Doktorandenausbildung im Rahmen des Graduiertenkollegs GRK 592 und der Forschergruppe FOR 832 beinhaltet zahlreiche Literaturseminare und Workshops, wie z.B. die Anleitung zum Verfassen wissenschaftlicher Manuskripte in Englisch und Kurse zum Erlernen von Präsentations- und Vortragstechniken. Außerdem erhalten die Doktoranden die Gelegenheit, sich an der Organisation des internationalen Erlanger-Graduiertenkolleg-Symposiums zu beteiligen.

Ausgewählte Publikationen

Wittmann J, Hol EM, Jaeck HM (2006) hUPF2 silencing identifies physiologic substrates of mammalian nonsense-mediated mRNA decay. *Mol Cell Biol*, 26: 1272-87

Avramidou A, Kroczek C, Lang C, Schuh W, Jaeck HM, Mielenz D (2007) The novel adaptor protein Swiprosin-1 enhances BCR signals and contributes to BCR-induced apoptosis. *Cell Death Differ*, 14: 1936-47

Morris C, Wittmann J, Jaeck HM, Jalinot P (2007) Human INT6/eIF3e is required for nonsense-mediated mRNA decay. *EMBO Rep*, 8: 596-602

Schuh W, Meister S, Herrmann K, Bradl H, Jaeck HM (2008) Transcriptome analysis in primary B lymphoid precursors following induction of the pre-B cell receptor. *Mol Immunol*, 45: 362-75

Vettermann C, Herrmann K, Albert C, Roth E, Boesl MR, Jaeck HM (2008) A unique role for the lambda5 nonimmunoglobulin tail in early B lymphocyte development. *J Immunol*, 181: 3232-42

Wittmann J, Jaeck HM (2008) Chapter 13. Identifying substrates of mRNA decay factors by a combined RNA interference and DNA microarray approach. *Methods Enzymol*, 449: 263-94

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Matthias Wabl, University of California, San Francisco, USA

Prof. Dr. Heinz Jacobs, University of Amsterdam, Niederlande

Kongresse und überregionale Fortbildungen

15.09.2007: Internationales Symposium 10 Jahre Molekulare Immunologie, Erlangen

17.10.-19.10.2008: 2. Internationales GK Symposium, Regulatoren der Adaptiven Immunität, Erlangen

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin IV

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539002
Fax: +49 9131 8539209
www.medizin4.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt
Tel.: +49 9131 8539002
Fax: +49 9131 8539209
med4@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Entstehung und Progression von chronischen Nierenerkrankungen
- Pathophysiologische Relevanz Hypoxie-induzierter Genexpression
- Pathogenese der arteriellen Hypertonie und ihrer Endorganschäden
- Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen
- Systemische Auswirkungen von Nierenerkrankungen und Nierenersatztherapie

Struktur der Einrichtung

Zum Lehrstuhl für Innere Medizin IV gehören die Medizinische Klinik 4 mit Schwerpunkt Nieren- und Hochdruckkrankheiten am Universitätsklinikum im Verbund mit der gleichnamigen Klinik am Klinikum Nürnberg. Sie bilden gemeinsam das größte Forschungs- und Behandlungszentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten in Deutschland.

Im Bereich des Lehrstuhls arbeiten insgesamt über 90 Mediziner und Naturwissenschaftler. Die patientennahe und experimentelle Forschung zielt darauf ab, die Entstehung von Nieren- und Hochdruckkrankheiten und deren Progression und Folgeschäden besser zu verstehen, neue therapeutische Ansätze zu identifizieren und Therapieoptionen zu evaluieren. Forschungsprojekte am Lehrstuhl tragen wesentlich zu Forschungsverbänden, wie der KFO 106 (Endorganschäden bei arterieller Hypertonie) und dem SFB 423 (Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen) bei und prägen damit den Forschungsschwerpunkt „Nieren- und Kreislaufkrankheiten“ der Medizinischen Fakultät.

Die klinischen Schwerpunkte umfassen die Diagnostik und Therapie von Nierenerkrankungen, die Nierentransplantation, die Diagnostik und Therapie essentieller und sekundärer Hypertonie und die Behandlung von Sepsis und Multiorganversagen. An die Klinik angeschlossen sind das Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg und das nordbayerische Regionalzentrum des Sepsisnetzwerkes SepNet.

Forschung

Entstehung und Progression von chronischen Nierenerkrankungen

Projekte in diesem Bereich untersuchen Veränderungen spezialisierter renaler Zellen in Zusammenhang mit der Entstehung von Nierenerkrankungen und die Mechanismen, die nach initialer Schädigung entweder zur Reparatur oder zu progredientem Funktionsverlust führen. Dazu werden Untersuchungen an isolierten glomerulären, endothelialen oder tubulären Zellen durchgeführt, sowie an menschlichem Nierengewebe und Tierexperimente. Einen Schwerpunkt bilden Untersuchungen zur Regulation des Wachstums- und Migrationsverhaltens von glomerulären Zellen und deren Beeinflussung durch Zytokine, Zellzyklusregulatoren und Hemmsubstanzen, sowie zur Rolle von Integrin-Rezeptoren. Ein anderer Projektbereich umfasst Untersuchungen des Einflusses der autonomen Innervation der Niere auf entzündliche Vorgänge bei Nephritiden. Zu den Projekten, die primär die renalen Gefäße betreffen, gehören Untersuchungen zur Rolle von oxidativem Stress bei diabetischer Nephropathie. Parallel zu den experimentellen Untersuchungen werden klinische Studien zur Beeinflussung der Progression von bestimmten Nierenerkrankungen, z. B. bestimmten Glomerulonephritiden und Zystennieren durchgeführt.

Pathophysiologische Relevanz Hypoxie-induzierter Genexpression

Ein Pathomechanismus, der besonders intensiv bearbeitet wird, betrifft die Rolle von Hypoxie im Rahmen von Nierenschäden. Im Mittelpunkt steht dabei die Regulation und funktionelle Bedeutung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren HIF-1 und HIF-2.

Ausgehend von Untersuchungen zu deren physiologischer Expression und der sie regulierenden Enzyme, wird die Aktivierung des HIF Systems bei unterschiedlichen Nierenerkrankungen untersucht und getestet, ob der Verlauf

von Nierenschäden durch Modulation des Systems beeinflusst werden kann. Hierbei konnte mit Hilfe von Hemmstoffen der HIF abbauenden Enzyme eine Nephroprotektion erreicht werden. Diese tierexperimentellen Befunde sind möglicherweise in die Klinik transferierbar, um unter Risikokonstellationen ein akutes Nierenversagen zu vermeiden und den Ischämie- und Reperfusionsschaden im Rahmen der Nierentransplantation zu verringern.

Gleichzeitig werden auch die langfristigen Folgen von Hypoxie auf die Nierenstruktur untersucht und dabei insbesondere auf Fibroseentstehung, auf die Transformation von Epithelzellen und auf das Wachstum von Nierenzysten. Mit der Rolle von HIF in Nierenkarzinomen beschäftigt sich eine im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum angesiedelte Nachwuchsforschergruppe (PD Dr. M. Wiesener).

Besondere Implikationen haben die Mechanismen Hypoxie-induzierter Genexpression auch für die Regulation der Blutbildung über die Synthese des Hormons Erythropoietin (EPO). Neben tierexperimentellen Untersuchungen konnte erstmals in einer Phase I/II Studie bei Dialysepatienten gezeigt werden, dass durch die Applikation eines Hemmstoffs des HIF-Abbaus die endogene EPO Produktion sowohl in als auch außerhalb der Niere stimuliert werden kann.

Pathogenese der arteriellen Hypertonie und ihrer Endorganschäden

Im Mittelpunkt dieses Forschungsschwerpunktes stehen Untersuchungen zu den durch hohen Blutdruck induzierten Endorganschäden an Nieren, Herz, Augen und Gefäßen und zur Ätiologie und Pathogenese der Hypertonie. Einen Schwerpunkt bilden Studien zum Salzhaushalt, die der Hypothese nachgehen, dass nicht osmotisch aktive Kochsalzspeicher im Organismus existieren, deren Kapazität wesentlichen Einfluss hat auf das Blutdruckverhalten. Besondere Relevanz scheinen diese Mechanismen in der Haut zu haben, wo Veränderung der Kochsalzzufuhr die Neubildung von Lymphgefäßen beeinflusst.

Weitere experimentelle Projekte befassen sich mit der Rolle des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathischen Nervensystems für die Pathogenese der Hypertonie und das Auftreten von Nierenschäden bei Bluthochdruck. Dabei kommen elektrophysiologische Untersuchungen an Ganglienzellen, biochemische Messungen von Gewebshormonen, funktionell-genomische Ansätze in gentechnisch veränderten

Mäusen, und Untersuchungen entnommener Gewebe zur Anwendung.

Elektrophysiologische Messungen der sympathischen Nervenaktivität werden nicht nur am Tiermodell, sondern mit der Methode der Mikroneurographie auch am Menschen durchgeführt. Indirekt wird die sympathisch-nervöse Steuerung der Nierenfunktion und der Endothelfunktion der Nierengefäße durch die Messung der Nierendurchblutung und der Natriumausscheidung beurteilt.

Andere klinische Studien befassen sich mit der Regulation der Endothelfunktion, insbesondere durch Lipide und Hormone. In Kooperation mit der universitären Augenklinik werden Perfusion, Struktur und Endothelfunktion der retinalen Gefäße bei Hypertonikern analysiert.

Eine von Prof. Schmieder koordinierte klinische Forschungsgruppe „Endorganschäden bei arterieller Hypertonie“ (KFO 106) verfügt für ihre Untersuchungen über eine klinische Forschungsstation an der Medizinischen Klinik 4.

Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen

In Kooperation mit den Kliniken für Urologie und Chirurgie werden 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 Ausgangsfunktion von Spenderorganen.

Die Klinik hat dazu an zahlreichen Studien zur Testung neuer immunsuppressiver Medikamente und Strategien teilgenommen und war unter anderem wesentlich an der Elite Symphony Studie beteiligt.

Ein weiterer Aspekt dieses Forschungsbereichs liegt in der besseren Charakterisierung der Spenderorganfunktion. In Kooperation mit der Deutschen Stiftung Organtransplantation wurden Spenderorgane in Bayern untersucht, um Parameter zu identifizieren, die eine Vorhersage über den Verlauf der Nierentransplantation erlauben und so bei der Entscheidung zur Organverwendung helfen können.

Während der ersten Monate nach Transplantation werden Markerproteine in Blut und Urin gesucht, die eine Abstoßungsreaktion frühzeitig anzeigen. Weitere prospektive Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Einfluss der Nierentransplantation auf den Verlauf von Gefäßverkalkungen.

Parallel zu dem klinischen Forschungsprogramm werden tierexperimentelle Untersuchungen am Rattenmodell durchgeführt, um neue Ansätze einer Verbesserung der Organfunktion zu testen.

Systemische Auswirkungen von Nierenerkrankungen und Nierenersatztherapie

Etwa 10% der Bevölkerung haben eine chronische Nierenerkrankung, gemessen an einer

Einschränkung der Nierenfunktion und/oder einer vermehrten Eiweißausscheidung im Urin. Damit sind das Risiko eines progredienten Funktionsverlustes, sowie ein erheblich gesteigertes kardiovaskuläres Risiko verbunden. Forschungsprojekte des Lehrstuhls beschäftigen sich in diesem Zusammenhang mit epidemiologischen Fragestellungen, Aspekten der Versorgungsforschung, den Ursachen des erhöhten kardiovaskulären Risikos und der Optimierung der Nierenersatztherapie.

Zum Teil in Kooperation mit der Medizinischen Klinik 2 werden Atherogenesemechanismen und die spezifischen Auswirkungen eingeschränkter Nierenfunktion auf Gefäßveränderungen untersucht. Dazu gehören z.B. experimentelle Untersuchungen zur Rolle von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und zur verminderten Gefäßneubildung bei Niereninsuffizienz.

Zu den systemischen Auswirkungen von Nierenerkrankungen gehören typischerweise eine Anämie und Störungen des Kalzium-Phosphat-haushaltes, die beide auch kardiovaskuläre Risikofaktoren sind. Hierbei nimmt die Klinik in Kooperation mit regionalen Dialysezentren an zahlreichen Multizenterstudien teil.

Eine seltene Komplikation der Anämiebehandlung mit rekombinantem EPO, das zur Behandlung der renalen Anämie eingesetzt wird, besteht in der Ausbildung einer sogenannten „Pure red cell aplasia“ durch EPO Antikörper. Hierzu wird eine Therapiestudie mit einem neuen, nicht mit den Antikörpern kreuzreagierenden EPO-Mimetikum federführend durchgeführt.

Zur Frage, wie weit Statine die schlechte kardiovaskuläre Prognose von Dialysepatienten verbessern, wurde die AURORA Studie durchgeführt.

Weitere klinische Untersuchungen beschäftigen sich mit dem akuten Nierenversagen, insbesondere im Kontext mit Sepsis und Multiorganversagen. Das an der Medizinischen Klinik 4 in Erlangen und Nürnberg angesiedelte nordbayerische SepNet Regionalzentrum beteiligte sich an Beobachtungs- und Therapiestudien und hat wesentlich zur sogenannten VISEP Studie beigetragen.

Lehre

Der Lehrstuhl trägt mit den Kliniken in Erlangen und Nürnberg zum gesamten kurrikularen Lehrangebot im Bereich der Inneren Medizin bei, einschließlich der Hauptvorlesung, Blockpraktika, Untersuchungskursen und Ausbildung im Praktischen Jahr. Ergänzt wird das Unterrichtsangebot durch zahlreiche speziellere Seminare und die federführend durchgeführten Wahlpflichtkurse (Intensivmedizin, Transplantationsmedizin, Niere und Gefäßsystem). Daneben besteht die Möglichkeit zu Fakulturen und Hospitationen. Um die Verbindung experimenteller Forschung mit klinischer Pathophysiologie aufzuzeigen, wurde erstmals

eine Ringvorlesung für Studierende höherer Semester organisiert.

Ausgewählte Publikationen

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF, ELITE-Symphony Study (2007) Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, 357: 2562-75

Boutin AT, Weidemann A, Fu Z, Mesropian L, Gradin K, Jamora C, Wiesener M, Eckardt KU, Koch CJ, Ellies LG, Haddad G, Haase VH, Simon MC, Poellinger L, Powell FL, Johnson RS (2008) Epidermal sensing of oxygen is essential for systemic hypoxic response. *Cell*, 133: 223-34

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, German Competence Network Sepsis (SepNet) (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 358: 125-39

Weidemann A, Bernhardt WM, Klanke B, Daniel C, Buchholz B, Câmpeanu V, Amann K, Warnecke C, Wiesener MS, Eckardt KU, Willam C (2008) HIF activation protects from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 19: 486-94

Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F, AURORA Study Group (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 360: 1395-407

Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, Park JK, Beck FX, Müller DN, Derer W, Goss J, Ziomber A, Dietsch P, Wagner H, van Rooijen N, Kurtz A, Hilgers KF, Alitalo K, Eckardt KU, Luft FC, Kerjaschki D, Titze J (2009) Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*, 15: 545-52

Internationale Kooperationen

Internationale Kooperationen sind auf den Internetseiten der Medizinischen Klinik 4 aufgeführt: www.medizin4.uk-erlangen.de

Kongresse und überregionale Fortbildungen

03.03.2007: Sepsis und Multiorganversagen, Nürnberg

22.–23.02.2008: Target Organ Damage in Arterial Hypertension, Erlangen

17.–19.10.2008: Molecular Targets in Renal Disease, Bamberg

Medizinische Klinik 5 - Hämatologie und Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535955
Fax: +49 9131 8535958
www.medizin5.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen
Tel.: +49 9131 8535955
Fax: +49 9131 8535958
andreas.mackensen@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Adoptive T-Zell-Therapie
- Tumor Immune Escape
- Natürliche Killer (NK-) Zellen
- Antikörper
- HLA-Labor

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie am Universitätsklinikum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg wurde zum 01.10.2007 neu eingerichtet. Der Lehrstuhlinhaber Prof. Dr. Andreas Mackensen ist zugleich Direktor der neu eingerichteten Medizinischen Klinik 5 für Hämatologie und Internistische Onkologie am Department für Innere Medizin des Universitätsklinikums Erlangen.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 61 Mitarbeiter (davon 15 über Drittmittel finanziert). Die Forschungen werden von 10 promovierten Wissenschaftlern/innen, 12 Doktoranden/innen und 9 technischen Assistentinnen durchgeführt.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden neue Strategien der zellulären und humoralen Immunintervention zur Behandlung maligner Erkrankungen erforscht. Ein Schwerpunkt sind Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigen, welche Mechanismen Tumorzellen entwickeln, um sich dem Immunsystem zu entziehen. Zudem befassen sich Forschungsprojekte mit der Rolle verschiedener Immunzellen (T- und NK-Zellen) bei der Graft-versus-Host Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation. Der Lehrstuhl betreibt gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Rheumatologie das Labor für Immunogenetik und Transplantation (HLA-Labor, Leiter PD Dr. B. Spriewald), hier stehen

unter anderem die hoch auflösende HLA-Klasse I und II Typisierung und die Chimärisusanalyse nach allogener Stammzelltransplantation zur Verfügung. Das HLA-Labor ist seit 1999 von der European Federation of Immunogenetics (EFI) akkreditiert und stellt als eines von bundesweit zwölf Spenderlaboren der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) die immunogenetische Diagnostik für den nordbayrischen Raum bereit.

Klinische Schwerpunkte sind die Neoplasien des blutbildenden und lymphatischen Systems (Leukämien, Myelodysplasien, myeloproliferative Erkrankungen, maligne Lymphome und das multiple Myelom) sowie andere Malignome (Sarkome, gastrointestinale Tumore, Hodentumore, Kopf-Hals-Tumore, Bronchialkarzinome und Urogenitale Tumore). Am Lehrstuhl für Hämatologie & Internistische Onkologie werden alle Behandlungsmethoden bis hin zur allogenen Stammzelltransplantation angeboten. Im Jahr 2008 erfolgte mit der Gründung des ambulanten uro-onkologischen Therapiezentrum AURONTE, gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Urologie, ein wichtiger Schritt zur interdisziplinären Behandlung urologischer Tumore.

Forschung

Adoptive T-Zell-Therapie

Projektleiter: A. Mackensen, M. Aigner, S. Völkl
Im Rahmen des SFB 643 „Zelluläre Immunintervention“ werden in der Arbeitsgruppe (AG) Prof. Mackensen/Dr. Aigner im Projekt C8 neue Strategien zur Erweiterung der Antigen-spezifität und Optimierung der Funktion von tumorantigen-spezifischen T-Zellen für eine adoptive T-Zell Therapie entwickelt.

Im Rahmen einer vom Bayerischen Immuntherapie-Netzwerk (BayImmuNet) geförderter klinischer Forschergruppe (Leiter Prof. Mackensen) sollen tumorspezifische T-Zellen zur Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen unter den sogenannten Good Manufacturing Practice (GMP) Richtlinien, die einen Einsatz von solchen Zellprodukten im Rahmen klinischer Studien erlauben, hergestellt werden.

Eine besondere Rolle bei der Regulation des Immunsystems kommt der Population von humanen TCR α / β + CD4- CD8- doppelt-negativen (DN) T-Zellen zu. Ein Schwerpunkt dieses von der DFG geförderten Projekts der AG Prof. Mackensen/Dr. Völkl liegt im Nachweis einer immunregulatorischen Funktion humaner DN T-Zellen. Zusätzlich soll der Mechanismus der

Suppression aufgeklärt werden. Des Weiteren soll untersucht werden, welche biologische Relevanz humanen DN T-Zellen bei überschießenden Immunreaktionen (Autoimmunität, Transplantatabstoßung) zukommt. Langfristiges Ziel ist die Entwicklung eines klinischen Ansatzes zum Transfer von DN T-Zellen zur Behandlung bei der Graft-versus-Host Erkrankung nach allogener Knochenmarktransplantation.

Tumor Immune Escape

Projektleiter: A. Mackensen, M. Aigner, K. Singer, R. Gary

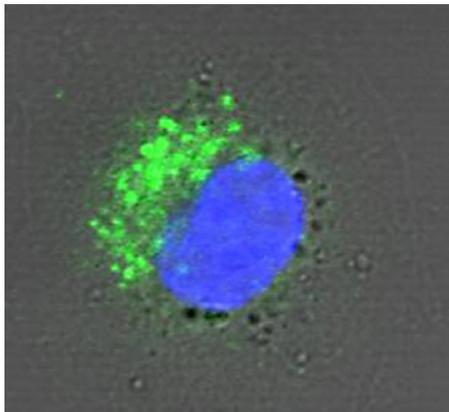
Tumoren können sich auf vielfältige Weise der Erkennung durch das Immunsystem entziehen und der anti-tumoralen Immunantwort entkommen (Immune escape). Ein bekannter Immune Escape Mechanismus ist die Dysregulation der Antigen-Prozessierungs-Maschinerie (APM), die die Gesamtheit aller Proteine und Komplexe, die an der Verarbeitung intrinsischer und extern aufgenommener Antigene beteiligt sind, umfasst. Ziel eines von der deutschen José-Carreras-Leukämie Stiftung geförderten Projektes (Prof. Mackensen) ist es, die Bedeutung der Expression und Funktionalität von APM Komponenten bei der Entstehung der akuten myeloischen Leukämie zu untersuchen. Da Tumoren in der Lage sind, sich durch Modulation ihres Stoffwechsels gegenüber dem umgebenden Gewebe Wachstumsvorteile zu verschaffen, ist die Erforschung des Tumormetabolismus und dessen Wirkung auf das adaptive Immunsystem in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses in der Tumorimmunologie gerückt. Der Einfluss von durch Tumoren sezernierte Stoffwechselprodukte auf die Aktivierung, Vermehrung und Effektorfunktionen von zytotoxischen CD8+ T-Zellen ist Gegenstand eines im Rahmen des interdisziplinären klinischen Forschungszentrums (IZKF) geförderten Projektes der AG Prof. Mackensen/Dipl. Biol. K. Singer.

Allgemein werden T-Zell-Immunantworten durch Antigen-Erkennung von Peptid-MHC-Komplexen über spezifische T-Zell-Rezeptoren initiiert. Während dieser spezifischen Interaktion zwischen T-Zellen und antigen-präsentierenden Zellen akquirieren T-Zellen Plasmamembran-Fragmente und Oberflächenmoleküle von ihren Zielzellen, ein Prozess, der als Trogozytose bezeichnet wird. Dieses neuartige Phänomen wird von der AG Prof. Mackensen/Dipl. Biol. R. Gary auf seine Bedeutung bei der Ausprägung einer anti-tumoralen Immunantwort charakterisiert. Die Förderung erfolgt durch die DFG.

Natürliche Killer (NK-) Zellen

Projektleiter: E. Ullrich

Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Evelyn Ullrich, Dipl. Biol. Kathrin Meinhardt und Alexandra Abendroth ist die Rolle von Natürlichen Killer (NK)-Zellen in der zellulären Immunregulation, speziell in der Tumorabwehr und Knochenmarkstransplantation bei malignen hämatologischen Erkrankungen. Für den Therapieerfolg der allogenen Knochenmarkstransplantation (KMT) oder Stammzelltransplantation (SCT) bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien sind neben der Chemotherapie bzw. Ganzkörperbestrahlung vor allem Spender-Immunzellen verantwortlich. Diese zeigen nicht nur die gewünschte antitumorale Wirkung (Graft-versus-Leukämie-Effekt, GVL), sondern sind Hauptverursacher



Konfokale Mikroskopie einer aktivierten NK-Zelle mit starker Perforin-Expression (grüne Fluoreszenz). AG Ullrich 2008.

der Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GVHD). Es ist daher ein wichtiges Forschungsziel, das Auftreten der GVHD bei der allogenen SCT zu reduzieren, ohne den antitumoralen GVL-Effekt zu verlieren. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass allogene NK-Zellen des Spenders bei der SCT einen protektiven GVL-Effekt vermitteln, ohne GVHD auszulösen. Neueste Daten belegen eine große Heterogenität der NK-Zellen mit funktionell unterschiedlichen Eigenschaften einzelner Subpopulationen. In unseren eigenen Vorarbeiten charakterisierten wir Subpopulationen von murinen NK-Zellen, Dendritischen Zellen (DC) und Killer Dendritischen Zellen (KDC). Aktuell untersuchen wir die Immunregulation durch spezi-

elle NK- und DC-Subpopulationen in tierexperimentellen Tumormodellen sowie einem GVHD-Modell nach allogener KMT.

Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Weiterentwicklung der NK-Zell-Immuntherapie bei malignen Erkrankungen. Es erfolgt eine Förderung der transnationalen Kollaboration mit dem Labor von Prof. L. Zitvogel, Paris-Villejuif, Frankreich, durch INCa und DAAD.

Antikörper

Projektleiter: B. Stockmeyer

Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von PD Dr. Bernhard Stockmeyer, Dipl. Biol. Heike Horner und Dipl. Biol. Yvonne Güttinger ist die Entwicklung monoklonaler Antikörper und davon abgeleiteter rekombinanter Konstrukte zur zielgerichteten Tumortherapie („Targeted Therapy“).

Ein Fokus liegt auf der Charakterisierung von Zielantigenen, die diese für eine durch neutrophile Granulozyten (PMN)-vermittelte, Antikörper-abhängige Zytotoxizität (ADCC) geeignet machen. Dabei werden die Wechselwirkungen zwischen dem intrazellulären Anteil von geeigneten Zielantigenen und möglichen intrazellulären Zielstrukturen untersucht.

Weiterhin wurde der Rezeptor für den konstanten Teil des Immunglobulin A (FcaRI, CD89) als zytotoxisches Triggermolekül auf PMN identifiziert. In Zusammenarbeit mit Prof. G. Fey, Lehrstuhl Genetik der Biologie, erfolgt die Herstellung und Charakterisierung multispezifischer rekombinanter Antikörperkonstrukte. Auf Grund der speziellen Anforderungen, die PMN an potentielle Zielantigene stellen (s.o.) versuchen wir hier die Spezifitäten für verschiedene Tumorantigene (z.B. HLA-Klasse II und CD19) in einem rekombinanten Antikörperkonstrukt zu kombinieren. Davon erhoffen wir uns eine erhöhte Tumorselektivität und Tumortoxizität gegen maligne B-Zell Erkrankungen. Die Förderung erfolgt durch die Wilhelm Sander-Stiftung.

HLA-Labor

Projektleiter: B. Spriewald

In den letzten Jahren hat sich die Arbeitsgruppe mit neuen Methoden zum Nachweis verschiedener Subklassen von anti-HLA Antikörpern im Rahmen der soliden Organtransplantation beschäftigt. Die immungenetischen Arbeiten des Labors beschäftigen sich mit der Bestimmung von Polymorphismen bestimmter Zytokine und T-Zell Regulationsgenen und deren Assoziation mit rheumatologischen und malignen Erkrankungen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in ex-

perimentellen Studien zur Induktion von Transplantationstoleranz und Reduktion der chronischen Abstoßung. Diese Arbeiten werden in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe für experimentelle Herzchirurgie durchgeführt. Die Förderung erfolgt durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF).

Lehre

Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung, Seminare, Blockpraktikum) werden durch integrierte und interdisziplinäre Veranstaltungen im Bereich Hämatologie/Onkologie ergänzt.

Im Sommersemester 2008 wurde ein neu strukturiertes Blockpraktikum Innere Medizin – Hämatologie und Internistische Onkologie eingeführt. Hier sollen die Medizinstudenten in Kleingruppen nach einem speziell entwickelten Curriculum (bestehend aus Symptomorientierten Seminaren, intensiver praktischer Ausbildung am Patienten und speziell für die Studenten konzipierten Besprechungen) eine fundierte Ausbildung im Fachgebiet erhalten.

Ausgewählte Publikationen

Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, Gottfried E, Schwarz S, Rothe G, Hoves S, Renner K, Timischl B, Mackensen A, Kunz-Schughart L, Andreesen R, Krause SW, Kreutz M (2007) Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*, 109: 3812-9

Gottfried E, Kreutz M, Mackensen A (2008) Tumor-induced modulation of dendritic cell function. *Cytokine Growth Factor Rev*, 19: 65-77

Spriewald BM, Ensminger SM, Bushell A, Wood KJ (2008) Neutralizing interleukin-4 prevents transplant arteriosclerosis mediated by indirect pathway T cells under CD40-CD154 costimulation blockade. *Transplantation*, 86: 1615-21

Terme M, Ullrich E, Delahaye NF, Chaput N, Zitvogel L (2008) Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nat Immunol*, 9: 486-94

Internationale Zusammenarbeit

Michael I. Nishimura, Department of Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, USA

J. van de Winkel, University of Utrecht, Niederlande

Laurence Zitvogel, Institut Gustave Roussy, Paris - Villejuif, Frankreich

Forschungsrelevante Großgeräte

Becton Dickinson FACS Canto II

Applied Biosystems Sequencer AB Genetic Analyser 3130

Nuklearmedizinische Klinik

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533411
Fax: +49 9131 8539262
www.nuklear.med.uni-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. med. Torsten Kuwert

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Torsten Kuwert
Tel.: +49 9131 8533411
Fax: +49 9131 8539262
torsten.kuwert@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Bildgebung
- Korrelative Bildgebung

Struktur der Einrichtung

Die Nuklearmedizinische Klinik hält sämtliche diagnostischen und therapeutischen Leistungen ihres Fachgebietes vor. Ihre technische Ausstattung umfasst eine Therapiestation mit 8 Betten, 3 planare Gammakameras, 2 Multidetektor-SPECT-Kameras sowie ein SPECT/Spiral-CT-Hybridsystem. In Kooperation mit dem Radiologischen Institut wird im Imaging Science Institut eine PET/CT-Kamera betrieben. Das Radiochemische Labor hält zwei automatisierte Synthesvorrichtungen für die Markierungen mit Gallium-68 und Yttrium-90 sowie – in Kooperation mit der PETNet-GmbH – ein in einem GMP-Bereich befindliches PET-Tracer-Synthesemodul vor. An die Klinik angegliedert ist ein Forschungslabor für Molekulare Bildgebung mit der Möglichkeit zu chemischer, radiochemischer und zellbiologischer wissenschaftlicher Arbeit. In diesem Labor wird ein hochauflösendes Autoradiographiesystem zur präklinischen Evaluierung neuer Radiopharmaka betrieben. Ferner steht der Klinik eine Mikro-PET-Kamera neuester Bauart zur Verfügung.

Forschung

Molekulare Bildgebung

Nuklearmedizinische *in vivo* Diagnostik beruht auf der bildlichen Darstellung der Verteilung radioaktiv markierter Substanzen, der so genannten Radiopharmaka, im Körper von Pa-

tienten. 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 stoffwechelorientierten Bildgebung hat sich seit einigen Jahren der Begriff der molekularen Bildgebung eingebürgert. Entsprechend ist ein Forschungsschwerpunkt des Labors für Molekulare Bildgebung der Nuklearmedizinischen Klinik 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. Einer Arbeit aus diesem Bereich wurde im Jahr 2007 der mit 12.000 € dotierte Brahms-Preis der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) zuerkannt. Eine der wichtigsten Voraussetzungen für Molekulare Bildgebung ist die Existenz von Radiopharmaka, die mit denen 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 *in vivo* 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 die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Ein Teilprojekt aus diesem Arbeitsgebiet wurde im Jahr 2008 mit dem mit 10.000 € dotierten Phoenix-Pharmazie-Wissenschaftspreis ausgezeichnet. Weiterhin werden radiochemische Verfahren entwickelt, Peptide mit F-18-Fluor zu markieren und auf die Entwicklung von Angiogenesemarkern angewandt. Diese Arbeiten wurden im Berichtszeitraum durch die DFG und das BMBF unterstützt.

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. In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung der Friedrich-Alexander-Universität (Direktor: Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger) und der Firma Siemens Medical Solutions entwickelt die Nuklearmedizinische Klinik Methoden zur Verbesserung der technischen Qualität korrelativer Bildgebung und untersucht ihre klinische Wertigkeit.

Lehre

Der Lehrstuhl leistet die curriculare Lehre für Studenten der Humanmedizin und ist mit der Abhaltung des Strahlenschutzkurses auch an der jährlicher Lehre für Studentender Molekularen Medizin beteiligt. Der Ordinarius ist zusätzlich über Vorlesungen in das Lehrangebot der Physiologie, Pharmazie und Informatik eingebunden. Zusätzlich leistet er in umfangreicher Weise fachspezifische Fortbildung in der Region Mittel- und Oberfranken. Jährlicher Fortbildungskurs für ärztliches Assistenzpersonal während des Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen Landesärztekammer jeweils im Dezember 2007 und 2008.

Ebenfalls findet regelmäßig ein Qualitätszirkel „Nuklearmedizin für Nuklearmediziner“ in Mittel- und Oberfranken statt.

Ausgewählte Publikationen

Prante O, Einsiedel J, Haubner R, Gmeiner P, Wester HJ, Kuwert T, Maschauer S (2007) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-[(18F)]fluoroglucoopyranosyl Phenylthiosulfonate: A Thiol-Reactive Agent for the Chemoselective (18F)-Glycosylation of Peptides. *Bioconjug Chem*, 18: 254-262

Salama I, Hocke C, Utz W, Prante O, Boeckler F, Hübner H, Kuwert T, Gmeiner P (2007) Structure-selectivity investigations of D2-like receptor ligands by CoMFA and CoMSIA guiding the discovery of D3 selective PET radioligands. *J Med Chem*, 50: 489-500

Han J, Köstler H, Bennewitz C, Kuwert T, Hornegger J (2008) Computer-aided evaluation of anatomical accuracy of image fusion between X-ray CT and SPECT. *Comput Med Imaging Graph*, 32: 388-95

Kollorz EK, Hahn DA, Linke R, Goecke TW, Hornegger J, Kuwert T (2008) Quantification of thyroid volume using 3-d ultrasound imaging. *IEEE Trans Med Imaging*, 27: 457-66

Prante O, Tietze R, Hocke C, Löber S, Hübner H, Kuwert T, Gmeiner P (2008) Synthesis, Radiofluorination, and In Vitro Evaluation of Pyrazolo[1,5-a]pyridine-Based Dopamine D4 Receptor Ligands: Discovery of an Inverse Agonist Radioligand for PET. *J Med Chem*, 51: 1800-1810

Stadlbauer A, Prante O, Nimsky C, Salomonowitz E, Buchfelder M, Kuwert T, Linke R, Ganslandt O (2008) Metabolic Imaging of Cerebral Gliomas: Spatial Correlation of Changes in O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET and Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *J Nucl Med*, 49: 721-729

Internationale Zusammenarbeit

Dr A.H. Vija, Molecular Imaging, Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, Chicago, USA

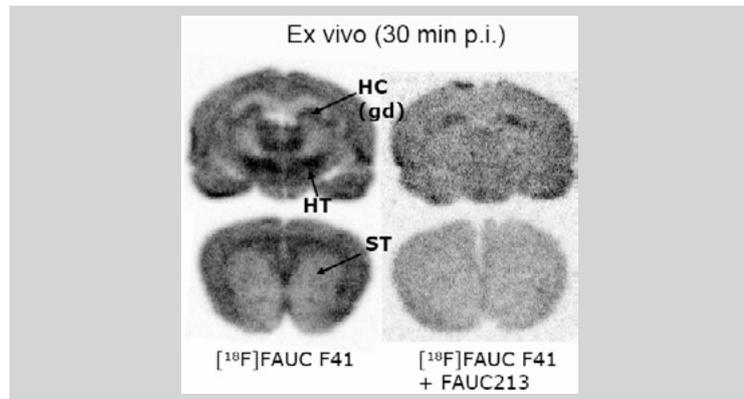
Dr. rer.nat. R. Haubner, Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Forschungsrelevante Großgeräte

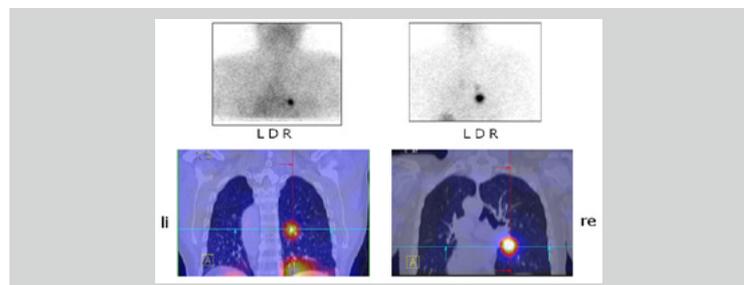
Siemens Tier PET „Inveon“

Siemens SPECT/CT Symbia T6

Siemens PET/CT Biograph 64



Ex vivo Autoradiographie des Rattenhirns nach Injektion von [18F]FAUC F41 (10 MBq, 30 min p.i., coronal, 20 µm; linke Spalte). Die Coinjektion mit dem D4-selektiven neutralen Antagonist FAUC 213 (1mg/kg; rechte Spalte) inhibiert die Bindung von [18F]FAUC F41 im Hippocampus (HC; gd: Gyrus Dentatus) und Hypothalamus (HT), corticalen Regionen und im Septum. Das Striatum (ST; untere Reihe) gilt als Hirnregion mit geringster D4-Expression



Patient mit Iod speichernden pulmonalen Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms. Die SPECT/CT ermöglicht eine exakte anatomische Zuordnung der Metastasen einmal im Lungenparenchym und einmal im linken Lungen-Hilus. Diese Zuordnung ist entscheidend für die Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens (Operation, Strahlentherapie)

Radiologisches Institut

Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

Adresse

Maximiliansplatz 1
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536065
Fax: +49 9131 8536068
www.idr.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Michael Uder

Ansprechpartner

Dr. med. Siegfried Schwab
Tel.: +49 9131 8536065
Fax: +49 9131 8536068
siegfried.schwab@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Nicht invasive Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen
- Funktionelle und metabolische Bildgebung in der MRT
- Biologischer Nachweis von DNA-Schäden durch diagnostische Röntgenstrahlen
- Bildgebung in der Kopf-Hals-Diagnostik
- Mammadiagnostik
- Kontrastmittelnephropathie

Struktur der Einrichtung

Das Radiologische Institut des Universitätsklinikums Erlangen besteht aus sechs Unterabteilungen (Innere Medizin, Chirurgie, HNO, Kinderklinik, Frauenklinik und Neuroradiologie), die in den jeweiligen Kliniken untergebracht sind. Im Institut arbeiten insgesamt 4 Professoren, 4 Privatdozenten, 31 promovierte Ärzte, 2 experimentell tätige Wissenschaftler, 69 medizinisch technische Assistenten und 21 Angestellte im Sekretariat bzw. Controlling.

Das Radiologische Institut deckt die gesamte Spannbreite der radiologischen Diagnostik ab. Daneben wird eine Vielzahl interventionell radiologischer Maßnahmen, wie etwa bildgesteuerte Biopsien oder angiographische Therapien angeboten.

In Kooperation mit der Firma Siemens wird das Imaging Science Institute (ISI) als interdisziplinäres Forschungsinstitut betrieben. Hier werden aktuelle bildgebende Systeme und IT-Lösungen nahtlos in die klinische Routine integriert bzw. für Forschungszwecke zugänglich gemacht.

In verschiedenen Arbeitsgruppen und Projekten werden die klinische Wertigkeit neuer bildgebender Verfahren evaluiert bzw. die Methoden selbst weiterentwickelt. Schwerpunkte

dieser Tätigkeit sind die Bildgebung der Kopf-Hals-Region, der Brust, des kardiovaskulären Systems bzw. die funktionelle MRT. Daneben sind laborexperimentelle Verfahren fest in die wissenschaftliche Activa des radiologischen Institutes integriert.

Forschung

Nicht invasive Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen

Projektleiter: K. Anders, A. Küttner, R. Janka, A. Schmid, M. Lell

Aufgrund der technischen Weiterentwicklung der Computertomographie und der Kernspintomographie eröffnen beide Verfahren neue Möglichkeiten der Gefäß- und Herzdiagnostik, die in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 2 (Prof. Daniel), der HNO-Klinik (Prof. Iro), der Gefäßchirurgischen Abteilung (Prof. Lang), der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik (Prof. Neukam), der Medizinischen Physik (Prof. Kalender), dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Prof. Dr. Ing. J. Hornegger), Siemens Healthcare und dem Department of Radiology, UCLA, David Geffen School of Medicine (Prof. Dr. D. Enzmann) in-vitro und klinisch evaluiert werden.

Zum einen werden neue CT Angiographie-Untersuchungsprotokolle für adulte und pädiatrische kardiovaskuläre Fragestellungen etabliert (Koronarien, Carotiden, Aorta und periphere Gefäße). Ein besonderer Aspekt ist die Minimierung der Strahlenexposition sowie die Auswahl geeigneter Meßmodelle. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Optimierung der Kontrastmittelanwendung. Neue CT Techniken der Zweispektrenanalyse werden in der Gefäßdarstellung eingesetzt, im Modell getestet und hinsichtlich ihres klinischen Potentials evaluiert. Schwerpunkt ist hierbei die automatische Gefäßsegmentation sowie die Analyse der arteriosklerotischen Plaques.

Die MRT erlaubt eine präzise Funktionsanalyse der Herzhöhlen und -klappen. Forschungsschwerpunkt ist die Funktionsanalyse des gesamten Herzens bei Patienten mit gestörter Herzfunktion und die Evaluation neuer Therapieformen.

Funktionelle und metabolische Bildgebung in der MRT

Projektleiter: M. Uder, R. Janka, S. Alibek
Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) spiegelt die wahre Diffusion freier Wasser- und

leküle im Gewebe wider. Die Anwendung dieser Technik in Regionen außerhalb des zentralen Nervensystems ist neu und durch moderne technische Entwicklungen in Hard- und Software in einer angemessenen Untersuchungszeit, sogar in freier Atmung, möglich. Wir wenden diese Methode zur Differenzierung von gut- und bösartigen Geweben sowie von infektiösen Veränderungen bei unseren Patienten an.

Perfusionsmessungen ohne den Einsatz von Kontrastmitteln sind mittels MRT möglich. Hierzu werden die Blutmoleküle „magnetisch markiert“ und deren Konzentration im Zielorgan gemessen. Unser Fokus liegt hierbei auf der Niere. So können physiologische Reaktionen der Nierendurchblutung nach Gabe von Medikamenten oder Kontrastmittel *in vivo* am Menschen überprüft werden.

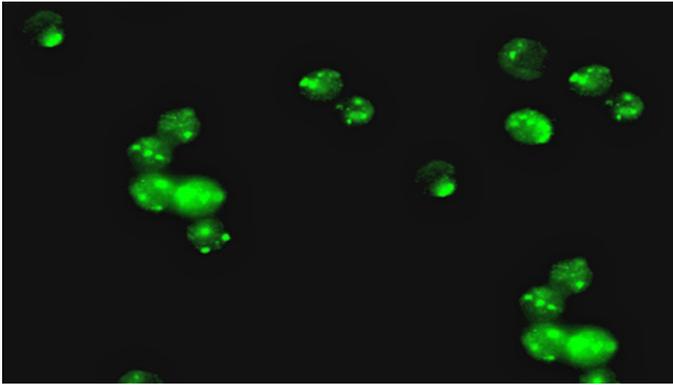
Biologischer Nachweis von DNA-Schäden durch diagnostische Röntgenstrahlen

Projektleiter: M. Uder, M. Küfner, S. Schwab, M. Heckmann, C. Engert

Etablierte physikalische Dosimetrierverfahren in der Radiologie ermitteln zwar die Strahlenexposition, sagen jedoch nichts über die Wechselwirkung der Röntgenstrahlung im Körper des Patienten aus. Die Bestimmung von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) mittels einer in Kooperation mit Prof. Dr. M. Löbrich (TU Darmstadt) etablierten immunfluoreszenzmikroskopischen Methode ermöglicht mit einer hohen Sensitivität ein exaktes Abschätzen der biologischen Strahleneffekte. Das Verfahren beruht auf der Phosphorylierung des Histons H2XA nach der DSB-Induktion und dessen Bestimmung mit einem spezifisch bindenden Antikörper.

Studien an Patienten zeigten nach Computertomographien eine starke Korrelation der DSB mit dem Dosislängenprodukt der CT sowie eine Abnahme der Schäden über 24 Stunden auf den Ausgangswert. Bei Angiographiepatienten war der strahleninduzierte DNA-Schadenslevel in Blutlymphozyten abhängig von der deponierten Dosis, der exponierten Körperregion und der Länge/Fraktionierung der Strahlenexposition.

In aktuellen Studien wird der Einfluss neuer CT-Technologien (z.B. Dual-Source-CT, Flash-CT) auf die biologische Dosis sowohl am Patienten als auch in biologischen Phantommodellen untersucht. Außerdem wird der potentiell protektive Effekt radikalbindender Substanzen evaluiert.



Fluoreszenzmikroskopische Visualisierung strahlungsinduzierter DNA-Doppelstrangbrüche in Blutlymphozyten. Die grünen Punkte in den Zellen werden Foci genannt, jeder Focus entspricht einem DNA-Doppelstrangbruch.

Bildgebung in der Kopf-Hals-Diagnostik

Projektleiter: M. Lell, S. Alibek, F. Hinkmann, M. Kramer, S. Schwab

Methodische und klinische Studien zur Wertigkeit der CT und MRT in der morphologischen und funktionellen Diagnostik von Tumoren der Kopf-Hals-Region in Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik - Kopf- und Halschirurgie (Prof. Dr. med. H. Iro) und der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik (Prof. Dr. med. Dr. dent. F.W. Neukam) sowie der Strahlenklinik (Prof. Dr. med. R. Fietkau).

Methodische und klinische Studien zur Wertigkeit der CT und MRT in der Planung plastischer chirurgischer Rekonstruktionsverfahren in Kooperation mit der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik (Prof. Dr. med. Dr. dent. F.W. Neukam).

Methodische und klinische Studien zu Möglichkeiten der Dosisreduktion in der CT-Bildgebung der Kopf-Hals-Region in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. Dr. h.c. W. Kalender).

Mammadiagnostik

Projektleiter: R. Schulz-Wendtland, E. Wenkel, S. Schwab, R. Janka, B. Adamietz

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 (Hybridsystem). Zusammen mit dem Fraunhofer Institut Erlangen und der Definiens AG (Prof. Dr. G. Binnig) wird ein CAD-System entwickelt. Darüber hinaus konnte ein neues Verfahren zur Darstellung der Milchgänge mit Hilfe der MRT implementiert werden. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt in der Brust-MRT Bildgebung liegt in der Überprüfung neuer MRT-Sequenzen zur Differenzierung benigner und maligner Brustläsionen

sowie die Entwicklung eines automatisierten Mamma-Ultraschalls.

Kontrastmittelnephropathie

Projektleiter: M. Uder, M. Heinrich

Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie ist häufige Ursache eines in der Klinik erworbenen akuten 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. Zur Untersuchung tubulotoxischer Eigenschaften erfolgen Versuche an renalen Tubuluszellkulturen. Einen Schwerpunkt bilden dabei der Vergleich von iso-osmolaren und niedrig-osmolaren Kontrastmitteln sowie der Vergleich von iod- und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. Darüber hinaus ist das Radiologische Institut an Multizenterstudien beteiligt, die bei Risikopatienten die Inzidenz der CIN bei verschiedenen Kontrastmitteltypen vergleichen.

Lehre

Neben den Standardangeboten der universitären Lehre, wie etwa der Hauptvorlesung oder Blockpraktika, werden auch innovative, überwiegend klinisch orientierte Lehrveranstaltungen angeboten. So gibt es interaktive, semesterübergreifende Falldemonstrationen, bei denen die praxisorientierte Interpretation bildgebender Untersuchungen und nicht die Vermittlung einer Systematik im Vordergrund steht. Dem Stellenwert als Querschnittsfach entsprechend wird das Curriculum durch einen „Crash-Kurs“ zur Vorbereitung auf das Staatsexamen ergänzt. Darüber hinaus besteht jederzeit die Möglichkeit der Hospitation bzw. Fakultatur und der Absolvierung eines PJ-Tertials, wobei eine aktive Integration in den klinischen Arbeitsfluss oberste Priorität hat. Regelmäßig werden experimentelle bzw. klinische Doktorarbeiten vergeben und die Jungwissenschaftler auf ihrem Weg zur Promotion begleitet.

Ausgewählte Publikationen

Alibek S, Zenk J, Bozzato A, Lell M, Grunewald M, Anders K, Rabe C, Iro H, Bautz W, Gress H (2007) The value of dynamic MRI studies in parotid tumors. *Acad Radiol*, 14: 701-10

Heinrich MC, Kuhlmann MK, Kohlbacher S, Scheer M, Grgic A, Heckmann MB, Uder M (2007) Cytotoxicity of iodinated and gadolinium-based contrast agents in renal tubular cells at angiographic concentrations: *in vitro* study. *Radiology*, 242: 425-34

Lell MM, Ditt H, Panknin C, Sayre JW, Klotz E, Ruehm SG, Villablanca JP (2008) Cervical CT angiography comparing routine noncontrast and a late venous scan as masks for automated bone subtraction: feasibility study and examination of the influence of patient motion on image quality. *Invest Radiol*, 43: 27-32

Lell MM, Gmelin C, Panknin C, Eckel KT, Schmid M, Bautz WA, Gress H (2008) Thin-slice MDCT of the neck: impact on cancer staging. *AJR Am J Roentgenol*, 190: 785-9

Schwab SA, Uder M, Schulz-Wendtland R, Bautz WA, Janka R, Wenkel E (2008) Direct MR galactography: feasibility study. *Radiology*, 249: 54-61

Kuefner MA, Grudzinski S, Schwab SA, Azoulay S, Heckmann M, Heinrich MC, Lobjrich M, Uder M (2009) X-ray-induced DNA double-strand breaks after angiographic examinations of different anatomic regions. *Rofo*, 181: 374-80

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. D. Enzmann, Department of Radiology, UCLA, Los Angeles, USA

Dr. J. Petersen, Department Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Kongresse und überregionale Fortbildungen

Fortbildungskurs Mammadiagnostik 03.2007, Erlangen

MR-Compact 06.2007, Bamberg

Mammasonokurs 09.2007, Erlangen

Forum interventionelle Neuroradiologie 11.2007, Erlangen

Fortbildungskurs Mammadiagnostik 04.2008, Erlangen

Mamma-MRT Kurs 05.2008, Erlangen

Angiographiekurs 06.2008, Erlangen

MR-Compact 06.2008, Bamberg

Kinderradiologie-Symposium 09.2008, Erlangen

Mammasonokurs 09.2008, Erlangen

Herz-MRT Kurs 10.2008, Erlangen

Mamma-MRT Kurs 12.2008, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens Magnetom Trio

Siemens Magnetom Avanto

Siemens Sensation Definition AS+

Siemens Sensation 64

Siemens Axiom Artis mit Flachdetektor

Radiologisches Institut

Neuroradiologische Abteilung

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539388
Fax: +49 9131 8536179
www.neuroradiologie.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Arnd Dörfler

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Arnd Dörfler
Tel.: +49 9131 8534326
Fax: +49 9131 8536179
arnd.doerfler@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Validierung der Flachdetektor-Volumen-CT
- Multimodale MR- und CT-Bildgebung bei zerebrovaskulären Erkrankungen
- Multimodale Bildgebung in der präoperativen Epilepsiediagnostik
- Quantitative und qualitative Untersuchung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels Diffusion-Tensor-Bildgebung am Hochfeld-MRT
- Untersuchungen zur Hämodynamik/Simulation pulsierender Strömungen bei zerebralen Aneurysmen
- Experimentelle Studien zur multimodalen Bildgebung am Gliommodell sowie Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren am Aneurysmamodell

Struktur der Einrichtung

Die selbständige Abteilung für Neuroradiologie ist organisatorisch dem Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie zugeordnet. In der Abteilung arbeiten insgesamt 35 Mitarbeiter. Die Forschung wird durch 11 promovierte ärztliche Mitarbeiter, 5 Doktoranden und drittmittelfinanziert durch einen Diplom-Biologen, einen Diplom-Informatiker sowie eine Veterinärmedizinerin durchgeführt.

Die Abteilung für Neuroradiologie führt die neuroradiologische Diagnostik für die Kliniken der Universität, insbesondere für die Patienten des Kopfklinikums sowie für zahlreiche ambulante Patienten durch. Neurointerventionelle Behandlungen und Spezialuntersuchungen werden nicht nur für die Patienten des Klinikums, sondern auch überregional für eine Reihe auswärtiger Kliniken erbracht.

Forschung

Klinische und experimentelle Validierung der Flachdetektor-Volumen-CT

In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik, Siemens Medical Solutions und dem Lehrstuhl für Informatik 5/Bilddatenverarbeitung erfolgt die klinische und experimentelle Validierung und Optimierung der Flachdetektor-Angiographie und Flachdetektor-Volumen-CT. Ein Fokus ist dabei die optimierte Darstellung zerebraler Mikroimplantate wie Stents, Coils und Cochleaimplantate und Etablierung neuer Perfusionsmethoden und 3D-Visualisierungen beim Schlaganfall.

Multimodale MR- und CT-Bildgebung bei zerebrovaskulären Erkrankungen

In enger Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik wird durch Anwendung der multimodalen MRT (Perfusion, Diffusion, MR-Angiographie) in verschiedenen akuten Schlaganfallsstudien die individuelle Indikation zur Thrombolyse oder/und neuroprotektiven Therapie beim akuten Schlaganfall 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 Untersuchung intrakranieller Stents mittels intravenöser Kontrastmittelgabe und Flachdetektor-DynaCT. 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.

Multimodale Bildgebung in der präoperativen Epilepsiediagnostik

In Kooperation mit dem Epilepsiezentrum der Universität und der Klinik für Nuklearmedizin erfolgt eine Evaluierung der multimodalen Diagnostik (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.

Quantitative und qualitative Untersuchung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels Diffusion-Tensor-Bildgebung am Hochfeld-MRT

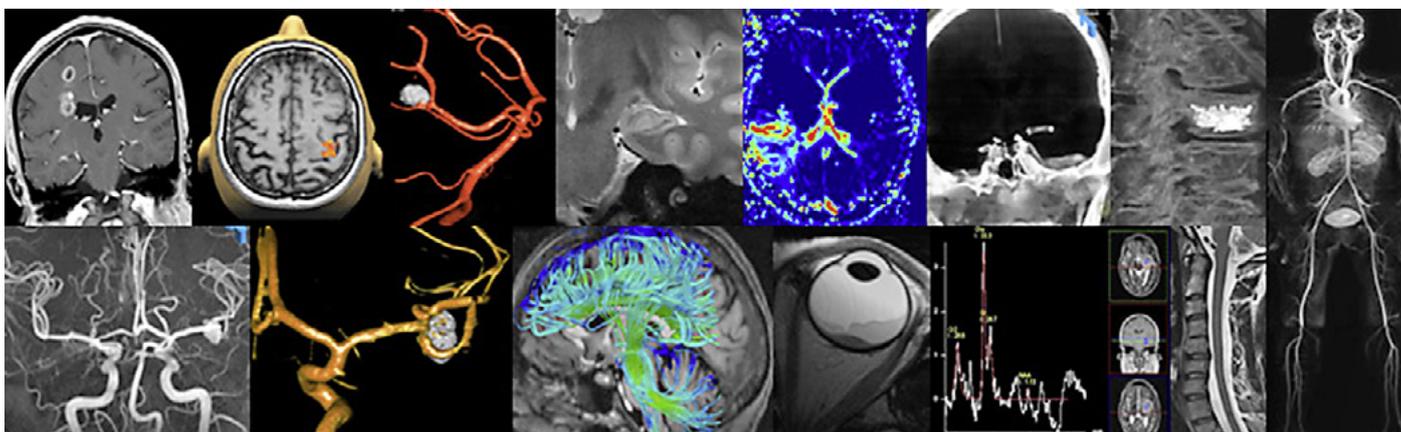
In Kooperation mit der Augenklinik (Prof. Dr. Michelson) erfolgt die Evaluierung der Diffusion-Tensor-Bildgebung zur quantitativen und qualitativen Darstellung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels 3T MRT. Ziel ist dabei, zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eine Störung des axonalen Transportes der Sehstrahlung über Messung der fraktionellen Anisotropie (FA) sowie eine Atrophie der Sehstrahlung zu detektieren, die sowohl zum „Staging“ als auch zur Therapiekontrolle genutzt werden können.

Untersuchungen zur Hämodynamik/ Simulation pulsierender Strömungen bei zerebralen Aneurysmen

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. In einer Kooperation mit dem Lehrstuhl für Informatik 5/Bilddatenverarbeitung, Siemens Medical Solutions und dem Lehrstuhl für Strömungsmechanik 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.

Experimentelle Studien zur multimodalen Bildgebung am Gliommodell sowie Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren am Aneurysmamodell

Im Rahmen der DFG Forschergruppe 661 erfolgen an einem experimentellen Gliommodell multimodale Bildgebungs- und Korrelationsstudien mittels Mikro-CT, Hochfeld-MRT und Mikro-PET in enger Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik, dem Pharmakologischen Institut, Core Unit Kleintierbildgebung, und der Klinik für Nuklearmedizin. An einem Elastase-induzierten Aneurysmamodell erfolgt zudem die Evaluierung und Weiterentwicklung neuer Behandlungsmethoden und –materialien (Stents/Coils/Embolisate) und parallel eine Evaluierung der Wertigkeit verschiedener MR-, Angio- und CT-Techniken im Monitoring nach endovaskulärer Therapie.



Die Neuroradiologie befaßt sich schwerpunktmäßig mit der Darstellung und interventionellen Therapie von zerebrovaskulären Erkrankungen

Lehre

Im Rahmen der Ausbildung von Medizinstudenten an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg leistet die Abteilung Neuroradiologie die Lehre im Fach Neuroradiologie und ist darüber hinaus an Lehrveranstaltungen, die die Schnittstelle von Radiologie und Neurowissenschaften bilden, beteiligt. In der der Universität zugeordneten Berufsfachschule beteiligt sich die Abteilung Neuroradiologie an der Ausbildung der medizinisch-technischen Röntgenassistenten. Darüber hinaus erfolgt zusammen mit dem Institut für Diagnostische Radiologie die Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten zur Fachärztin/Facharzt für Diagnostische Radiologie.

Für die Neuroradiologie besteht die volle Weiterbildungsmächtigung und 2 Jahre Weiterbildungsmächtigung für die Diagnostische Radiologie.

Ausgewählte Publikationen

Doelken MT, Richter G, Stefan H, Doerfler A, Noemayr A, Kuwert T, Ganslandt O, Nimsky CH, Hammen T (2007) Multimodal coregistration in patients with temporal lobe epilepsy--results of different imaging modalities in lateralization of the affected hemisphere in MR imaging positive and negative subgroups. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 449-54

Richter G, Engelhorn T, Struffert T, Doelken M, Ganslandt O, Hornegger J, Kalender WA, Doerfler A (2007) Flat panel detector angiographic CT for stent-assisted coil embolization of broad-based cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 1902-8

Engelhorn T, Hufnagel A, Weise J, Baehr M, Doerfler A (2007) Monitoring of acute generalized status epilepticus using multilocar diffusion MR imaging: early prediction of regional neuronal damage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28: 321-7

Doelken M, Struffert T, Richter G, Engelhorn T, Nimsky C, Ganslandt O, Hammen T, Doerfler A (2008) Flat-panel detector volumetric CT for visualization of subarachnoid hemorrhage and ventricles: preliminary results compared to conventional CT. *Neuroradiology*, 50: 517-23

Savaskan NE, Heckel A, Hahnen E, Engelhorn T, Doerfler A, Ganslandt O, Nimsky C, Buchfelder M, Eyüpoglu IY (2008) Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema. *Nat Med*, 14: 629-32

Engelhorn T, Struffert T, Richter G, Doelken M, Ganslandt O, Kalender W, Doerfler A (2008) Flat panel detector angiographic CT in the management of aneurysmal rupture during coil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29: 1581-4

Internationale Zusammenarbeit

Dr. A. Bose, Department of Radiology and Neurology, Lenox Hill Hospital New York, USA

Department of Neuroscience/Neuroimaging, Ospedale San Raffaele, Mailand, Italien

Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Landesnervenklinik Linz, Österreich

Institut für Neuroradiologie, Klinikgruppe Hirslanden, Zürich, Schweiz

Kongresse und überregionale Fortbildungen

14.06.2008: Workshop „Hands-on Stroke MRI“, Erlangen

17.–19.10.2008: Refresherkurs: Neuroradiologie. 61. Jahrestagung der Bayerischen Röntgengesellschaft Bad Windsheim

24.–25.10.2008: Workshop „Interventionelle Neuroangiographie“, Erlangen und Forchheim

22.11.2008: Workshop „Hands-on Stroke MRI“, Erlangen

13.12.2008: Workshop „Hands-on Stroke-MRT“, Linz, Österreich

Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens Axiom Artis dBA; Biplanare Flachdetektor-Angiographieanlage mit integrierter CT-Option

Siemens Somatom Sensation 64; 64-Zeilen-CT

Siemens 1.5 Tesla Magnetom Sonata MRT

Siemens 3 Tesla Magnetom TimTrio MRT

Chirurgische Klinik

Lehrstuhl für Chirurgie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533296
Fax: +49 9131 8536595
www.chirurgie.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Hohenberger

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Hohenberger
Tel.: +49 9131 8533201
Fax: +49 9131 8536595
chir-direktion@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Zentrum für klinische Studien
- Klinisches Krebsregister
- Funktionelle Darmerkrankung
- Molekulare Mechanismen Entzündungs-assoziiertes Angiogenese
- Molekulare Mechanismen infektionsassoziiertes Angiogenese
- Klinisch-experimentelle Forschung

Struktur der Einrichtung

Am Universitätsklinikum Erlangen sind folgende chirurgische Fachabteilungen vertreten: Allgemeine und Viszeralchirurgie, Abteilungen für Gefäßchirurgie, Kinderchirurgie, Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Thoraxchirurgie und Unfallchirurgie.

Die Klinik für Herzchirurgie ist seit 1998 eigenständig, die Klinik für Plastische und Handchirurgie seit 2007. Der Spatenstich für den Neubau des Bettenhauses erfolgte im August 2008. Die Forschungsaktivitäten der Chirurgischen Klinik untergliedern sich in die klinische Forschung (klinische Studien, klinische Diagnose- und Therapieforschung) und molekulare Grundlagenforschung (molekulare Angiogenesemechanismen und Tumordiagnostik).

Die Studien der Chirurgischen Klinik werden größtenteils von dem seit 2003 bestehenden Zentrum für klinische Studien betreut, welches die klinischen Studien effizient initiiert und begleitet. Seit Beginn des Studienzentrums wurden zahlreiche Studien zur Verbesserung von Krebstherapie, zur Optimierung bestehender und zur Etablierung neuer Operationstechniken betreut.

Die Durchführung molekularer Grundlagenforschung erfolgt in der ebenfalls seit 2003 beste-

henden Abteilung für molekulare und experimentelle Chirurgie (AMEC).

Gegenstand der Forschungsrichtung der AMEC (Leitung: Prof. Stürzl) ist die Molekulare Onkologie mit Schwerpunkten auf molekularen Regulationsmechanismen entzündungs-assoziiertes Angiogenese bei Tumor- und Infektions-erkrankungen sowie neuen Prognosemarkern. Im Berichtszeitraum beschäftigte die Abteilung elf wissenschaftliche Mitarbeiter (drei Postdoktoranden/innen, acht naturwissenschaftliche Doktoranden/innen). Diese wurden zu über 80 % aus Drittmitteln von DFG, Deutsche Krebshilfe, IZKF und einem ELAN-Habilitationsstipendium im Rahmen der Frauenförderung finanziert. Die Abteilung ist mit Teilprojekten im DFG-Schwerpunkt 1130 „Infektionen des Endothels“ und im Graduiertenkolleg 1071 „Viren des Immunsystems“ beteiligt. Im Berichtszeitraum wurden zwei Patente erarbeitet. Die wirtschaftliche Anbindung der Forschungsergebnisse gelang über die Lizenzierung eines ELISA-Verfahrens an zwei Firmen in den USA (Genway Biotech, Quest Diagnostics).

Forschung

Zentrum für klinische Studien

Projektleiter: H. Golcher

Gastrointestinale Tumore: Aufbauend auf frühere Studienergebnisse wurde im Jahr 2006 die Studie „Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III“ in enger Zusammenarbeit mit der Strahlenklinik begonnen, wobei bis 2/2009 insgesamt 63 Patienten eingebracht wurden (Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger, Prof. Dr. J. Göhl).

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 (Prof. Hohenberger, Dr. H. Golcher).

Weitere multizentrische Studien befassen sich mit dem malignen Melanom, gastrointestinalen Stromatumoren und dem Kolonkarzinom. Aber auch Stuhlinkontinenz, akute Cholezystitis, Prävention von Bauchwandhernien und Rückverlagerung von protektiven Loop-Ileosto-

mata sind Thema von klinischen Studien (Prof. Dr. K. Matzel, Dr. H. Golcher, Prof. Dr. Dr. W. Hohenberger).

Klinisches Krebsregister

Projektleiter: W. Hohenberger, S. Merkel

Die Chirurgische Klinik führt seit 1978 ein klinisches Krebsregister mit prospektiver, strukturierter organspezifischer Tumordokumentation. Hier sind mittlerweile mehr als 20.000 Patienten registriert. Einen Schwerpunkt bildet das kolorektale Karzinom mit fast 9000 dokumentierten Tumoren. Die Patienten werden lebenslang nachverfolgt, die Rate an so genannten ‚lost cases‘ beträgt 0,5 %.

Bei der wissenschaftlichen Auswertung dieser Daten stehen die Verbesserung der Tumorklassifikation, die Identifikation von Prognosefaktoren, die Definition von Qualitätsindikatoren und die Implementierung der Deutschen S3-Leitlinien im Vordergrund. Die spezifische Diagnostik und die bei vielen Patienten durchgeführte multimodale Therapie resultiert in einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Klinikern und Wissenschaftlern zahlreicher anderer Kliniken der Medizinischen Fakultät.

Funktionelle Darmerkrankung

Projektleiter: K. Matzel

Im Jahre 1994 wurde weltweit der erste Schrittmacher zur Stimulation der Sakralnerven im Rahmen der Therapie der Stuhlinkontinenz in unserer Klinik implantiert und diese Methode seitdem konsequent weiterentwickelt. Die Patienten nehmen an einem umfangreichen Nachbeobachtungsprogramm teil, das erstmalig erlaubt, Langzeittherapieerfolge zu dokumentieren. Regelmäßige nationale und internationale Workshops, in denen innovative Therapieverfahren vermittelt werden, dienen als Ausgangspunkt internationaler Kooperationen. Verschiedene internationale Studie zur Entwicklung und Evaluierung neuer Behandlungsmethoden der funktionellen Darmerkrankungen, wie z. B. die multizentrische NASHA/Dx Studie, werden mitentwickelt und durchgeführt.

Molekulare Mechanismen entzündungs-assoziiertes Angiogenese

Projektleiter: M. Stürzl

In vorhergehenden Untersuchungen gelang es der Arbeitsgruppe, die große GTPase Guanylat-Bindungsprotein 1 (GBP-1) als wesentlichen Regulator entzündungsassoziiertes Angiogenesehemmung zu identifizieren. Neue Untersuchungen zum Mechanismus der GBP-1-Wir-

kung zeigten, dass GBP-1 über Integrin-vermittelte Signalprozesse die Migration- und Invasionsfähigkeit von Endothelzellen entscheidend reduziert (Weinländer et al., 2008). Erste Hinweise liegen vor, dass dieser Mechanismus zum verbesserten Überleben bei kolorektalen Karzinomen mit entzündlichen Stromareaktionen beitragen könnte. Um mögliche epigenetische Effekte entzündlicher Stromareaktionen auf das angiogene Verhalten von Tumorgefäßendothelzellen zu untersuchen, gelang es erstmals, aus über 20 unterschiedlichen kolorektalen Karzinomen vitale mikrovaskuläre Endothelzellen in Kultur zu nehmen sowie Vergleichskulturen aus entsprechend nicht befallenen Kontrolldarmgeweben der selben Patienten zu etablieren. Bei vergleichenden Untersuchungen wurden deutliche Unterschiede zwischen den beiden Zellgruppen entdeckt (Schellerer et al., 2007). Dies legt nahe, dass bei Tumorendothelzellen eine epigenetische Prägung durch das Mikromilieu im Tumor erfolgt. Es wird erhofft, über die nachgewiesenen Unterschiede neue Ansatzpunkte für eine spezifischere antiangiogene Therapie zu schaffen.

Molekulare Mechanismen Infektions-assoziiertes Angiogenese

Projektleiter: M. Stürzl

Bei den Untersuchungen Infektions-assoziiertes Angiogenese stehen Analysen zur Entstehung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms (KS), eines endothelialen Tumors, der durch das humane Herpesvirus-8 (HHV-8) ausgelöst wird, im Vordergrund. Spezifisch wird untersucht, welche der 86 Gene von HHV-8 an der angiogenen Aktivierung im KS beteiligt sind und ob verschiedene dieser Gene im Rahmen der KS-Entstehung zusammenwirken. Für diese Untersuchungen wurden erstmals am Klinikum neue systembiologische Ansätze etabliert, die eine parallele Durchführung einer sehr großen Zahl von Genfunktionsanalysen ermöglichen. Mit Hilfe dieses Ansatzes gelang es in einem ersten Schritt, eine komplette Karte der intrazellulären Lokalisation aller HHV-8-kodierten Proteine zu erstellen (Sander et al., 2008). Kenntnis der intrazellulären Lokalisation herpesviraler Proteine stellt einen wichtigen Ansatzpunkt zur Bestimmung pathogener Funktionen dar. In weiterführenden Arbeiten wird diese systembiologische Anwendung zur Hoch-Durchsatzanalyse viraler Proteine auf die zelluläre Signaltransduktion erweitert. Vergleichende Proteom-Analysen zur Genwirkung ergänzen diesen Ansatz.



Spatenstich für das neue Bettenhaus der Chirurgischen Klinik. Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

Klinisch-experimentelle Forschung

Projektleiter: R. Croner

Das Ziel der Arbeitsgruppe ist eine Individualisierung der multimodalen Therapie gastrointestinaler Tumore basierend auf molekularen Prädiktoren und Prognosefaktoren. Mit Kooperationspartnern aus der Grundlagenforschung werden Hochdurchsatzverfahren (z.B. Genexpressionsanalysen, Proteomanalysen) zur Identifizierung molekularer Prädiktoren angewandt. Hierbei gelang es mittels Microarray-Analysen eine Gruppe von 50 prädiktiven Genen für eine Lymphknotenmetastasierung aus Primärtumoren kolorektaler Karzinome zu identifizieren (Croner et al., 2008). Die identifizierten Marker werden gegenwärtig in Kooperation mit industriellen Partnern nach Patentierung durch die Universität klinisch prospektiv validiert. Die funktionelle Charakterisierung der identifizierten Gene erfolgt in Kooperationsprojekten (PD Croner, Prof. Stürzl).

Lehre

Im Rahmen der Hauptvorlesung finden zur Veranschaulichung der chirurgischen Operationslehre Live-Übertragungen von Operationen in den Hörsaal statt. Des Weiteren erfolgt im Rahmen der Blockpraktika ein Bed-Side-Teaching. Zur Vertiefung der Hauptvorlesung werden unter anderem intensive Examensvorbereitungskurse angeboten. Um einen möglichst realen Eindruck vom klinischen Alltag zu bekommen, wird Studenten ganzjährig die

Möglichkeit gegeben, als Kleingruppe unter Aufsicht den Operationssaal sowie die Intensivstation zu visitieren. Im Rahmen des Wintersemesters 2007/08 wurde Prof. I. Schneider mit dem Lehrpreis der Universität ausgezeichnet. Die Abteilung Molekulare und Experimentelle Chirurgie führt im Studiengang Molekulare Medizin ein dreiwöchiges Praktikum zu Hochdurchsatzverfahren der vergleichenden Proteomanalyse und Genfunktionsanalyse durch. Wechselseitige Austauschpraktika von Naturwissenschaftlern und Medizinern sollen den translationalen Forschungsansatz fördern.

Ausgewählte Publikationen

Schellerer VS, Croner RS, Weinländer K, Hohenberger W, Stürzl M, Naschberger E (2007) Endothelial cells of human colorectal cancer and healthy colon reveal phenotypic differences in culture. *Lab Invest*, 87: 1159-70

Croner RS, Förtsch T, Brückl WM, Rödel F, Rödel C, Papadopoulos T, Brabletz T, Kirchner T, Sachs M, Behrens J, Klein-Hitpass L, Stürzl M, Hohenberger W, Lausen B (2008) Molecular signature for lymphatic metastasis in colorectal carcinomas. *Ann Surg*, 247: 803-10

Golcher H, Brunner T, Grabenbauer G, Merkel S, Papadopoulos T, Hohenberger W, Meyer T (2008) Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol*, 34: 756-64

Naschberger E, Croner RS, Merkel S, Dimmler A, Tripal P, Amann KU, Kremmer E, Brueckl WM, Papadopoulos T, Hohenadl C, Hohenberger W, Stürzl M (2008) Angiostatic immune reaction in colorectal carcinoma: Impact on survival and perspectives for antiangiogenic therapy. *Int J Cancer*, 123: 2120-9

Weinländer K, Naschberger E, Lehmann MH, Tripal P, Paster W, Stockinger H, Hohenadl C, Stürzl M (2008) Guanylate binding protein-1 inhibits spreading and migration of endothelial cells through induction of integrin alpha4 expression. *FASEB J*, 22: 4168-78

Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. (2009) Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 11: 354-64

Internationale Zusammenarbeit

Prof. JX . Chen, Shanghai Renji Krankenhaus der Shanghai Jiaotong Universität, China

Prof. T. Holm, Karolinska Institutet, Colorectal Surgical Unit, Solna, Stockholm, Schweden

Prof. S. Laurberg, Universität Aarhus, Department of Surgery, Dänemark

Prof. Dr. Christine Hohenadl, Austrianova Biomanufacturing AG, Wien, Österreich

Univ.-Prof. Dr. Hannes Stockinger, Abteilung Molekulare Immunologie, Medizinische Universität, Wien, Österreich

Dr. Terry Robins, Quest Diagnostics, Madison, USA

Chirurgische Klinik

Kinderchirurgische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 32923
Fax: +49 9131 34432
www.chirurgie.med.uni-erlangen.de und
www.trichterbrust.com

Vorstand

Prof. Dr. med. Hans Peter Hümmel

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Roman Carbon
Tel.: +49 9131 33296
Fax: +49 9131 34432
roman.carbon@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Prospektive psychologische Evaluation körperlischer Krankheitsbilder (Brustwanddeformitäten)
- Reduktion der pulmonalen Hypertonie sowie der Expression der proinflammatorischen Interleukine-1 β und -8.
- Palliative Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom
- Aufbau und Implementierung einer interdisziplinären VACTERL-Sprechstunde.
- Klappung in der Kinderchirurgie: Innovatives Gewebemanagement bei NEC
- Klappung in der Kinderchirurgie: Fast-track Strategie bei rezidivierendem Pneumothorax

Struktur der Einrichtung

Standorte: Chirurgische Klinik (Station U2), Klinik für Kinder und Jugendliche (Station 2B). Engste Kooperation mit der Klinik für Kinder und Jugendliche (Prof. Dr. Dr. h. c. W. Rascher) und deren Spezialabteilungen. Einbindung in das Expertennetzwerk des Perinatalzentrums Franken (Prof. Dr. L. Schild, Prof. Dr. J. Dötsch). Kooperationen im Kinderoperativen Zentrum (KIOZ) mit Anästhesiologischer Klinik (Prof. Dr. Dr. h. c. J. Schüttler), Kinderurologie (Prof. Dr. G. Schott), Kinderkardiologie (Prof. Dr. S. Dittrich) in Verbindung mit Kinderherzchirurgie (Prof. Dr. R. Cesnjevar). Enge Kooperationen mit den Kliniken für Kinder und Jugendliche der akademischen Lehrkrankenhäuser der Friedrich-Alexander-Universität in Bamberg (Prof. Dr. K.-H. Deeg), Bayreuth (Prof. Dr. T. Rupperecht) und Fürth/B. (Prof. Dr. J. Klinge).

Forschung

Prospektive psychologische Evaluation körperlischer Krankheitsbilder (Brustwanddeformitäten)

Projektleiter: P. G. Weber, A. Müller, B. Reingruber

In der Kinderchirurgischen Abteilung der Universität Erlangen wurden seit 1956 über 3.000 Brustwandkorrekturen vorgenommen. Unser Erfahrungsschatz bezieht sich nicht nur auf die operative Technik, sondern auch auf den Umgang mit diesen Patienten, welche durch ihre äußere Körperform auch immer an einer sehr starken psychischen Belastung leiden. Unter ihnen fallen immer wieder Einige dadurch auf, dass die Ausprägung der Deformität offensichtlich in keinem rationalen Zusammenhang steht mit dem subjektiven Leidensdruck, der uns berichtet wird. Auch nach einer – für uns optimal gelungen erscheinenden – Korrekturoperation leiden diese Patienten manchmal beträchtlich weiter und empfinden ihre Brustwand weiterhin als nicht tolerabel.

Die Untersuchung soll dazu dienen, Wege zu ergründen, solche Patienten im Vorfeld klar zu erkennen, um ihnen einen entsprechend angepassten Behandlungspfad in Aussicht stellen zu können, z.B. begleitende Psychotherapie vor oder während der chirurgischen Korrektur. Eventuell kann nach entsprechenden psychologischen Tests in Einzelfällen dann auch von einer operativen Korrektur rechtzeitig abgesehen werden.

Untersucht wird ein definiertes Kollektiv männlicher Trichterbrustpatienten mittels einer standardisierten Fragebogenmappe zu definierten Zeitpunkten: Präoperativ, 3 und 6 Monate postoperativ, zum Zeitpunkt der Metallentfernung und etwa 1 Jahr nach Beendigung der Therapie.

Reduktion der pulmonalen Hypertonie sowie der Expression der proinflammatorischen Interleukine-1 β und -8.

Projektleiter: A. Rückel

Beim akuten neonatalen Atemnotsyndrom mit pulmonalem Hypertonus spielen im Rahmen der Entzündungsreaktion des Lungengewebes die Interleukine -1 β (IL-1 β) und -8 (IL-8) eine wichtige Rolle. Das Ziel der durchgeführten Studie ist zu untersuchen, inwieweit durch die systemische beziehungsweise aerosolisierte Verabreichung des IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) Anakinra (KineretTM) die Lungenmechanik und der pulmonal arterielle Druck

bei Surfactant depletierten Ferkeln beeinflusst werden kann.

Nachdem mittels repetitiver bronchoalveolärer Lavagen ein Lungenversagen durch Surfactantdepletion induziert wurde, erhielten die Versuchstiere den IL-1Ra entweder in aerosolisierte (IL-1Ra-Aerosol) oder intravenöse Form (IL-1Ra-i.v.). Der Kontrollgruppe wurde Kochsalzlösung in beiden Applikationsvarianten verabreicht. Die Parameter der kardiopulmonalen Überwachung wurden über 12 Stunden aufgezeichnet. Die Expression der Gene für IL-1 β und IL-8 wurden im Lungenparenchym mittels der TaqMan real-time Polymerasekettenreaktion gemessen.

Bei diesem Modell des akuten Atemnotsyndroms vermag der IL-1Ra sowohl in Anwendung als Aerosol als auch nach systemischer Verabreichung den pulmonalarteriellen Mitteldruck in statistisch signifikanter Weise im Vergleich zur Kontrollgruppe zu reduzieren. Hierbei bleibt der systemisch arterielle Mitteldruck unbeeinflusst. Die Expression der IL-1 β und -8 mRNA in Relation zu der der entsprechenden Housekeeping-Gene war in der IL-1Ra-Aerosol-Gruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant erniedrigt. Bei den Individuen der IL-1Ra-i.v.-Gruppe konnte in ähnlicher Weise eine Verminderung der Genexpression, jedoch ohne statistische Signifikanz beobachtet werden. Die Therapie reduziert sowohl mit dem systemisch als auch als Aerosol applizierten IL-1Ra Anakinra den pulmonal arteriellen Mitteldruck ohne den systemischen Blutdruck zu beeinträchtigen. Es gelingt die medikamentöse Hemmung der frühen proinflammatorischen Phase des pulmonalen Gewebes, eine vielversprechende therapeutische Option zur Verminderung des fibrotischen Umbaus der Lunge im Zuge des Entzündungsgeschehens darstellt.

Palliative Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom

Projektleiter: N. Spychalski

In der Studie wurden Daten einer palliativen Hochdosischemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folsäure in Form von Natriumfolinat (NaF) respektive Calciumfolinat (CaF) bei 100 konsekutiv behandelten, nicht selektierten Patienten mit weit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom untersucht. 5-FU und NaF wurden simultan über 24 Stunden appliziert. Im Vergleich dazu erfolgte die sequenzielle Applikation von CaF als 2-h-Kurzinfusion und 5-FU als 24-h-Infusion (AIO-Schema bzw. modifizierten Ardan-Schema) auf Grund der Inkompatibili-

tät von CaF und 5-FU bei simultaner Infusion. Unter NaF kam es in keinem Fall zu einer Okklusion des Kathetersystems durch Ausfällung von Salzen wie unter der Anwendung von CaF beschrieben, so dass von einer Kompatibilität von 5-FU und NaF zur simultanen Applikation ausgegangen werden konnte. Der Einsatz von NaF erbrachte ähnliche Häufigkeiten und Schweregrade von Toxizitäten wie unter CaF bei äquieffektiven Verlaufsdaten, sowohl im internen Vergleich der Therapiegruppen als auch im Vergleich mit Daten herkömmlicher Studien. Als klarer Vorteil von NaF war die Zeitersparnis auf Grund der fehlenden 2-stündigen Vorlaufzeit zu werten. Hier folgt Zugewinn an Lebensqualität. Somit ist der Einsatz von NaF in der Hochdosistherapie mit 5-FU beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom zu befürworten.

Aufbau und Implementierung einer interdisziplinären VACTERL-Sprechstunde.

Projektleiter: N. Spychalski

In der Langzeitbetreuung von Patienten mit multiplen komplexen Fehlbildungen, z.B. VACTERL, sind entsprechend der betroffenen Organsysteme unterschiedliche Abteilungen beteiligt. Durch logistische Management ist es nun möglich, diese Patienten optimal und in ihrer Ganzheit zu betreuen, Ziel ist die prospektive Erfassung des Verlaufs und Standardisierung der Nachsorge. Die VACTERL-Sprechstunde wurde im Dezember 2006 erstmals abgehalten, findet seit dem zweimal monatlich mit hoher Patienten-Compliance, hoher Versorgungsqualität und Generierung eines relevanten wissenschaftlichen Datenpools statt.

Klebung in der Kinderchirurgie: Innovatives Gewebemanagement bei NEC

Projektleiter: R.T. Carbon

Die nekrotisierende Enterocolitis (NEC) ist eine schwere, septische Erkrankung Früh- und Mangelgeborener und fällt durch Mortalitätsraten von bis zu 40% auf. Über 50% der Kinder überleben durch konservative Maßnahmen (antibiotische Therapie, parenterale Ernährung). Ein bindendes Konzept für das operative Management existiert nicht. Das Spektrum reicht hier von reiner Drainage-Einlage bis hin zu extensiv resezierenden Eingriffen.

Nach experimenteller Evaluation (DDS, Reißkraft, Dehnbarkeit, Klebekraft) wurde ein innovatives, antimikrobiell wirksames, effektives Klebesystem (Gentamicin-impregniertes TachoSil®) in das Regime eingeführt. Dieses System unterstützt atraumatisch die diversen



Zebra Maneuver. Dünndarmklebung bei einem Frühgeborenen (1220 g, 33. SSW)

Formen von rekonstruktiven und augmentierenden Enteroplastiken. Insgesamt 52 frühgeburtliche Kinder (1998-2005, Ø 1183 g, Ø 31.SSW, 41 Pat. Bell II, 11 Pat. Bell III) mussten 84 Eingriffen unterzogen werden, 252 Klebungen, 122 Darmresektionen und 83 Stomaanlagen. Mittels Klebung konnten im Durchschnitt 17.8 cm Darm erhalten werden (Range: 1.8-38 cm/Patient) und ein Kurzdarmsyndrom bei 3 Patienten (5.8%) vermieden werden. Septische Komplikationen traten nicht auf, die Mortalität lag bei 13.5%.

Klebung in der Kinderchirurgie: Fast-track Strategie bei rezidivierendem Pneumothorax

Projektleiter: R.T. Carbon

Fast-track-Chirurgie erfordert eine interdisziplinäre Strategie und beschleunigt die Rehabilitation der Patienten, die einem solchen Operationsmanagement unterzogen werden. Zur Optimierung der Strategie sind Elemente der minimalen Invasion hilfreich. Das chirurgische Gewebemanagement erfordert Effektivität und Effizienz im Rahmen der angestrebten Minimalisierung des Eingriffs, nicht nur um Komplikationen zu vermeiden.

Ein solches Konzept wurde für Patienten mit cystischer Fibrose und rezidivierendem Pneumothorax entwickelt. Es besteht aus dem minimal invasiven Eingriff der Thorakoskopie und korrespondierendem minimal invasivem Gewebemanagement (ATSS: AMISA-TachoSil®-System, ready-to-use Klebung). Evidenz-basierte Ergebnisse für fast-track Parameter wurden von 131 Patienten gewonnen (1993-2006) und mit einem Patientenkollektiv verglichen, das konventionell chirurgisch versorgt wurde (284

Pat., 1985-1996): Drainage-Erfordernis: 38.5 vs. 100.0 %, Drainage-Zeit: 0.5 vs. 17.2 d, ICU-Aufenthalt: 1.2 vs. 4.7 d, Normalstation: 4.8 vs. 34.3 d, Komplikationen: 1.8 vs. 34.9 %, Pneumothoraxrezidiv: 9.9 vs. 45.1 %.

Lehre

Die Darstellung des Faches Kinderchirurgie erfolgt in 3 Segmenten: 1. kurrikular (Inhalte sind allgemeine und spezielle Kinderchirurgie in Theorie und Praxis, die in Einzelveranstaltungen, teils eingebunden in die Hauptvorlesung Chirurgie, nach IMPP vermittelt werden. In der Darstellung wird auf POL-Methodik und interaktive Gestaltung Wert gelegt. Hier erfolgen auch Unterrichtseinheiten in Kooperation mit den Berufsfachschulen für Kinderkrankn-pflege, Physiotherapie und Massage). 2. interdisziplinär (Inhalte sind spezielle kinderchirurgische Themen, z.B. „Der kinderchirurgische Notfall“, die im Rahmen von Ringvorlesungen und Seminaren gefordert sind). 3. speziell (Inhalte sind kinderchirurgische Fragestellungen in Theorie und Praxis, die systematisch und/oder innovativ erarbeitet/bearbeitet werden. Hierzu werden Doktoranden/Diplomanden-Seminare organisiert. Praktische Ausbildung zur Spezialisierung erfolgt in Phantom-Kursen zur minimal invasiven Kinderchirurgie („Skills-lab“, „Hands-on“ courses)).

Ausgewählte Publikationen

Carbon R, Carbon R, Reingruber B, Weber P, Baar S, Kriegelstein S (2007) Innovative surgical management of NEC - Results of 52 consecutive cases. *Inflamm Res*, 56 Suppl.: S203-S203

Henrich K, Huemmer HP, Reingruber B, Weber PG (2008) Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int*, 24: 167-73

Internationale Zusammenarbeit

G. Berci, Cedars-Sinai Medical Center, Endoscopic Research, Los Angeles, USA

Chirurgische Klinik

Unfallchirurgische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533272
Fax: +49 9131 8533300
www.unfallchirurgie.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. F. F. Hennig

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. F. F. Hennig
Tel.: +49 9131 8533272
Fax: +49 9131 8533300
stefanie.rauch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung einer Keramik Knie Totalendoprothese
- Biomechanische Untersuchungen von minimal-invasiven Osteosyntheseverfahren
- Faktoren und molekulare Mechanismen der Knorpelzellendifferenzierung und Knorpelreparatur
- „Molekulare“ Magnetresonanz Bildgebung
- Früherkennung und Monitoring der Osteoarthrose
- Knochenphysiologie und dessen Pharmakokinetik

Struktur der Einrichtung

Die Unfallchirurgische Abteilung der Universitätsklinik Erlangen beschäftigt 14 Ärzte, die neben der Patientenversorgung zusammen mit 10 Doktoranten, einer promovierten Wissenschaftlerin und einer technischen Angestellten die klinischen und experimentellen Forschungsarbeiten durchführen.

In den verschiedenen Arbeitsgruppen werden neue innovative Operationsmethoden und Implantate für Gelenkersatzbehandlung und Frakturversorgung evaluiert und weiterentwickelt. Darüber hinaus werden grundlagenorientierte Fragestellungen zur Knorpel- und Knochenbiologie bearbeitet, aus denen regenerative Therapiestrategien für das muskuloskeletale System abgeleitet werden sollen. Hierbei sind bildgebende Maßnahmen und die funktionellen nicht-invasiven Analysemethoden von Knorpelreparaturgeweben mit eingeschlossen. Zudem bildet die Früherkennung und die kernspintomographische Charakterisierung der Osteoarthrose einen weiteren Forschungsschwerpunkt.

Bei den Forschungsschwerpunkten handelt es sich um begutachtete Drittmittelprojekte, die u.a. von der DFG, Bayerischen Forschungsstiftung, dem IZKF Erlangen, der DGOOC und ELAN gefördert werden.

Neben den klinischen und experimentellen Forschungsarbeiten ist die unfallchirurgische Abteilung zudem im neu gegründeten Traumanetzwerk fest eingebunden und aktiv an dessen Weiterentwicklung beteiligt. Das Ziel dieses Verbundes besteht in der Verbesserung der flächendeckenden Versorgungsqualität von Schwerverletzten durch verbesserte Kommunikation, abgestimmte Versorgungsstandards und qualitätsgestützte Kooperation.

Forschung

Entwicklung einer Keramik Knie Totalendoprothese

Projektleiter: F.F. Hennig

Im Rahmen eines Forschungsverbundes wird mit den Partnern Rotec Medizintechnik GmbH, Peter Brehm GmbH Chirurgie-Mechanik und dem Lehrstuhl Glas & Keramik der Universität Erlangen an einem innovativen Keramik-Knie-Implantat gearbeitet. Das Projekt wird durch die Bayerische Forschungsstiftung gefördert. Wesentliche Vorteile des keramischen Werkstoffes im Vergleich zu bisher verwendeten Metall-Implantaten aus einer CoCr-Legierung sind ein noch geringerer Abrieb und absolute Allergiefreiheit. Zu den besonderen Akzeptanzkriterien keramischer Implantate in der klinischen Anwendung zählen die Fixationsergebnisse nach Zementierung gerade im Vergleich zu bestehenden Metallimplantaten. Dies wurde zusammen mit den Anforderungen an ein spezifisches Instrumentarium in einem Lastenheft definiert und über die Konstruktion und Mutterfertigung zur Überprüfung und Verifizierung im Rahmen von Labor-OPs getestet. Die ersten Teilergebnisse sind hinsichtlich Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit überzeugend verlaufen.

Biomechanische Untersuchungen von minimal-invasiven Osteosyntheseverfahren

Projektleiter: A. Olk, M. Blanke

Verletzungen des Beckens gehen häufig mit einer Zerreißung der Symphyse einher. Oftmals sind solche Verletzungen als instabil zu bezeichnen und bedürfen der operativen Stabilisierung. Hierzu stehen mehrere operative Verfahren zur Verfügung, die jedoch oftmals

mit einem erheblichen Zugangstrauma einhergehen. Zur operativen Stabilisierung der Symphysensprengung kann jedoch auch ein Fixateur-intern-System eingesetzt werden, das unter minimal-invasiven Gesichtspunkten eingebracht werden kann. Die Operationszeit wird deutlich minimiert mit geringerem Operationsrisiko für den Patienten. Zur Beurteilung der Stabilität und Zuverlässigkeit dieses Implantates lagen bislang noch keine umfangreichen biomechanischen Versuchsreihen vor. Deshalb wurde dieses Fixateur-intern-System auf Stabilität, Festigkeit und Ausreißverhalten hin untersucht und mit dem derzeitigen Goldstandard der Großfragmentplatten-Osteosynthese verglichen.

Vorläufigen Ergebnisse zeigten, dass das minimal-invasive Fixateur-intern-System in biomechanischer Hinsicht der invasiveren, plattenosteosynthetischen Versorgung zumindest ebenbürtig ist.

Faktoren und molekulare Mechanismen der Knorpelzellendifferenzierung und Knorpelreparatur

Projektleiter: K. Gelse

Knorpelzellen sind physiologischerweise dem ausgeprägtem hypoxischen Milieu des Gelenkknorpels sehr gut angepasst. Wir konnten zeigen, dass Hypoxie sogar essentiell für die Induktion und Erhaltung des chondrozytären Phänotyps ist. In Knorpelreparaturgeweben differenzierten sich beispielsweise ausschließlich in tieferen hypoxischen Gewebsschichten transplantierte mesenchymale Vorläuferzellen spontan zu Chondrozyten. Nur die Stimulation transplantierten Zellen durch Gentransfer von spezifischen Wachstumsfaktoren (z.B. BMP-2) führte auch ohne hypoxischen Reiz zur Bildung von hochwertigen Knorpelreparaturgeweben. Wir konnten demonstrieren, dass BMP-2 auf intrazellulärer Ebene zum Teil ähnliche Effekte wie Hypoxie induziert, beispielsweise eine Aktivitätserhöhung des für den Knorpelstoffwechsel wichtigen Transkriptionsfaktors HIF-1 α . Weiterhin zeigten unsere Experimente, dass Sphäroide aus Rippenknorpelzellen auch als endogene Produktionsstätte von Wachstumsfaktoren fungieren können und therapeutisch nutzbare parakrine Effekte auf mesenchymale Stammzellen ausüben. Die Rolle von Hypoxie und das Reservoir an körpereigenen, therapeutisch nutzbaren Faktoren für Knorpel- und Knochenregeneration wird derzeit weiterhin in DFG- und IZKF-geförderten Projekten untersucht.

„Molekulare“ Magnetresonanztomographie

Projektleiter: G. Welsch

Der Forschungsschwerpunkt der muskuloskeletalen Magnetresonanztomographie erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Radiodiagnostik der Medizinischen Universität Wien und ist insbesondere fokussiert auf die Evaluation von Knorpelreparaturgeweben. Unter Einbeziehung von orthopädisch-traumatologischen und radiologischen Aspekten der Knorpelreparatur werden multi-modale/multi-parametrische Ansätze für die Diagnose, Therapie und Nachuntersuchung von fokalen Knorpeldefekten etabliert. Die Ziele bestehen darin, nicht-invasiv Informationen über die Beschaffenheit des Knorpels zu erlangen, die mit einer histologischen Aufarbeitung eng korrelieren. Die moderne MR-Bildgebung soll somit einen diagnostisch wertvollen prädiktiven Wert erlangen.

Bislang konnten durch „molekulare“ MR-Bildgebung die Ultrastruktur von Knorpel und Knorpelersatzgewebe adäquat dargestellt werden. Der Proteoglykangehalt, die Ausrichtung und Anreicherung von Kollagenfasern, der Hydratationsstatus des Knorpels, sowie Reifungsprozesse von Knorpelersatztransplantaten konnten visualisiert und quantifiziert werden. Bislang konnten wichtige Schlüsse über die biostrukturelle Beschaffenheit des Knorpels gewonnen werden.

Früherkennung und Monitoring der Osteoarthrose

Projektleiter: M. Brem

In Kooperation mit dem „Department of Radiology“ der Harvard Medical School werden mittels MRT-Diagnostik Risikofaktoren für die Entwicklung von Arthrose und deren Monitoring evaluiert. Dabei wurde eine neuartige Methode zur quantitativen Bestimmung der Knorpelmorphometrie entwickelt. Die Arbeiten beschäftigten sich mit der longitudinalen Evaluation von Knorpelveränderungen hinsichtlich Oberfläche und Volumen im Frühstadium der Gonarthrose. Zur weiteren Risikoabschätzung der Entwicklung einer Arthrose wurde das im MRT zu detektierende Knochenmarksödem untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Knochenmarksödem in Frühstadien der Gonarthrose kein obligates Phänomen ist. Vielmehr verändert es seine Lokalisation und variiert im Ausprägungsgrad, sodass es nicht streng mit dem Arthroseprozess korreliert. Eher scheint das Knochenmarksödem mit körperlicher Aktivität und lokaler inflammatorischer Reaktion assoziiert zu sein.



Entwicklung einer Keramik Knie Totalendoprothese

Knochenphysiologie und dessen Pharmakokinetik

Projektleiter: J. Gusinde

Das Ziel besteht in der Erforschung der Knochenaffinität verschiedener Medikamente und deren Pharmakokinetik im Knochen. Eine Anreicherung von Medikamenten im Knochengewebe kann in therapeutischer Hinsicht sowohl erwünscht als auch unerwünscht sein. Bei operativen Eingriffen am Bewegungsapparat ist beispielsweise die postoperative Knocheninfektion eine gefürchtete Komplikation, die u.a. einer effektiven antibiotischen Therapie bedarf. Im Rahmen dieser Studien erwies sich beispielsweise Moxifloxacin als ein Antibiotikum mit besonders hoher Knochenaffinität und hohen Wirkspiegeln im Knochen. Auf der anderen Seite sollen auch Substanzklassen mit besonders hoher Knochenaffinität herausgefiltert werden, die möglicherweise den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen könnten. Im Hinblick auf die hämatogene Verteilung werden parallel dazu tierexperimentelle Arbeiten zur Mikrovaskularisierung des Knorpels durchgeführt.

Lehre

Die traditionelle Hauptvorlesung und das Blockpraktikum werden ergänzt durch integrierte praxisorientierte Seminare, wie Nahtkurs und Implantatworkshops, sowie Kolloquien mit interdisziplinären Themenschwerpunkten. Als Vorbereitung für anstehende Staatsexamina werden auch interaktive Intensivkurse angeboten. Es besteht zudem ganzjährig die Möglichkeit zur Teilnahme an der klinischen Visite sowie zur Hospitation in Ambulanz und Operationsaal.

Ausgewählte Publikationen

Brem MH, Pauser J, Yoshioka H, Brenning A, Stratmann J, Hennig FF, Kikinis R, Duryea J, Winalski CS, Lang P (2007) Longitudinal *in vivo* reproducibility of cartilage volume and surface in osteoarthritis of the knee. *Skeletal Radiol*, 36: 315-20

Brem MH, Schlechtweg PM, Bhagwat J, Genovese M, Dillingham MF, Yoshioka H, Lang P (2008) Longitudinal evaluation of the occurrence of MRI-detectable bone marrow edema in osteoarthritis of the knee. *Acta Radiol*, 49: 1031-7

Gelse K, Mühle C, Franke O, Park J, Jehle M, Durst K, Göken M, Hennig F, Mark KV, Schneider H (2008) Cell-based resurfacing of large cartilage defects: Long-term evaluation of grafts from autologous transgene-activated periosteal cells in a porcine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 58: 475-488

Gelse K, Mühle C, Knaup K, Swoboda B, Wiesener M, Hennig F, Olk A, Schneider H (2008) Chondrogenic differentiation of growth factor-stimulated precursor cells in cartilage repair tissue is associated with increased HIF-1 alpha activity. *Osteoarthritis Cartilage*, 16: 1457-65

Welsch GH, Mamisch TC, Hughes T, Domayer S, Marlovits S, Trattnig S (2008) Advanced morphological and biochemical magnetic resonance imaging of cartilage repair procedures in the knee joint at 3 Tesla. *Semin Musculoskelet Radiol*, 12: 196-211

Welsch GH, Trattnig S, Scheffler K, Szomonyi P, Quirbach S, Marlovits S, Domayer S, Bieri O, Mamisch TC (2008) Magnetization transfer contrast and T2 mapping in the evaluation of cartilage repair tissue with 3T MRI. *J Magn Reson Imaging*, 28: 979-86

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. S. Trattnig, Exzellenzzentrum Hochfeld MRT, Klinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien, Österreich

Prof. Dr. P. Lang, Prof. Dr. Duryea, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Chirurgische Klinik

Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung

Adresse

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

Vorstand

Prof. Dr. med. Reinhold Eckstein

Ansprechpartner

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

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 zur Wundheilung und Angiogenese
- Präoperative Eigenblutspende und Hämatopoese
- Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen
- Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung
- Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen

Struktur der Einrichtung

Die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung ist eine selbständige Abteilung in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen. Der Abteilungsleiter ist zum Extraordinarius für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie berufen. Die Abteilung ist Hersteller von Arzneimitteln aus Blut im Sinne von § 4 Abs. 2 AMG, verfügt über eine umfassende Herstellungserlaubnis der zuständigen Aufsichtsbehörde und über Zulassungen durch die zuständige Bundesbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe. Die Abteilung versorgt das Klinikum mit immunhämatologischen, hämostaseologischen und hämatologischen Leistungen in der Diagnostik. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter sind hierbei klinisch-konsiliarisch tätig. Außer-

dem betreibt die Abteilung Depots für Blutkomponenten und Plasmaderivate. Seit 1999 wird die Stammzellbank der Abteilung im Routinebetrieb geführt.

Die Abteilung betreibt ein QM-System, das insbesondere auf den gesetzlichen Vorgaben des Arzneimittelgesetzes (AMG), des Transfusionsgesetzes (TFG) und der AMWHV basiert. Als solches wird das QM-System regelmäßig von der zuständigen Aufsichtsbehörde, der Zentralen Arzneimittelüberwachung Bayern (ZAB), auditiert. Auch wurde das QM-System nach der Norm DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert. Mehrere Laborbereiche der Abteilung sind darüber hinaus akkreditiert: Akkreditierung des immunogenetischen Labors bei der European Federation for Immunogenetics (EFI); Akkreditierung der hämostaseologischen und hämatologischen Laborbereiche der Abteilung als Medizinische Laboratorien nach DIN EN ISO 15189 bei der Deutschen Akkreditierungssystem Prüfwesen GmbH (DAP).

Der Leiter der Abteilung hat die volle Weiterbildungsermächtigung im Fach Transfusionsmedizin und ist Facharztprüfer und Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer. Außerdem besitzt er die Anerkennung der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie und die volle Weiterbildungsermächtigung für Hämostaseologie. Er ist weiter vom Klinikumsvorstand bestellter Transfusionsverantwortlicher des Klinikums und leitet als solcher die Transfusionsmedizinische Kommission.

Forschung

Gewinnung hämatopoietischer Progenitorzellen aus Blut und Plazentarestblut

Projektleiter: J. Zingsem

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.

Apheresetechniken zur Gewinnung und Charakterisierung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate

Projektleiter: J. Zingsem, J. Ringwald

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 für eine Reihe unerwünschter transfusionsassoziierter Nebenwirkungen verantwortlich waren. Forschungsschwerpunkt der 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.

Herstellung von Thrombozytapheresehochkonzentraten (sog. „dry platelets“) und Lagerung in additiven Lösungen

Projektleiter: J. Ringwald

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. 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 Thrombozytenapheresekonzent-

raten in additiven Lösungen ist die Gewinnung sog. „dry platelets“ (Thrombozytenapherese-konzentrate mit einer Plättchenkonzentration von $> 3000 \times 10^3$ pro μl). Hierzu werden verschiedene Zellseparatoren und verschiedene additive Lösungen (PAS II, PAS III, PAS III M) bzgl. der In-vitro-Qualitätsparameter der hergestellten Thrombozytapheresekonzentrate untersucht.

Wachstumsfaktoren aus Thrombozyten zur Wundheilung und Angiogenese

Projektleiter: R. Zimmermann

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.

Präoperative Eigenblutspende und Hämatopoese

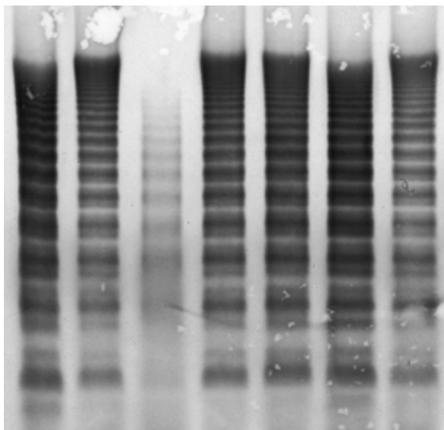
Projektleiter: V. Weisbach

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.

Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen

Projektleiter: E. Strasser

Im Blut zirkulierende Monozyten sind die Vorläufer ortsständiger dendritischer Zellen, die als antigen-präsentierende Zellen eine Schlüsselrolle in der Funktion des Immunsystems spielen. Die Gewinnung und Kultivierung dieser Zellen ist die Voraussetzung für innovative Therapieansätze bei malignen Erkrankungen. Die Projektgruppe bearbeitet in Zusammenarbeit



Gelelektrophoretische Auftrennung der Multimere des von-Willebrand-Faktors (vWF); Bahn 3: von-Willebrand-Syndrom Typ 3

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 Sammel-effizienz, des Zellgehalts und der Reinheit der Konzentrate mononukleärer Zellen.

Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

Weitere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung sind die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper (Prof. Dr. Volker Weisbach), die Charakterisierung von Faktoren, welche die Qualität gelagerter Erythrozytenkonzentrate beeinflussen (Prof. Dr. Volker Weisbach, Prof. Dr. Robert Zimmermann), und komplexe hämostaseologische Störungen in der klinischen Patientenversorgung (PD Dr. Jürgen Ringwald, PD Dr. Erwin Strasser).

Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen

Projektleiter: J. Ringwald, E. Strasser

Weitere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung sind Thrombophilie, Reisetrombose und Hämostasestörungen mit resultierender Blutungsneigung. Ein Studienprojekt zur Reisetrombose ("traveller's thrombosis - a state of practice in Germany") wurde 2003 mit einer Förderung der ISTM (International society for travel medicine) ausgezeichnet (PD Dr. Jürgen Ringwald). Weitere aktuelle Studienprojekte widmen sich der Präanalytik bei Fibrinolyse-Tests, der Gerinnungsanalytik bei systemischem Lupus erythematodes und weiteren aktuellen hämostaseologischen Themen.

Lehre

Die Abteilung bietet Vorlesungen, Seminare und Praktika an:

- Beteiligung am Hauptfach 13 (Laboratoriumsmedizin) der neuen Approbationsordnung (Vorl. und Prakt.)
- Beteiligung am Blockpraktikum Chirurgie
- Weitere Vorlesungen, Praktika, Kurse entsprechend Vorlesungsverzeichnis
- Regelmäßiger Unterricht in der MTLA-Schule Erlangen
- Regelmäßiger Unterricht für Pflegekräfte in der Weiterbildung Intensivpflege und Anästhesie

Ausgewählte Publikationen

Ringwald J, Schroth M, Faschingbauer F, Strobel J, Strasser E, Schild RL, Goecke TW (2007) Intrauterine use of hyperconcentrated platelet concentrates collected with Trima Accel in a case of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*, 47: 1488-93

Strasser EF, Keller B, Hendelmeier M, Ringwald J, Zingsem J, Eckstein R (2007) Short-term liquid storage of CD14+ monocytes, CD11c+, and CD123+ precursor dendritic cells produced by leukocytapheresis. *Transfusion*, 47: 1241-9

Weisbach V, Strobel J, Hahn B, Rödel F, Lotter M, Zingsem J, Ringwald J, Eckstein R (2007) Effect of gamma irradiation with 30 Gy on the coagulation system in leukoreduced fresh-frozen plasma. *Transfusion*, 47: 1658-65

Zingsem J, Strasser E, Ringwald J, Zimmermann R, Weisbach V, Eckstein R (2007) Evaluation of a new apheresis system for the collection of leukoreduced single-donor platelets. *Transfusion*, 47: 987-94

Weiss DR, Thiel C, Strasser EF, Zimmermann R, Eckstein R (2008) An optimized electrophoresis method for high-resolution imaging of von-Willebrand multimers. *Thromb Haemost*, 100: 949-51

Zimmermann R, Wintzheimer S, Weisbach V, Strobel J, Zingsem J, Eckstein R (2009) Influence of prestorage leukoreduction and subsequent irradiation on *in vitro* red blood cell (RBC) storage variables of RBCs in additive solution saline-adenine-glucose-mannitol. *Transfusion*, 49: 75-80

Internationale Zusammenarbeit

BEST group der ISBT, International Society of Blood Transfusion (ISBT), Amsterdam, Niederlande

Kongresse und überregionale Fortbildungen

16.–17.11.2007: Fortbildungsveranstaltung 2007 der Bayerischen Landesärztekammer „Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher/ Transfusionsbeauftragter“, Erlangen

21.–22.11.2008: Fortbildungsveranstaltung 2008 der Bayerischen Landesärztekammer „Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher/ Transfusionsbeauftragter“, Erlangen, Bayerische Landesärztekammer

Plastische und Handchirurgische Klinik

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533277
Fax: +49 9131 8539327
www.plastische-chirurgie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Raymund E. Horch

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Raymund E. Horch
Tel.: +49 9131 8533277
Fax: +49 9131 8539327
irma.goldberg@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Genexpressionsprofile und intrazelluläre Signaltransduktionswege in akuten Wunden unter Vakuumtherapie
- Histologische und molekularbiologische Untersuchungen in der Pathologie des Discus ulnocarpalis
- Generierung von axial vaskularisiertem Knochengewebe unter Verwendung von biomorphen Keramiken
- *In vivo* Vaskularisierung von bioartifiziellem Gewebe durch embryonale endotheliale Progenitorzellen
- Bildgebende und molekularbiologische Untersuchungen von Ischämie und Reperfusion bei humanem freiem Gewebetransfer
- Generierung von axial vaskularisiertem Neogewebe im Großtiermodell des Schafes
- Tissue Engineering von Skelettmuskulgewebe auf Nanofasern

Struktur der Einrichtung

Neben dem Direktor der Klinik, Prof. Dr. med. Raymund E. Horch, arbeiten in der Plastischen und Handchirurgischen Klinik 4 Oberärzte, 8 Assistenzärzte, 2 medizinisch-technische Assistentinnen, 2 Tierärztinnen, 2 wissenschaftliche Mitarbeiter sowie 16 Doktoranden/innen. In verschiedenen Arbeitsgruppen werden sowohl grundlagenwissenschaftliche als auch klinisch-angewandte Forschungsschwerpunkte aus dem Bereich des Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie sowie der Handchirurgie untersucht. Hierzu werden sowohl *in vitro* Versuche als auch Forschungen mit Schwerpunkt auf dem Themenkomplex „Züchtung von vaskularisierten Geweben“ in verschiedenen Tiermodellen durchgeführt.

Forschung

Genexpressionsprofile und intrazelluläre Signaltransduktionswege in akuten Wunden unter Vakuumtherapie

Projektleiter: M. Leffler
Die Vakuumtherapie hat sich zu einem Standardverfahren in der Behandlung von Problemwunden entwickelt. Ziel des Projektes ist die Analyse der molekularbiologischen Wirkmechanismen der Vakuumtherapie in der Wundbehandlung. Mittels Microarray-Technologie und molekularbiologischen Methoden sollen die beteiligten intrazellulären Signalwege anhand von Gewebebiopsien untersucht werden. Dabei sollen sowohl Unterschiede von Genexpressionsprofilen als auch die Aktivität einzelner Gene vor und nach Vakuumtherapie analysiert werden. Ziel ist es, ein bestimmtes Genexpressionsprofil aufzuschlüsseln, welches mit einer verbesserten Wundheilung unter Vakuumtherapie in Verbindung gebracht werden kann.

Histologische und molekularbiologische Untersuchungen in der Pathologie des Discus ulnocarpalis

Projektleiter: F. Unglaub
Die Arbeitsgruppe befasst sich mit experimentellen Untersuchungen zu Erkrankungen des Discus ulnocarpalis im Handgelenk. Neben degenerativen Läsionen werden auch traumatische Läsionen in die Studie eingeschlossen. Ziel ist es, die Degenerations- und Regenerationsmechanismen im Faserknorpel des Handgelenks zu klären. Hierzu werden Biopsien, die bei der Handgelenksarthroskopie gewonnen werden, histologisch und molekularbiologisch aufgearbeitet: einerseits werden Apoptosewege immunhistochemisch dargestellt, andererseits die Rolle der Entzündung hinsichtlich Faserknorpeldegeneration untersucht. Weitere Schwerpunkte der Untersuchung ist die Vaskularisierung des Faserknorpels und die Fähigkeit zur Regeneration.

Generierung von axial vaskularisiertem Knochengewebe unter Verwendung von biomorphen Keramiken

Projektleiter: U. Kneser, A. Arkudas, E. Polyandriotis
Ziel dieses Kooperationsvorhabens mit Prof. P. Greil, Institut für Werkstoffwissenschaften, Lehrstuhl für Glas und Keramik, ist die Schaffung von axial vaskularisierten Knochengewebe basierend auf biomorphen Calcium-

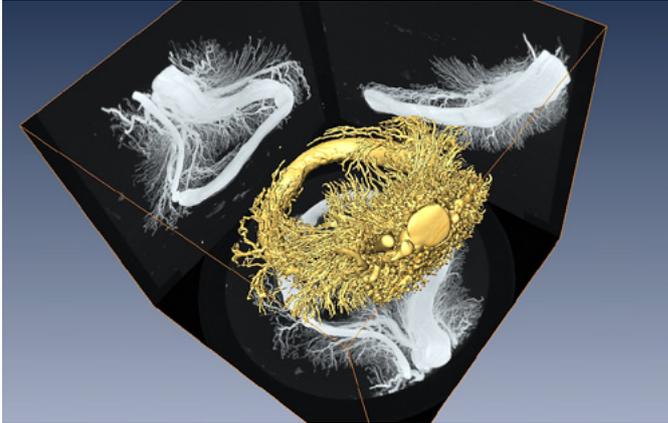
phosphat-Scaffolds. Im subcutanen Screeningmodell werden die Gefäßeinsprossung, Biokompatibilität und Knochenbildung nach Inkorporierung von osteoinduktiven Faktoren evaluiert. Die Konstrukte mit den besten Ergebnissen werden in dem Modell der arteriovenösen Gefäßschleife bezüglich Vaskularisation und Knochenbildung nach Applikation von autologen osteogenen Zellen untersucht. Abschließend werden die axial durchbluteten Knochenäquivalente in Knochendefekte transferiert.

In vivo Vaskularisierung von bioartifiziellem Gewebe durch embryonale endotheliale Progenitorzellen

Projektleiter: O. Bleiziffer
Endotheliale Progenitorzellen (EPC) könnten mit ihrem angiogenen Potential die Vaskularisierung bioartifizierlicher Gewebe modulieren. Im vorliegenden Projekt werden EPC in einer Fibrinmatrix *in vivo* in eine arteriovenöse Gefäßschleife implantiert. Transgene EPC, die pro- oder antiangiogene Mediatoren exprimieren, sollen die Steuerung der Blutgefäßneubildung ermöglichen. Vaskularisierung des Konstrukts und Lokalisation der EPC werden mittels Morphometrie, Immunhistochemie und Mikro-CT untersucht. Dadurch könnten einerseits die Bildung eines funktionellen Blutgefäßnetzwerks in bioartifiziellem Gewebe, andererseits neue Ansätze bei der antiangiogenetischen Tumorthherapie ermöglicht werden.

Bildgebende und molekularbiologische Untersuchungen von Ischämie und Reperfusion bei humanem freiem Gewebetransfer

Projektleiter: A. Dragu
Freier Gewebetransfer ist in der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie ein mikrochirurgisch etabliertes Verfahren, um Defekte des menschlichen Körpers erfolgreich zu decken. Die postoperativen Vitalitäts- und Perfusionskontrollen des transplantierten Gewebes stellen ein klinisches Problem dar („Buried Flaps“, etc.), ebenso die limitierte Ischämiezeit bei der Durchführung der mikrochirurgischen Gefäßanastomosen. Hierfür kommen innovative nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren mit einem interdisziplinären Ansatz zum Einsatz. Zusätzlich soll auf Grundlage von Genexpressionsanalysen das Verständnis der Ischämie und Reperfusion beim freien Gewebetransfer erweitert werden.



Mikro-CT Darstellung der axialen Vaskularisation durch eine Gefäßschleife im Tiermodell der Ratte

Generierung von axial vaskularisiertem Neo-Gewebe im Großtiermodell des Schafes

Projektleiter: J. Beier, U. Kneser

Im neu entwickelten Modell der arteriovenösen Gefäßschleife im Großtiermodell des Schafes wird die axiale Vaskularisation von Neo-Gewebe unter Einsatz verschiedener Hart- und Weichmatrizes untersucht. Dabei kommen neben histomorphometrischen und immunhistochemischen Analysen v. a. neueste Verfahren intra-vitaler, drei-dimensionaler Bildgebung und -analyse in Kooperation mit dem Institut für Pharmakologie (PD Dr. rer. nat. A. Hess) zur Anwendung. Zukünftig wird in diesem Modell neben der Rolle osteogener Wachstumsfaktoren auch die Transplantation von mesenchymalen Stammzellen Ziel der Untersuchungen sein.

Tissue Engineering von Skelettmuskelgewebe auf Nanofasern

Projektleiter: J. Beier

Die Generierung von Neo-Muskelgewebe wird im Rahmen dieses Forschungsprojektes *in vitro* und *in vivo* durch Anwendung neuartiger, elektrogenespinnener Nanofasern angestrebt. Hierbei kommen sowohl primäre Muskelvorläuferzellen als auch mesenchymale Stammzellen zur Anwendung. Neben FACS- und molekularbiologischen *in-vitro*-Untersuchungen stellt hierbei die Implantation dieser zellhaltigen Konstrukte im AV-Loop Modell der Ratte einen vielversprechenden Ansatz zur Züchtung von axial vaskularisiertem Skelettmuskelerersatzgewebe *in vivo* dar.

Lehre

Entsprechend den Anforderungen der „Approbationsordnung für Ärzte“ finden über insgesamt 25 Semesterwochenstunden die Allgemeine Vorlesung zur Plastischen Chirurgie und Handchirurgie im Rahmen der Hauptvorlesung der Chirurgie mit Scheinvergabe statt. Darüber hinaus werden von der Plastischen – und Handchirurgischen Klinik folgende Lehrveranstaltungen während der Vorlesungszeit regelmäßig durchgeführt:

- Vorlesungsreihe „Spezielle Themen in der Plastischen und Handchirurgie“
- Seminar „Tissue-Engineering“
- Klinische Visite in der Plastischen und Handchirurgie
- Chirurgische Anatomie der Hand und Untersuchungstechniken mit praktischen Übungen
- Interdisziplinäre Sprechstunde - Brustrekonstruktion
- Lehrvisite und vertiefendes Seminar Plastische Chirurgie
- Mikrochirurgischer Nahtkurs
- Lehrvisite und vertiefendes Seminar Rekonstruktive Mikrochirurgie
- Postbariatrische plastisch-chirurgische Sprechstunde
- Untersuchungskurs periphere Nerven und Plexus brachialis

Ausgewählte Publikationen

Arkudas A, Beier JP, Heidner K, Tjjiawi J, Polykandriotis E, Srour S, Stürzl M, Horch RE, Kneser U (2007) Axial pre-vascularization of porous matrices using an arteriovenous loop promotes survival and differentiation of transplanted autologous osteoblasts. *Tissue Eng*, 13: 1549-60

Arkudas A, Tjjiawi J, Bleiziffer O, Grabinger L, Polykandriotis E, Beier JP, Stürzl M, Horch RE, Kneser U (2007) Fibrin Gel-Immobilized VEGF and bFGF Efficiently Stimulate Angiogenesis in the AV Loop Model. *Mol Med*, 13: 480-7

Bleiziffer O, Eriksson E, Yao F, Horch RE, Kneser U (2007) Gene transfer strategies in tissue engineering. *J Cell Mol Med*, 11: 206-23

Leffler M, Hrach T, Stuerzl M, Horch RE, Herndon DN, Jeschke MG (2007) Insulin attenuates apoptosis and exerts anti-inflammatory effects in endotoxemic human macrophages. *J Surg Res*, 143: 398-406

Beier JP, Horch RE, Arkudas A, Polykandriotis E, Bleiziffer O, Adamek E, Hess A, Kneser U (2009) De novo generation of axially vascularized tissue in a large animal model. *Microsurgery*, 29: 42-51

Unghlaub F, Kroeber MW, Thomas SB, Wolf MB, Arkudas A, Dragu A, Horch RE (2009) Incidence and distribution of blood vessels in punch biopsies of Palmer 1A disc lesions in the wrist. *Arch Orthop Trauma Surg*, 129: 631-4

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Alois Lammetschwandner, Lehrstuhl für Biologie, Universität Salzburg, Österreich

Prof. Dr. Dietmar Huttmacher, Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Brisbane, Australien

Prof. Elov Eriksson, M. D., Ph. D., Plastic Surgery Division, Harvard Medical School, Boston, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

08.10.2007: „Scaffold Based Bone Engineering from a Clinical Perspective“, Plastisch- und Handchirurgische Klinik, Gastvortrag Prof. Dr. D. W. Huttmacher, Professor and Chair for Regenerative Medicine, Institute of Health and Biomedical Innovation, University of Technology Brisbane, Australia

19.03.2008: Neovaskularisation und Tissue Engineering von Knorpelgewebe: *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen zur Präfabrikation von freien Hautlappen und gezüchteten Konstrukten, Plastisch- und Handchirurgische Klinik, Gastvortrag Dr. med. Nguyen The Hoang, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Forschungsrelevante Großgeräte

Zeiss 2 Zeiss Operationsmikroskope

Leica 1 Leica-Operationsmikroskop

Herzchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Herzchirurgie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
www.herzchirurgie.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Michael Weyand

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Michael Weyand
Tel.: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
herz-sekretariat@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)
- Chronische Abstoßung von Allotransplantaten (Transplantat-Arteriosklerose)
- Tissue Engineering kardiovaskulärer Strukturen
- Neuropeptidfreisetzung am Herzen
- Ökonomie und Management

Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 20 ärztliche Mitarbeiter. Die Forschung wird durch alle ärztlichen Mitarbeiter, 7 Doktorandinnen und 2 technische Assistenten durchgeführt.

Forschung

Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)

Projektleiter: M. Weyand, R. Tandler, M. Konradweit

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 soge-

nannte ‚Überbrückungstherapie‘ bis zur Herztransplantation mit einem implantierbaren Unterstützungssystem (Kunstherz). Patienten mit diesem schweren Krankheitsbild werden bei uns im Rahmen einer Herzinsuffizienzprechstunde 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.

Chronische Abstoßung von Allotransplantaten (Transplantat-Arteriosklerose)

Projektleiter: S. Ensminger

Diese Gruppe stellt eine Kooperation des Zentrums für Herzchirurgie (Prof. Dr. med. S. Ensminger) und der Medizinischen Klinik 3, 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, die heutzutage als Hauptkomplikation bei der Herztransplantation auftritt. Diese Erkrankung ist die häufigste Todesursache für herztransplantierte Patienten ab dem dritten Jahr nach erfolgter Transplantation und stellt somit auch das größte Hindernis für ein Langzeitüberleben herztransplantierte Patienten dar. Die Transplantat-Arteriosklerose wird als Hauptursache für das chronische Transplantatversagen angesehen und betrifft neben Herzen auch Transplantate aller anderen soliden Organe.

Als experimentelle Modelle werden die abdominale 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 dieses Projektes ist einerseits die Charakterisierung der Bedeutung der Chemokinrezeptoren CCR7 und CXCR5 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.

Das Projekt „Modulation und Therapie der Transplantat-Arteriosklerose durch Chemokin und Kostimulations-Ig Fusionsproteine“, wurde auf Anrieb in das GRK 750 der DFG (Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren) aufgenommen und unterstützt. 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. Ziel eines neuen Projektes ist es, 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. Dieses Projekt wird vom IZKF der Universität Erlangen für 3 Jahre gefördert.

Tissue Engineering kardiovaskulärer Strukturen

Projektleiter: M. Weyand, O. Rörick

Hintergrund für diese Studien ist die Entwicklung einer Einwachsmatrix im Rahmen des Tissue Engineering kardiovaskulärer Implantate. Es soll gezeigt werden, 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. In einem Einzelzellmigrationsmodell wurde untersucht, inwieweit die Mobilität von mikrovaskulären Endothelzellen (MVEC) und aortalen glatten Muskelzellen (SMC) durch die Inkorporation

zellinteraktiver Peptide in eine zweidimensionale Matrix beeinflusst werden kann. Bereits in vorangegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass MVEC, nicht aber SMC, auf einer mit den Peptiden RGD (Fibronektin) und YIGSR (Laminin) derivatisierten PEG Matrix im Vergleich zu einer nur mit RGD beschickten Matrix eine erhöhte Mobilität aufweisen. Diese Studien wurden auf die Sequenzen SIKVAV, RYVVLPR (beide aus Laminin) und DGEA (Kollagen) ausgeweitet, da in der Literatur auch für diese Peptide eine Interaktivität mit vasculären Zellen beschrieben wurde. Die Peptide wurden zur ausreichenden Zelladhäsion in Kombination mit RGD (Fibronektin) in eine Polyethylenglycol-Gelmatrix (PEG) inkorporiert. Bei einer mittleren Migrationgeschwindigkeit auf RGD-PEG von 21,1 µm/h für MVEC bzw. 26,9 µm/h für SMC zeigten beide Zelllinien auf den Peptidkombinationen RGD und RYVVLPR sowie RGD und DGEA eine reduzierte Mobilität (MVEC: - 22% auf RYVVLPR+RGD, - 21% auf DGEA+RGD; SMC: - 27% auf RYVVLPR+RGD, - 22% auf DGEA+RGD). Die Kombination von SIKVAV mit RGD ergab lediglich für MVEC eine tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöhte Mobilität. Die Migrationsgeschwindigkeit von SMC blieb hier unverändert.

Neuropeptidfreisetzung am Herzen

Projektleiter: Th. Strecker

Calcitonin-gene related peptide (CGRP), ein aus 37 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, ist ein starker Vasodilatator, der aus den sensorischen A δ - und 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 dieser Arbeitsgruppe (Dr. Strecker und Prof. Messlinger, Institut für Physiologie) ist es, ein einfaches und reproduzierbares Modell zur CGRP-Freisetzung am isolierten Mäuseherzen zu etablieren. Darauf aufbauend sind Untersuchungen zur CGRP-Freisetzung

aus dem menschlichen Herzohr oder dem Aortensegment geplant.

Ökonomie und Management

Projektleiter: R. Feyrer

Seit dem Jahre 2002 wird in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinmanagement der Universität ein Forschungsschwerpunkt Ökonomie und Management etabliert. PD Dr. R. Feyrer (Oberarzt des Zentrums für Herzchirurgie) und Herr U. Kunzmann (Fachabteilung Patientenangelegenheiten) bearbeiten zusammen mit ihrem Team Fragestellungen aus den Bereichen Betriebswirtschaft, Krankenhausmanagement und Gesundheitsökonomie. Zentrales Thema der vergangenen Jahre war die Einführung des neuen Abrechnungssystems nach DRG und die damit verbundenen Veränderungen für die Klinik für Herzchirurgie. Andere laufende Projekte sind die Entwicklung von sogenannten ‚Clinical Pathways‘ und den dazugehörigen Kostenkalkulationen in Verbindung mit der Erarbeitung von Kostenträgerrechnungen und Computergestützten Prozesssimulationen. In Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie erfolgte eine „Kostenkalkulation Intensivmedizin“ im Rahmen der von der DIVI initiierten ‚Cost-Study‘. Weiterhin ist demnächst eine Langzeitkostenerfassung von Kunstherzimplantationen in Kooperation mit dem Deutschen Herzzentrum Berlin geplant.

Lehre

Neben den traditionellen Unterrichtsformen (Hauptvorlesung und Blockpraktikum) besteht ganzjährig die Möglichkeit zu Famulaturen und Hospitationen in der Poliklinik, auf den Stationen und im Operationssaal. Montags findet wöchentlich eine Fortbildungsveranstaltung zu aktuellen klinischen und experimentellen Themen statt.

Ausgewählte Publikationen

Arnold ML, Ensminger SM, Doxiadis II, Spriewald BM (2008) Effect of Donor Cell Type on Complement-Dependent Cytotoxicity Crossmatch Outcome for Patients Immunized Against HLA Class-II Antigens. *Exp Clin Transplant*, 6: 1-6

Ensminger SM, Helm SN, Ohl L, Spriewald BM, Abele S, Wollin M, Wood KJ, Weyand M, Förster R (2008) Increased transplant arteriosclerosis in the absence of CCR7 is associated with reduced expression of Foxp3. *Transplantation*, 86: 590-600

Schmid C, Jurmann M, Birnbaum D, Colombo T, Falk V, Feltrin G, Garatti A, Genoni M, Gerosa G, Göttel P, Gummert J, Halfmann R, Hammel D, Hennig E, Kaufmann F, Lanfranco M, Meyns B, Mohr F, Müller J, Nikolov D, Rucinskas K, Scheld HH, Schmid FX, Schneider M, Sirvydis V, Tandler R, Vitali E, Vlasselaers D, Weyand M, Wilhelm M, Hetzer R (2008) Influence of inflow cannula length in axial-flow pumps on neurologic adverse event rate: results from a multi-center analysis. *J Heart Lung Transplant*, 27: 253-60

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Kathryn J. Wood, Nuffield Department of Surgery, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Großbritannien

Prof. Marlene Rose, National Heart and Lung Institute, Imperial College, Harefield Hospital, School of Medicine, Großbritannien

Urologische Klinik

Lehrstuhl für Urologie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533683
Fax: +49 9131 8534851
www.urologie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Bernd Wullich

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Sven Wach
Tel.: +49 9131 8523373
Fax: +49 9131 8523374
sven.wach@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Medikamentöse Tumorthherapie, klinische Studien
- Aufbau einer klinisch annotierten urologischen Tumorgewebekbank
- Tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung
- MRT-gestützte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Struktur der Einrichtung

Im Universitätsklinikum:

Urologische Poliklinik und Kinderurologie im Universitätsklinikum.

Erwachsenen-Nierentransplantation in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 4 (Prof. Dr. K.-U. Eckardt).

Kinder-Nierentransplantation in Zusammenarbeit mit der Kinder- und Jugendklinik (Prof. Dr. h. c. W. Rascher).

Ambulantes uro-onkologisches Therapiezentrum (AURONTE) in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 5 (Prof. Dr. A. Mackensen).

Im Waldkrankenhaus St. Marien:

Erwachsenenurologie mit Privatambulanz im Waldkrankenhaus St. Marien.
Studiensekretariat.

Forschung

Medikamentöse Tumorthherapie, klinische Studien

Projektleiter: P.J. Goebell

Die Betreuung und Behandlung von Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen ist

integraler Bestandteil des urologischen Fachgebietes und die medikamentöse Tumorthherapie neben der operativen Versorgung eine der entscheidenden Säulen der Kompetenzen tätiger Urologen. Aus diesem Grunde wurde das ambulante uro-onkologische Therapiezentrum Erlangen (AURONTE) gemeinsam von der Klinik für Urologie und der Medizinischen Klinik 5 eingerichtet. In AURONTE werden sämtliche Therapieentscheidungen hinsichtlich einer medikamentösen Tumorthherapie wie Indikationen zu einer neoadjuvanten oder adjuvanten Systemtherapie in einer interdisziplinären Besprechung entschieden.

Die jeweiligen Therapien werden auch vor dem Hintergrund aktueller Studien gemeinsam getroffen. Hierdurch ist sichergestellt, dass die Rekrutierung in aktivierte oder geplante Studien allen gemeinsamen Patienten offen steht. Das seit April 2008 eingerichtete Studiensekretariat ist mit unserer QM-Beauftragten Frau Dr. med. F. Kerscher und unserer study nurse Sr. K. Jalalian besetzt. Die derzeit offenen klinischer Studien beschäftigen sich vor allem mit neuen Therapieoptionen für Patienten, die an einem Nierenzellkarzinom oder einem Prostatakarzinom erkrankt sind:

- Registerstudie fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
- Epidemiologisches Register zur Darstellung der Behandlungsrealität beim Nierenzellkarzinom.
- Registerstudie STAR – TOR
- Register zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Temozolomid (Temozolomid®) beim Nierenzellkarzinom
- RCC Switch Study
- Randomisierte first line Phase III Studie zu Effizienz und Sicherheit der Sequenzen Sunitinib/Sorafenib vs. Sorafenib/Sunitinib beim metastasierten Nierenzellkarzinom
- Offene, multizentrische, erweiterte Zugangsstudie von RAD001 (Everolimus), beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) nach Tyrosinkinase-Inhibitor-Versagen
- Erhebung zum Einsatz von Taxotere® beim hormonrefraktären Prostatakarzinom und zur Erfassung des PSA FLARE Phänomens
- Randomisierte, doppelt verblindete, first-Line Placebo kontrollierte Phase II Studie mit und ohne Enzastaurin in Kombination mit Docetaxel und Prednison, gefolgt von einer Enzastaurin Maintenance-Behandlung beim metastasierten, hormonrefraktären Prostatakarzinom
- Randomisierte, doppelblinde first-line Phase - III – Studie zum Vergleich von Docetaxel +/- Dasatinib bei kastrationsresistentem Prostatakrebs

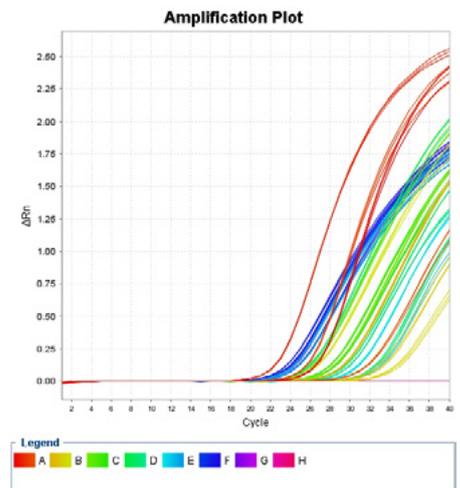


Abb. 1: Real time Analyse der mikroRNA Expression in Tumoren

- HAROW-Studie

Prospektive, deutschlandweite multizentrische Beobachtungsstudie zur Versorgungssituation und Behandlung bei neu diagnostiziertem, lokal begrenztem Prostatakarzinom

Aufbau einer klinisch annotierten urologischen Tumorgewebekbank

Projektleiter: B. Wullich

Fortschritte im Verständnis der Entstehung von malignen Tumoren und die Identifikation neuer verlässlicher prognostischer Marker setzen molekulare Untersuchungen an großen Kollektiven von Gewebeproben voraus, da die gängigen morphologischen Kriterien nur unzulänglich das Verhalten des Tumors im Einzelfall voraussagen. Daher kommt der systematischen Sammlung von Gewebeproben aus Tumor und korrespondierendem Normalgewebe ebenso wie von Blut, Serum und anderen Körperflüssigkeiten wie z.B. Urin eine zentrale Bedeutung für die translationale Forschung zu. Eine qualitativ hochwertige Gewebekbank setzt eine standardisierte Logistik des Gewebematerials aus dem Operationssaal in die Pathologie ebenso voraus wie die sorgsame und standardisierte Bearbeitung des Operationspräparates durch erfahrene Pathologen. In enger Kooperation mit dem Institut für Pathologie wird eine urologische Gewebekbank etabliert, in die systematisch Gewebeproben von allen operierten bösartigen Tumoren aus dem urologischen Organbereich eingebracht werden. In der Entwicklung der dafür notwendigen SOPs kooperieren wir wissenschaftlich seit Jahren mit

dem Deutschen Prostatakarzinom Konsortium (DPKK) e.V. und haben in der konsequenten Weiterführung ein Web-basiertes gewebebezogenes Datenbanking aufgebaut. Zusätzlich erfolgt die systematische Dokumentation der klinischen Daten in einer in enger Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Informations- und Kommunikationszentrum (Prof. Dr. H.-U. Prokosch) auf SOARIAN-Basis etablierten klinischen Datenbank, die bislang für das Prostatakarzinom optimiert ist und demnächst auf andere urologische Tumorentitäten ausgeweitet

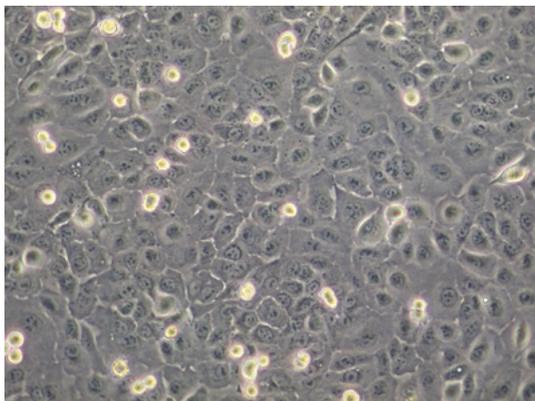


Abb. 2: Zellkultur der Prostatakarzinom-Zelllinie DU145

werden wird. Alle Prozessabläufe berücksichtigen die gesetzlichen, ethischen, technischen und organisatorischen Aspekte des Gewebe- und Datenbankings (Patienteneinwilligung, Datenschutz, standard operating procedures und Qualitätsmanagement) nach den Empfehlungen der dem BMBF angegliederten Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze.

Tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung

Projektleiter: S. Wach

Die Identifikation und Charakterisierung der spezifischen biologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms, aber auch anderer bösartiger Tumoren wie dem Harnblasen- und Nierenzellkarzinom stehen im Mittelpunkt der biologischen Forschungsprojekte. Durch Korrelationsanalysen spezifischer molekularer Charakteristika von Tumoren mit histopathologischen Merkmalen und klinischen Verlaufsdaten sollen neue Biomarker identifiziert werden, die eine stärker auf die Einzelperson bezogene Vorhersage des Krankheitsverlaufs (Prognostik) und damit bessere Therapieentscheidungen (Prädiktion) ermöglichen sollen. Im Labor etabliert ist das gesamte Spektrum molekularzytogenetischer Techniken einschließlich der Fluoreszenz-in situ-DNA und RNA-Hybridisierung und der Array-basierten Hybridisierungstechniken (Oligonukleotidarrays für genomische und Expressions-Untersuchungen, miRNA-profiling). Daneben sind real time PCR-Anwendungen zur quantitativen Bestimmung von Transkriptmengen (Abb.1) oder DNA-Kopienzahlveränderungen fester Bestandteil der methodischen Arbeiten. Ein weiterer wichtiger Aspekt unserer tumorbiologischen Forschung bilden funktionelle zellbiologische Untersuchungen an Kurz- und Langzeitkulturen von Tumorzellen (Abb.2) mit

der Möglichkeit, mittels RNA-Interferenz Gene gezielt herunter oder durch Transfektion von Expressionsvektoren hoch zu regulieren. Die Veränderungen der Tumorzellen werden in Proliferations-, Invasions-, Migrations- oder Apoptoseassays analysiert.

MRT-gestützte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Projektleiter: D. Engehausen

Die magnetresonanztomographische (MRT)-gesteuerte Probenentnahme ist eine neue Art

der pathologischen Diagnose bei Verdacht auf Prostatakarzinom. Dabei werden die Diagnostik- und MRT-Bildgebung mit ihren Verfeinerungen und die gezielte Entnahme der Prostatabiopsie kombiniert. Sie ist ein neu entwickeltes interdisziplinäres Verfahren mit einem Radiologen (Herdeinstellung) und einem Urologen (Platzieren der Führung und Punktion), bei dem der Patient in Rückenlage liegt. Zwei Biopsien aus jedem suspekten Bereich mit Nadelagekontrolle und eine Referenzbiopsie aus einem nicht suspekten Areal werden entnommen. Die Untersuchungszeit liegt zwischen 40-70 Minuten. Eine leichte Sedierung sowie örtliche Betäubung werden verabreicht. Dieses Verfahren wird Patienten mit persistierendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom nach negativer transrektaler Ultraschall-(TRUS)-Biopsie angeboten und weist in diesem Kollektiv eine hohe Detektionsrate von 40%, in einem Subkollektiv sogar von fast 60% auf. Es steht bisher nur an wenigen Zentren weltweit (derzeit 4, darunter Erlangen) in interdisziplinärer Kooperation zwischen Urologen und Radiologen zur Verfügung und wird permanent weiter entwickelt. Vor der Untersuchung sollte die Kostenfrage geklärt werden. Die Gesamtkosten von ca. 1.350,- € werden derzeit nicht als Leistung nach der GOÄ durch die Krankenkassen anerkannt.

Lehre

Im Rahmen der Ringvorlesung Notfallmedizin und speziellen urologischen Vorlesungen werden Studierende der Humanmedizin ausgebildet. Weiterhin absolvieren die Studierenden ein Wochenpraktikum an der Urologischen Universitätsklinik oder an einem der angeschlossenen

Lehrkrankenhäuser. In der Urologischen Klinik findet die volle Weiterbildung zum Facharzt für Urologie statt und es werden Fortbildungsinhalte zum Erwerb der Zusatzausbildungen Andrologie und medikamentöse Tumorthapie angeboten. Zur Aus- und Weiterbildung stehen Modelle zur Verfügung, an denen einfache invasive Prozeduren und operative Techniken erlernt und vertieft werden können. Dies sind unter anderem Patientensimulatoren zum Erlernen von sterilen Katheterisierungstechniken sowie ein Laparoskopietrainer zum Erlernen minimal-invasiver Operationstechniken.

Ausgewählte Publikationen

Kindich R, Florl AR, Jung V, Engers R, Müller M, Schulz WA, Wullich B (2005) Application of a modified real-time PCR technique for relative gene copy number quantification to the determination of the relationship between NKX3.1 loss and MYC gain in prostate cancer. *Clin Chem*, 51: 649-52

Jung V, Kindich R, Kamradt J, Jung M, Müller M, Schulz WA, Engers R, Unteregger G, Stöckle M, Zimmermann R, Wullich B (2006) Genomic and expression analysis of the 3q25-q26 amplification unit reveals TLOC1/SEC62 as a probable target gene in prostate cancer. *Mol Cancer Res*, 4: 169-76

Jung V, Wullich B, Kamradt J, Stöckle M, Unteregger G (2007) An improved *in vitro* model to characterize invasive growing cancer cells simultaneously by function and genetic aberrations. *Toxicol In Vitro*, 21: 183-90

Hugo C, Schott G, Eckardt KU, Wullich B (2008) ABO-incompatible renal transplantation - why and how? *Urologe A*, 47: 1074-8

Jungwirth N, Haeberle L, Schrott KM, Wullich B, Krause FS (2008) Serotonin used as prognostic marker of urological tumors. *World J Urol*, 26: 499-504

Keck B, Stöhr R, Goebell PJ, Fritsche HM, Wullich B, Hartmann A (2008) Plasmacytoid carcinoma: Five case reports of a rare variant of urothelial carcinoma. *Pathologie*, 29: 379-82

Internationale Zusammenarbeit

OA Dr. Peter J. Goebell, Secretary General, International Bladder Cancer Network (IBCN), Barcelona, Spanien

Prof. Colin Dinney, MD Anderson Comprehensive Cancer Centre, SPORE Bladder Cancer (funded by the National Cancer Institute), Houston, USA

Prof. Pierre Hainaut, IARC, International Consortium of Biological Resource Centres for Cancer, Lyon, Frankreich

Peter J. Geary, Marble Arch Working Group on Global Biorepositories, Montreal, Kanada

Kongresse und überregionale Fortbildungen

10.03.2007: Erlanger Urologie, Waldkrankenhaus

23.10.2007: Neues vom Prostatakarzinom, Waldkrankenhaus

28.11.2007: Kinderurologische Gespräche, Waldkrankenhaus Erlangen

02.04.2008: Neues vom Nierenzellkarzinom, Waldkrankenhaus

17.09.2008: Kinderurologische Gespräche, Waldkrankenhaus

24.10.2008: Erlanger Gesundheitstag Prostatakrebs Expertensymposium

25.10.2008: Erlanger Gesundheitstag Prostatakrebs

21.-22.11.2008: dpkk Workshop mit 6. Mitgliederversammlung, Vierzehnheiligen Staffelstein

Anästhesiologische Klinik

Lehrstuhl für Anästhesiologie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533676
Fax: +49 9131 8539191
www.anaesthesie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Carla Nau
Tel.: +49 9131 8533103
Fax: +49 9131 8539399
Carla.Nau@kfa.imed.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Schmerzforschung: Determinanten und Modulatoren der Schmerzverarbeitung in der perioperativen und palliativen Medizin
- Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren
- Klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie
- Intensiv- und Notfallmedizin: Generalisierte Inflammation, akutes Lungen- und Herzkreislaufversagen, Reanimation
- Lehr- und Lernforschung

Struktur der Einrichtung

Die Anästhesiologische Klinik versorgt 15 operative Kliniken bzw. eigenständige Abteilungen sowie einige diagnostische und interventionelle Bereiche nichtoperativer Kliniken des Universitätsklinikums mit insgesamt 50 Narkosearbeitsplätzen, von denen 37 ständig betrieben werden. Zur Klinik gehören außerdem eine Anästhesieambulanz mit Lungenfunktionsdiagnostik und eine Schmerzambulanz. Die Klinik leitet die Interdisziplinäre Operative Intensivstation des Universitätsklinikums mit 25 Betten und führt gemeinsam mit der Neurologischen Klinik das Zentrum für Interdisziplinäre Schmerztherapie. Die Klinik hat die ärztliche Leitung des Notarztdienstes für die Stadt Erlangen, den Landkreis Erlangen-Höchstadt und den Standort Herzogenaurach inne und übernimmt Versorgungsaufgaben im Bereich der Luftrettung auf dem Rettungshubschrauber der Region (Christoph 27) sowie auf Ambulanzflugzeugen zur Repatriierung von Patienten.

An der Anästhesiologischen Klinik ist angesiedelt der Lehrstuhl für Anästhesiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

(Lehrstuhlinhaber und Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Schüttler) mit Extraordinariaten für Experimentelle Anästhesiologie (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Schwilden) und Anästhesiologie/Schwerpunkt Schmerzforschung (Prof. Dr. med. Carla Nau). Eine selbstständige Abteilung mit einem Extraordinariat für Molekulare Pneumologie (Prof. Dr. Dr. Susetta Finotto) wurde dem Lehrstuhl für Anästhesiologie 2009 angegliedert. Die Einrichtung einer Stiftungsprofessur für Palliativmedizin steht kurz vor dem Abschluss. An der Klinik sind 95 ärztliche Mitarbeiter tätig, 9 weitere wissenschaftliche Mitarbeiter nehmen Aufgaben in Forschung und Lehre wahr.

Wesentlicher Forschungsschwerpunkt ist die Schmerzforschung, repräsentiert durch die interdisziplinäre Klinische Forschergruppe „Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzverarbeitung“ (Wiss. Leiterin: Prof. Dr. med. Carla Nau) und ergänzt durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Wolfgang Koppert mit humanpharmakologischer Schwerpunktsetzung.

Weitere wesentliche Schwerpunkte sind das Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin sowie die Erforschung medizintechnischer Verfahren in der stationären und häuslichen medizinischen Versorgung von Patienten in Kooperation mit dem Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen, das an der Medizinischen Fakultät ein gemeinsames Medizinisches Test- und Anwendungszentrum (METEAN) führt. Weitere Arbeitsgruppen bearbeiten Aspekte der Klinischen und Experimentellen Pharmakologie der Anästhesie einschließlich der Muskelrelaxation und erforschen im Rahmen der Intensiv- und Notfallmedizin die generalisierte Inflammation, akutes Lungen- und Herzkreislaufversagen sowie die Reanimation. Am Schnittpunkt zwischen Lehre und Forschung steht die Arbeitsgruppe Lehrforschung, die sich der Simulation medizinischer Prozesse bedient, um die Lehre zu optimieren und das Risiko- und Prozessmanagement auf wissenschaftlich gesichertes Fundament zu stellen.

Forschung

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 KFO 130) den Schmer-

zen nach chirurgischen Eingriffen, die über die Akutphase und die erwartete normale Heilungszeit hinaus persistieren. Es wird untersucht, welche Mechanismen im peripheren und zentralen Nervensystem zur postoperativen Schmerzsensibilisierung führen und auf welche Weise Anästhetika und Analgetika diese Mechanismen beeinflussen, in welchen Gehirnregionen die postoperative Schmerzsensibilisierung repräsentiert wird, welche genetischen Faktoren eine erhöhte postoperative Schmerzempfindung und das Risiko für persistierende Schmerzen determinieren und ob es psychologische Prädiktoren des postoperativen Schmerzerlebens gibt. Die Bearbeitung dieser Themen erfolgt interdisziplinär mit grundlagenorientierten, krankheits- und patientenorientierten Methoden der Schmerzforschung. In anderen drittmittelgeförderten Projekten werden hypnotische und analgetische Wirkungen von Anästhetika und Analgetika sowie 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.

Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren

Für das Monitoring der Wirkung von Anästhetika wurden kopfbezogene Biosignale (Spontan-EEG und akustisch evozierte Potentiale) ausgewertet und mathematischen Analysen unterzogen, um therapierelevante Merkmale zu extrahieren und deren zeitlichen Verlauf mit Hilfe der Pharmakokinetik der Medikamente zu modellieren. Insbesondere wurden die Besonderheiten bei pädiatrischen anästhesiologischen Patienten analysiert. Auf dem Gebiet des Monitorings der Vitaldaten wurden Methoden erforscht, nicht-invasiv kontinuierlich Pulswellen- und Blutdruckmessungen des arteriellen Blutdrucksystems durchzuführen und mit den üblichen invasiven Methoden zu vergleichen. Im Rahmen des Forschungsprojektes „Teletherapie chronischer Schmerzen“ wurden medizintechnische Möglichkeiten zur Verbesserung häuslicher Versorgung palliativmedizinischer Patienten erforscht und weiterentwickelt. Insbesondere die telemedizinische Interaktion mit

Infusionspumpen zur automatischen Schmerzmittelverabreichung und Dokumentation über unterschiedliche technische Signalwege war Schwerpunkt der medizintechnischen Analyse, während die Analyse der Applikationsmuster der Schmerzmittel das Ziel der palliativmedizinisch orientierten Forschung war.



Analysen zu Forschungsprojekten der Klinischen Forschergruppe 130
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

Klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie

In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie wurde die Bedeutung des Genotyps CYP3A5 für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Midazolam bei intensivpflichtigen Patienten untersucht, insbesondere im Hinblick auf die interindividuelle Variation von Pharmakokinetik und -dynamik. Bei den Muskelrelaxantien Mivacurium und Rocuronium wurde der Einfluss der Mutation des Dystrophin Gens am Locus Xp21 (M. Duchenne) auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik modelliert und hinsichtlich der Bedeutung der Progression der Erkrankung analysiert. Im Tierexperiment (Ratten) wurde die weitgehend unbekannte Konzentrationsabhängigkeit von EEG-Parametern, die speziell für das Narkose-EEG der Ratte entwickelt wurden, quantitativ beschrieben und modelliert für einige Inhalationsanästhetika. Dies bildet die Grundlage für weitergehende Untersuchungen zur Additivität bzw. Nicht-Additivität dieser Substanzen bei Kombination mit anderen Substanzen, welche für die Gültigkeit der Unitaritätstheorie der Narkose von herausgehobener Bedeutung ist.

Intensiv- und Notfallmedizin: Generalisierte Inflammation, akutes Lungen- und Herzkreislaufversagen, Reanimation

In diesem Schwerpunkt stehen Studien zur pharmakologischen Therapie im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation sowie Studien zum Immun-Monitoring und zur Möglichkeit der Immun-Modulation von Patienten mit generalisierter Inflammation und Sepsis im Zentrum. Die Bearbeitung dieser Themen erfolgt mit immunologischen Methoden sowie mit tierexperimentellen Untersuchungen und klinischen Studien.

Lehr- und Lernforschung

Die Projekte aus den Bereichen Lehr- und Lernforschung dienen neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn der Qualitätssicherung und -verbesserung. Die Anästhesiologische Klinik ist federführend an der Entwicklung eines nationalen Curriculums beteiligt, das im

Hinblick auf neue Prüfungsformen (Objective Structured Clinical Examination) gestaltet wird. Im Focus der Lehrforschung steht das Lernen in virtuellen Umgebungen. Das Lernen in den Fächern Anästhesie und Notfallmedizin ist mit einer hohen „Exponiertheit“ des Lernenden verbunden. Dies wird als Stress wahrgenommen. Es soll untersucht werden, ob ein Heranführen an Stressauslösende Situationen das Lernen verbessert im Vergleich zur schonungslosen Konfrontation mit der virtuellen Wirklichkeit und dem konsekutiven Lernen aus Fehlern. Hier spielen insbesondere psychologische Rahmenbedingungen eine Rolle, die auf die jeweiligen Lernmodelle bezogen werden sollen. Es erfolgt eine Kooperation mit dem Lehrstuhl für Pädagogische Psychologie.

Lehre

Der Hauptteil der curricularen Lehre in der Anästhesiologie entfällt neben der Vorlesung Klinische Anästhesiologie auf den Querschnittsbereich Q8 Notfallmedizin. Die Organisation dieses Querschnittsbereichs erfolgt durch ein professionelles Lehrteam der Anästhesiologischen Klinik unter Umsetzung neuer Lehrkonzepte, wie den Einsatz von Lehrsimulatoren im Simulations- und Trainingszentrum der Anästhesiologischen Klinik. Der Querschnittsbereich Q12 Rehabilitation hat an der Medizinischen Fakultät Erlangen den Schwerpunkt Schmerztherapie und wird von der Anästhesiologischen Klinik als interdisziplinäre und interaktive Vorlesung organisiert. Die Klinik bietet außerdem 6 Wahlfächer und einige nicht-kurrikulare Lehrveranstaltungen in den Bereichen Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie und Palliativmedizin als Vorlesungen, Praktika, Seminare und Übungen an.

Die Anästhesiologische Klinik ist Prüfungsort für das Europäische Diplom in Anästhesie und Intensivmedizin (EDA).

Ausgewählte Publikationen

Fromm MF, Schwilden H, Bachmakov I, König J, Bremer F, Schüttler J (2007) Impact of the CYP3A5 genotype on midazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics during intensive care sedation. *Eur J Clin Pharmacol*, 63: 1129-1133

Leffler A, Reiprich A, Mohapatra DP, Nau C (2007) Use-dependent block by lidocaine but not amitriptyline is more pronounced in tetrodotoxin (TTX)-Resistant Nav1.8 than in TTX-sensitive Na⁺ channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 320: 354-64

Palmaers T, Albrecht S, Heuser F, Leuthold C, Schuettler J, Schmitz B (2007) Milrinone combined with vasopressin improves cardiac index after cardiopulmonary resuscitation in a pig model of myocardial infarction. *Anesthesiology*, 106: 100-6

Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, Koppert W (2008) Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*, 136: 262-70

Jeleazcov C, Ihmsen H, Schmidt J, Ammon C, Schwilden H, Schüttler J, Fechner J (2008) Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth*, 100: 509-16

Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, Kienel S, Kistner K, Sauer SK, Gavva NR, Reeh PW, Nau C (2008) The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest*, 118: 763-76

Internationale Zusammenarbeit

Prof. K. T. Olkkola, Dept. of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency Care and Pain Medicine, University Turku, Finnland

Prof. G. Simonnet, Laboratoire Homeostasie-Allostasie-Pathologie, Université Bordeaux, Frankreich

Prof. G. K. Wang, Dept. of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

01.–02.06.2007: 1. Erlanger Schmerztag für Pflegekräfte, 30.11.–01.12.2007: 12. Erlanger Notfallmedizinische Tage „Großschadensereignisse“

07.–08.12.2007: Winter School - Methods in Pain Research, Erlangen

08.–09.02.2008: 8. Erlanger Schmerz- und Palliativtag - Schmerztherapie und Palliativmedizin - Forschung und Klinik

24.–25.10.2008: 38. Bayerische Anästhesietage BAT, Erlangen

28.–29.11.2008: 13. Erlanger Notfallmedizinische Tage - Polytrauma Management - Chirurgische Notfälle

Frauenklinik

Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Adresse

Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533553
Fax: +49 9131 8533552
www.frauen.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Tel.: +49 9131 8533551
Fax: +49 9131 8533556
fk-direktion@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit (IFG®)
- Labor für Molekulare Medizin (LMM) und Gynäkologische Onkologie
- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
- Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin

Struktur der Einrichtung

Die Frauenklinik hat im Berichtszeitraum ihren zu Beginn der Dekade eingeleiteten Strukturwandel mit der Einrichtung national und international zertifizierter interdisziplinärer Zentren erfolgreich fortgesetzt. Die drei traditionellen Säulen des Fachgebietes (Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Geburtshilfe und Perinatalmedizin sowie Endokrinologie und Reproduktionsmedizin) werden nun in folgenden organisatorischen Einheiten klinisch und wissenschaftlich vertreten:

- Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF),
- Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken (GKF),
- Universitäts-Perinatalzentrum Franken (UPF),
- Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken (UFF) sowie
- Universitäts-Endometriosezentrum Franken (UEF).

Diese Zentren sind von den entsprechenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften sowie mit einem Qualitätsmanagement zertifiziert.

Schnittstellen der wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik bilden das Labor für Molekulare Medizin (LMM) und die assoziierte Zentrale für klinische Studien (Studienzentrale, Institut

für Frauengesundheit, IFG®). Insgesamt sind in der Klinik rund 40 Ärztinnen und Ärzte klinisch sowie wissenschaftlich tätig. Sie werden durch drei Naturwissenschaftler und vier Study Nurses unterstützt.

Die Klinik verfügt über eine Anerkennung des European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) als Ausbildungsklinik für den europäischen Facharzt in Geburtshilfe und Frauenheilkunde.

Forschung

Studienzentrale und

Institut für Frauengesundheit (IFG®)

Im IFG® sind seit 2001 über 100 Forschungsprojekte durchgeführt worden. Dazu gehören klinische Phase II-IV-Studien ebenso wie Untersuchungen zu neuen operativen Techniken. Die klinischen Studien haben innovative Ansätze zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie für das Mamma-, Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom zum Gegenstand. Neben modernen genetischen Untersuchungen und Chemotherapie-Protokollen werden auch die besonders aktuellen „Target Therapies“ untersucht.

Aktuell hervorzuheben ist für die Genitalkarzinome die AGO-Zervix-1-Studie. In dieser randomisierten Phase-III-Studie werden die Chemotherapieschemata Paclitaxel plus Topotecan und Topotecan plus Cisplatin bei Patientinnen mit rezidiviertem oder persistierendem Zervixkarzinom verglichen. Für Frauen mit Mammakarzinom standen und stehen die Jahre 2008/2009 im Zeichen des Evaluate-Studienprogramms. Es untersucht das Therapiemanagement, die prospektive Pharmakoökonomie und die pharmakogenetischen Therapiegrundlagen in der Aromatasehemmertherapie mit Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit einem hormonsensitiven Mammakarzinom. Für beide Studien ist das IFG® deutschlandweit federführend.

Labor für Molekulare Medizin (LMM) und Gynäkologische Onkologie

Die Basis der Forschung im LMM (Leitung: Dr. rer. nat. Reiner Strick) bildet eine DNA- und Gewebebank, in der Ende 2008 bereits mehr als 11.000 DNA-Proben aus dem Blut von Patientinnen sowie in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Universität Erlangen (Vorstand: Prof. Dr. A. Hartmann) mehr als 6000 Gewebeproben gut- und bösartiger Tumore eingelagert waren.

Die Brustkrebsforschung im LMM (PD Dr. Peter A. Fasching) konzentriert sich vor allem auf die Suche nach Genmutationen und deren mögliche Korrelation mit dem Risiko für diese Erkrankung und ihre Prognose. Dazu gehört auch die Wirkung solcher Mutationen auf Enzyme wie das CYP2D6, das die Metabolisierung von Medikamenten beeinflusst. Das LMM ist Mitglied des internationalen Breast Cancer Associated Consortium (BCAC), das über die Daten von mehr als 30.000 Brustkrebspatientinnen mit den entsprechenden Kontrollen verfügt. Hier werden in großen epidemiologischen Untersuchungen genetische Risiko- und Prognosefaktoren gesucht.

Die Forschung zum Ovarialkarzinom (PD P. A. Fasching, Dr. Falk Thiel) zielt in Kooperation mit dem International Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC) ebenfalls auf die Identifizierung krebsassoziierter Genmutationen. Zusätzlich wurden auf molekularer Ebene als Risikofaktoren die funktionelle Rolle von fünf humanen endogenen Retroviren (Herpes-Familie) sowie deren Bedeutung für die Invasion und die Zell-Zell-Fusion untersucht. In enger Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin (Prof. Dr. Cord-Michael Becker) wurde gezeigt, dass ein neuronales Gen (neuron-restrictive silencer factor, NRSF) bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ein Susceptibility Marker ist.

Bei der Untersuchung von Endometriose-Gewebeproben (Dr. Stefan P. Renner, Dr. Pamela Strissel) auf die DNA von Herpes- und humanen Papilloma-Viren (HSV und HPV) sowie Chlamydien erwiesen sich 13,2% als HPV-positiv. Weitere Untersuchungen sollen nun zeigen, ob HPV mit endometrioseassoziierten bösartigen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden können.

In normalem Endometrium von Patientinnen mit Mammakarzinom, die mit oder ohne Tamoxifen behandelt wurden, fanden die LMM-Forscher eine signifikante Überexpression verschiedener Gene (IGF-1 und sein Rezeptor, Estrogen Rezeptor Alpha und Beta, Syncytin-1, PAX2). Ferner ließ sich zeigen, dass Tamoxifen im Endometrium die Phosphorylierung von Proteinen wie AKT und mTOR verstärkt, was zu einer Überstimulation des Estrogenrezeptors führt (Dr. Strick, Dr. Strissel).

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

In der Gynäkologischen Endokrinologie konnten die Arbeiten zur Fertilitätserhaltung bei jun-



Plastik vor der Geburtshilfe des Künstlers
Prof. Stephan Balkenhol
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

gen Frauen, die sich wegen Krebserkrankungen einer für die Ovarien toxischen Therapie unterziehen müssen, erfolgreich fortgesetzt werden. In der Gewebekbank der Frauenklinik, wo prätherapeutisch entnommenes Eierstockgewebe für eine eventuell später erwünschte Sterilitätstherapie kryokonserviert wird, waren bis Ende 2008 Proben von über 150 Patientinnen eingelagert.

2007 gelang der Arbeitsgruppe die erste erfolgreiche Replantation derart konservierten Ovarialgewebes in Deutschland. Bei einer 28-jährigen Frau, die einer kombinierten Radiochemotherapie unterzogen worden war, kam es fünf Monate nach dem Eingriff zu einem E2-Anstieg von unter 20 pg/mL auf einen Wert von 436 pg/mL, und die Patientin berichtete über ihre erste spontane Hormonentzugsblutung nach der Krebsbehandlung (PD Dr. Ralf Dittrich, PD Dr. Andreas Müller, Prof. Dr. M. W. Beckmann).

Weitere Untersuchungen befassten sich mit metabolischen Risiken (Hyperinsulinämie und Insulinresistenz) von Frauen, bei denen die Kriterien für das Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS) erfüllt sind oder die eine Hyperandrogenämie aufweisen. Dabei zeigte sich, dass diese Risiken am stärksten mit dem Körpergewicht (BMI) und der Ovarfunktion assoziiert sind (PD Dr. A. Müller, PD Dr. Susanne Cupisti, PD Dr. R. Dittrich).

Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin

Durch Zusammenarbeit des LMM mit der Geburtshilfe (Prof. Dr. Ralf Schild, Dr. Tamme W. Goecke) konnte im Hinblick auf die Pathophysiologie der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms nachgewiesen werden, dass das für die menschliche Plazentaentwicklung essentielle Syncytin-1 ein Ziel der Transkriptionsfaktoren PPAR γ /RXR α darstellt. In Plazenten von Patientinnen mit den genannten Erkrankungen war die Expression von Syncytin-1 durch DNA-Methylierung verringert. Zusätzlich ließ sich bei der Untersuchung von Plazenten von Patientinnen mit intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) zeigen, dass hier die Expression der Hüllgene Syncytin-1, -2 und -3 signifikant erniedrigt war.

Das Perinatalzentrum arbeitet in enger Kooperation mit der Klinik für Kinder und Jugendliche (Direktor: Prof. Dr. h. c. Wolfgang Rascher) an Untersuchungen zur Rolle der Plazenta bei der fetalen Programmierung. Dabei konnte gezeigt werden, dass in den Plazenten von für

das Gestationsalter zu kleinen Neugeborenen (SGA-Kindern) eine simultan verringerte Genexpression von Kortisol-aktivierenden und -inaktivierenden Enzymen nachweisbar ist. Bei Kindern mit IUGR fand sich eine inverse Korrelation zwischen der plazentaren Genexpression für 11 β -HSD2 und der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Lebensjahr.

In einem groß angelegten Kooperationsprojekt mit der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Johannes Kornhuber) zur prä-, peri- und postpartalen Depression zeigte sich, dass die Entwicklung einer postpartalen Depressivität mit allen negativen Auswirkung auf die zukünftige kognitive und intellektuelle Leistungsfähigkeit des Neugeborenen entscheidend von präpartalen Faktoren, dem Erleben der Geburt und der Partnerschaft abhängig ist (Dr. Tamme W. Goecke, Dr. Udo Reulbach).

Lehre

Die Lehre wurde im Berichtszeitraum durch die Implementierung eines speziellen Funktionsbereichs gestärkt (Dr. Wolfgang Frobenius, PD Dr. Susanne Cupisti). Durch die Integration aller Lehraufgaben in die Dienst- und Funktionspläne der Klinik ließ sich sicherstellen, dass nunmehr sämtliche curricularen Unterrichtsveranstaltungen personell adäquat ausgestattet sind und der Planung entsprechend ablaufen. Ferner konnte in der Klinik für die Studierenden ein Skills Labor eingerichtet werden.

Diese neuen Strukturen ermöglichten es, das Blockpraktikum erheblich aufzuwerten und das Lehrangebot insgesamt zu erweitern. Die daran gekoppelte Einführung eines Peer Teaching Programms für die Blockpraktikanten sowie die Modifikation der Abschlussprüfung zu einem kleinen objektiven strukturierten klinischen Examen (Mini-OSKE) wurden durch eine prospektiv randomisierte Studie wissenschaftlich begleitet. Außerdem führt die Klinik seit 2007 zweimal jährlich einen Intensivkurs

zur Vorbereitung auf das zweite Staatsexamen (M2) durch.

Ausgewählte Publikationen

Strick R, Ackermann S, Langbein M, Swiatek J, Schubert SW, Hashemolhosseini S, Koscheck T, Fasching PA, Schild RL, Beckmann MW, Strissel PL (2007) Proliferation and cell-cell fusion of endometrial carcinoma are induced by the human endogenous retroviral Syncytin-1 and regulated by TGF-beta. *J Mol Med*, 85: 23-38

Struwe E, Berzl GM, Schild RL, Beckmann MW, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2007) Simultaneously reduced gene expression of cortisol-activating and cortisol-inactivating enzymes in placentas of small-for-gestational-age neonates. *Am J Obstet Gynecol*, 197: 43e1-6

Dittrich R, Mueller A, Hoffmann I, Oppelt PG, Beckmann MW (2008) The transplantation of cryo-preserved ovarian tissue as option of the fertility preservation in cancer disease: Experience from the transplantation of human ovarian tissues on the immune deficient mouse and a 30-year old patient. *Geburtsh Frauenheilk*, 68: 538-539

Fasching PA, Loehberg CR, Strissel PL, Lux MP, Bani MR, Schrauder M, Geiler S, Ringleff K, Oeser S, Weibrecht S, Schulz-Wendtland R, Hartmann A, Beckmann MW, Strick R (2008) Single nucleotide polymorphisms of the aromatase gene (CYP19A1), HER2/neu status, and prognosis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 112: 89-98

Mueller A, Gooren LJ, Naton-Schötz S, Cupisti S, Beckmann MW, Dittrich R (2008) Prevalence of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia in female-to-male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 1408-11

Strissel PL, Ellmann S, Loprich E, Thiel F, Fasching PA, Stiegler E, Hartmann A, Beckmann MW, Strick R (2008) Early aberrant insulin-like growth factor signaling in the progression to endometrial carcinoma is augmented by tamoxifen. *Int J Cancer*, 123: 2871-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Bruce Ponder, Prof. Doug Easton, Breast Cancer Consortium, Cambridge, Großbritannien

Prof. D. Slamon, MD, PhD, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, Ca., USA

R. Weinsilboum, MD; L. Wang, MD; J. Ingle, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

12.–13.05.2007: 8. Erlanger Kolposkopie Workshop, Erlangen, Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

19.–20.10.2007: Intensiv-Fortbildungskurs „Geburtsmedizin“, Erlangen, Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin

18.–19.01.2008: FertiPROTEKT - Deutsches Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie, Erlangen

07.–08.06.2008: 9. Erlanger Kolposkopie Workshop, Erlangen, Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Strahlenklinik

Lehrstuhl für Strahlentherapie

Adresse

Universitätsstraße 27
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533405
Fax: +49 9131 8539335
www.strahlenklinik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Rainer Fietkau

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Rainer Fietkau
Tel.: +49 9131 8533405
Fax: +49 9131 8539335
Sekretariat.Strahlenklinik@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Durchführung klinischer Studien
- Biologische Aspekte der Radioonkologie
- Physikalische Aspekte der Radioonkologie

Struktur der Einrichtung

In der Klinik für Strahlentherapie werden klinische, biologische und physikalische Aspekte der Radioonkologie wissenschaftlich untersucht.

Klinische Aspekte der Radioonkologie werden überwiegend mittels Phase-I, -II und -III-Studien untersucht. Dies erfolgt auf der Bettenstation, der Poliklinik, an den Bestrahlungsgeräten, in der Bestrahlungsplanung und in der Hyperthermie-Einheit. Insgesamt 5 Oberärzte und 12 Assistenten beteiligen sich an den verschiedenen Studien und Untersuchungen. Die Studien werden im Studiensekretariat koordiniert, in dem neben der Leiterin 2 Studienassistentinnen und eine Dokumentarin arbeiten. Zur Durchführung der Hyperthermie stehen der Klinik 2 Tiefenhyperthermiegeräte zur Verfügung, davon eines mit MRT-Kontrolle der Temperatur, sowie eine interstitielle Hyperthermieeinrichtung und eine Oberflächenhyperthermieeinrichtung. Die Strahlenbehandlungen erfolgen an 4 Beschleunigern sowie 4 Brachytherapiegeräten.

Die strahlenbiologischen Untersuchungen werden von 2 Arbeitsgruppenleitern, 1 Wissenschaftler, 2 PostDocs, 4 MTLAs, 2 naturwissenschaftliche Doktoranden und etlichen Medizindoktoranden durchgeführt. Die Strahlenbiologie besteht aus zwei Arbeitsgruppen, welche sich mit der klassischen Strahlenbiologie (Leiter: Dr. med. Luitpold Distel) und der Strahlen

Immunbiologie (Leiter: PD Dr. rer. nat. Udo Gaipf) beschäftigen.

Die Arbeitsgruppe „Medizinische Strahlenphysik“ besteht aus einem habilitierten und 4 promovierten wissenschaftlichen Mitarbeitern, 4 Doktoranden sowie 2 bis 3 weiteren Mitarbeiter/-innen. Die wissenschaftlichen Tätigkeiten werden schwerpunktmäßig von den Doktoranden unter Anleitung einzelner wissenschaftlicher Mitarbeiter erbracht.

Forschung

Durchführung klinischer Studien

1. Phase-III-multiz.-Studie: Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III

Leiter: R. Sauer, Erlangen

Förderung: Deutsche Krebshilfe

2. Phase-III-multiz.-Studie: Vergleich einer interstitiellen alleinigen Brachytherapie mit einer externen Strahlentherapie des Mammakarzinoms bei Niedrigrisiko-invasiven Karzinomen und DCIS-Karzinomen.

Leiter: V. Strnad, Erlangen und C. Polgár, Budapest

Förderung: Deutsche Krebshilfe

3. Phase-III-multiz.-Studie: Dosisreduktion der Strahlentherapie im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren (PacCis-Studie)

Leiter: R. Fietkau und H. Iro, Erlangen

Förderung: Deutsche Krebshilfe

4. Phase-III-multiz.-Studie: Ernährungstherapie von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region (Supportan-Studie)

Leiter: R. Fietkau, Erlangen

Förderung: Firma Fresenius

5. Phase-III-Studie: Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach einer simultanen Radio-Chemotherapie bei Patienten mit nicht operablen Tumoren der Lunge (GILT-CRT-1)

Leiter: R. Huber, München, M. Flentje, Würzburg und R. Fietkau, Erlangen

Förderung: Firma Pierre Fabre

Die Klinik nimmt an folgenden extern geleiteten Phase-III-Studien teil:

- Phase-III-multicentre-trial: Radiation Dose Intensity Study in Breast Cancer Young Women: Randomized Phase-III-Trial of Additional Dose

to the Tumor Bed (Leiter: H. Barteling, Amsterdam)

- Phase-III-Studie: Hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapie (HART) mit Mitomycin C / 5-Fluorouracil versus Cisplatin / 5-Fluorouracil bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (Leiter: V. Budach, Berlin und J. A. Werner, Marburg)

- Deutsche Hodgkin-Studien, Studienleitung Köln

An der Klinik werden desweiteren eine Reihe von Phase I- und II-Studien durchgeführt.

Biologische Aspekte der Radioonkologie

1. Individuelle Strahlenempfindlichkeit

Leiter: Dr. L. Distel

Die individuell unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit des Normalgewebes ist der wichtigste Faktor für das die Dosis limitierende Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen. In einem gemeinsamen Projekt mit der Strahlentherapie der Universität Würzburg (Dr. T. Djuzenova) wird die Wertigkeit eines Schnelltests über die β H2AX-Phosphorylierung mit dem etablierten Nachweis durch die Auswertung von Chromosomenaberrationen in Blutlymphozyten verglichen. Die Kollektive sind Rektumkarzinome und Mammakarzinome.

2. Tumor infiltrierende Lymphozyten

Leiter: Dr. L. Distel

Förderung: IZKF-D4

Die Bedeutung von Tumor infiltrierenden Lymphozyten für die Wirksamkeit einer Strahlentherapie ist noch weitgehend unbekannt. In einem gemeinsamen Projekt mit der Pathologie der Universität Erlangen (Dr. M. Büttner) wurde bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Magenkarzinomen und Rektumkarzinomen die Bedeutung von CD4, CD8, B-Zellen, Makrophagen und der Einfluss von regulatorischen T-Zellen untersucht.

3. Non targeted effects of ionising radiation

Leiter: PD Dr. U. Gaipf

Förderung: Europäische Union

Die nicht gezielten Effekte von Niedrigdosis-Strahlung beeinflussen zahlreiche Immunzellen. Die Mechanismen, welche zur anti-entzündlichen Immunantwort führen, sind bisher nur unzureichend aufgeklärt. In dem Projekt wird der Frage nachgegangen ob Zellen, welche mit Niedrigdosis bestrahlt wurden, einen immunsuppressiven Status induzieren oder entzündliche Zellen modulieren.

4. Zelltod und Immunogenität kolorektaler Tumorzellen nach kombinierter Behandlung mit Bestrahlung (X-Ray) und Hyperthermie (HT)

Leiter: PD Dr. U. Gaipl

Förderung: ELAN-Fonds des Klinikums

Eine kombinierte Tumortherapie soll einerseits zum Proliferationsstopp und Zelltod der Tumorzellen führen und andererseits aber auch eine Immunantwort gegen noch vorhandene Tumor(stamm)zellen stimulieren. In dem Projekt wird der Zelltod nach Einzel- (HT oder X-Ray) oder Kombinations-Behandlungen (HT und X-Ray) kolorektaler Tumorzelllinien genau charakterisiert und die Immunogenität der sterbenden Tumorzellen im xenogenen Mausmodell getestet.

5. Charakterisierung der durch Hochdruck (HHD) induzierten Stress-Signale und deren Auswirkungen auf die Immunogenität von Tumorzellen

Leiter: Dr. B. Frey u. Dr. S. Meister

Förderung: ELAN-Fonds des Klinikums

Bei der Therapie von Krebspatienten durch Ganz-Zell-Tumorvakzine soll die Hochdrucktechnologie als Werkzeug zur Inaktivierung der Tumorzellen bei gleichzeitiger Erhaltung, im Idealfall sogar Erhöhung, der Immunogenität einen wichtigen Beitrag leisten. Es wird überprüft, ob ungefaltete Proteine nach einer HHD Behandlung im Endoplasmatischen Retikulum (ER) akkumulieren und somit eine ER Stressantwort, die „Unfolded Protein Response“ (UPR), induzieren, die zum Zelltod führt. Die Immunogenität der Tumorzellen wird im Mausmodell analysiert und mit der UPR korreliert.

6. Beeinflussung von entzündlichen Veränderungen durch niedrig dosierte Strahlentherapie

Leiter: PD Dr. U. Gaipl u. PD Dr. L. Keilholz

Förderung: Thomas-Wildley-Institut e.V.

Der Schwerpunkt des Projektes liegt auf der Untersuchung der systemischen Wirkung von niedrig dosierter Strahlentherapie. Hierzu verwenden wir *in vitro* Zellkulturmodelle und *in vivo* Mausmodelle, wie z.B. die für das entzündliche Zytokin TNF- β transgene Maus, welche eine Polyarthritiden entwickelt.

7. Modulation des NALP3 Inflammasoms durch Niedrigdosis-Bestrahlung

Leiter: PD Dr. U. Gaipl

Förderung: DFG, GRK des SFB643

Das Inflammasom ist ein Multi-Protein-Komplex, welcher an der Entzündung beteiligt ist. Es wird untersucht, ob und wie Niedrigdosis-Bestrahlung das Inflammasom moduliert und somit seine anti-entzündliche Wirkung entfal-

tet. Als Modellsystem werden stimulierte Makrophagen verwendet.

Physikalische Aspekte der Radioonkologie

Entwicklung und Aufbau eines Tomotherapie-Bestrahlungssystems (TOM-5)

Patente: D, EU, US

Businessplan-Wettbewerb 2008-2009: BPWN; MBPW; Science4Life

Monte Carlo-Algorithmus zur Bestrahlungsplanung für die Therapie mit Kohlenstoffionen

Entwicklung eines „Optimierers“ für die Voreinstellung der Maschinendaten für die Planung und Behandlung mit z.B. Protonen und Kohlenstoffionen

Absolute Temperaturmessung in der Hyperthermie mittels MR-Spektrometrie

Simulationsrechnungen für die Entwicklung und Konstruktion eines ringförmigen Elektronenstrahl-CT (electron beam CT) TOM'AGE

Patente: D, EU, US

Monte Carlo-Algorithmen für die Bemessung im baulichen Strahlenschutz

Kooperationspartner: GSI, Darmstadt; GANIL, Caen Frankreich

Förderung: SPIRAL2 FP7

Lehre

Neben den traditionellen Kursen für Strahlentherapie im Rahmen des Querschnittsbereiches bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung und Strahlenschutz, organisiert die Klinik zusammen mit dem University Cancer Center die interdisziplinäre Ringvorlesung. Dabei werden ausgewählte Organtumoren aus verschiedenen Blickwinkeln (Chirurgie, Chemotherapie, Pathologie, Epidemiologie, Bildgebung, Radioonkologie) beleuchtet bzw. bestimmte Tumorsituationen für Patienten interdisziplinär besprochen. Im Rahmen dieses Kurses erfolgt derzeit der Aufbau einer Datenbank, in der Studenten anhand von Patientenbeispielen die interdisziplinäre Vorgehensweise erlernen können. Ein Strahlenschutzkurs mit Praktikum für PJ Studenten unter Anerkennung der Bayerischen Landesärztekammer wurde neu aufgebaut. Für die PJ-Studierenden wird ein begleitendes Unterrichtskonzept angeboten.

Ausgewählte Publikationen

Achterberg N, Müller RG (2007) Multibeam tomotherapy: a new treatment unit devised for multileaf collimation, intensity-modulated radiation therapy. *Med Phys*, 34: 3926-42

Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W, Raab R, Hess C, Liersch T, Becker H, Wittekind C, Hutter M, Hager E, Karstens J, Ewald H, Christen N, Jagoditsch M, Martus P, Sauer R, German Rectal Cancer Study Group (2007) Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67: 1008-19

Ott OJ, Hildebrandt G, Pötter R, Hammer J, Lotter M, Resch A, Sauer R, Strnad V (2007) Accelerated partial breast irradiation with multi-catheter brachytherapy: Local control, side effects and cosmetic outcome for 274 patients. Results of the German-Austrian multi-centre trial. *Radiother Oncol*, 82: 281-6

Wittlinger M, Grabenbauer GG, Sprung CN, Sauer R, Distel LV (2007) Time and dose-dependent activation of p53 serine 15 phosphorylation among cell lines with different radiation sensitivity. *Int J Radiat Biol*, 83: 245-57

Frey B, Munoz LE, Pausch F, Sieber R, Franz S, Brachvogel B, Poschl E, Schneider H, Rödel F, Sauer R, Fietkau R, Herrmann M, Gaipl US (2009) The immune reaction against allogeneic necrotic cells is reduced in AnnexinA5 knock out mice whose macrophages display an anti-inflammatory phenotype. *J Cell Mol Med* 13:1391-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. P. Rovere-Querini, Prof. Dr. A. Manfredi, H.S. Raffaele, Mailand, Italien

Dr. C. N. Sprung, Monash University, Clayton, Australien

Dr. Michael Lacniel, GANIL, Caen, Frankreich

Kongresse und überregionale Fortbildungen

30.–31.03.2007: 33. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung, Erlangen, Deutschland, DEGRO

20.–22.09.2007: Interdisziplinäre Onkologie Rothenburg 2007, Rothenburg o.d.T., Deutschland, Verein zur Förderung der Radioonkologie im Universitätsklinikum Erlangen e.V.

10.–11.10.2008: 34. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung, Erlangen, Deutschland, DEGRO

Forschungsrelevante Großgeräte

BSD Medical Corporation, Salt-Lake-City, Utah, USA
BSD2000/3D-MRI: Hyperthermiegerät für Teilkörperhyperthermie mit nicht invasiver Temperaturmessung mittels Kernspintomographie

Siemens, Deutschland Siemens Symphony MRT 1,5 Tesla

BSD Medical Corporation, Salt-Lake-City, Utah, USA
Sigma 30 MRI: Applikatoren für Hyperthermie

BSD Medical Corporation, Salt-Lake-City, Utah, USA
Sigma 40 MRI: Applikatoren für Hyperthermie

Kinder- und Jugendklinik

Lehrstuhl für Kinderheilkunde

Adresse

Loschgstraße 15
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533118
Fax: +49 9131 8533113
www.kinderklinik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Holm Schneider
Tel.: +49 9131 8533775
Fax: +49 9131 8533013
holm.schneider@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Perinatale Programmierung
- Perinatale hypoxisch-ischämische Gehirnschädigung
- Genetisch bedingte Erkrankungen des Neugeborenen
- Genomveränderungen bei kindlichen Krebserkrankungen
- Pädiatrische Zelltherapie
- Beteiligung am Sonderforschungsbereich 423 „Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen“

Struktur der Einrichtung

Die Klinik besteht aus 5 Fachabteilungen für Neonatologie, Neuropädiatrie, Pädiatrische Onkologie und Zelltherapie, Nephrologie sowie Molekulare Pädiatrie, einer Stiftungsprofessur für Kinder-Endokrinologie und Diabetologie, dem Sozialpädiatrischen Zentrum und einer Poliklinik mit zahlreichen Spezialambulanzen. Von den insgesamt 91 ärztlichen und wissenschaftlichen Mitarbeitern werden 12 über Drittmittel finanziert.

Die Forschung ist auf den Bereich der Perinatalmedizin fokussiert, der durch die Einrichtung einer Professur für Experimentelle Perinatalmedizin im Jahr 2008 nochmals gestärkt wurde. Weitere Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen der Pädiatrischen Onkologie und der Nephrologie. Darüber hinaus werden mit Unterstützung einer eigenen Studienzentrale in allen Fachabteilungen der Klinik sowie in der Endokrinologie/Diabetologie klinische Studien durchgeführt (z.B. Studien zur pränatalen Programmierung, infektionsepidemiologische Studien, RECALTOX-Studie an Kindern nach Nierentransplantation, LESS-Studie zu Spätfol-

gen onkologischer Erkrankungen, Studien zur Wachstumshormontherapie bei kleinwüchsigen Kindern). Die Patientenversorgung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kinderkardiologie und mit weiteren, vor allem chirurgischen Disziplinen, meist im Rahmen von interdisziplinären Zentren (Perinatalzentrum, Herzzentrum, Epilepsiezentrum, Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenzentrum, Transplantationszentrum).

Forschung

Perinatale Programmierung

Projektleiter: J. Dötsch, I. Knerr

Unter perinataler Programmierung versteht man die fixierte Veränderung physiologischer Prozesse durch das intrauterine oder das unmittelbar postnatale Milieu. Während das Phänomen als solches auch beim Menschen hinreichend beschrieben ist, sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch weitgehend unklar. An verschiedenen Tiermodellen sowie im Rahmen einer multizentrischen klinischen Studie (FIPS-Studie) untersuchen wir deshalb mögliche pathogenetische Mechanismen der perinatalen Programmierung sowie geburtsübergreifende Präventionsansätze.

Weitere Forschungsarbeiten befassen sich mit Reifungsstörungen der humanen Plazenta und dem Fusionsprotein Syncytin, welches – wie wir erstmals zeigen konnten – auf mitochondrialer Ebene die Apoptose hemmt.

Perinatale hypoxisch-ischämische Gehirnschädigung

Projektleiter: R. Trollmann, M. Schroth

Mit dem Ziel der Früherkennung bzw. Vermeidung von perinatal erworbenen ZNS-Läsionen durch akute und chronische Hypoxie untersuchen wir die Rolle Hypoxie-induzierbarer Transkriptionsfaktoren (HIF). Solche Faktoren, die auf die frühe Hypoxieadaptation entscheidenden Einfluss haben, wurden als plazentare Indikatoren einer schwerwiegenden perinatalen ZNS-Hypoxie beim Neugeborenen charakterisiert. An einem Mausmodell der perinatalen Hypoxie ließen sich vom Reifealter abhängige und zellspezifische molekulare Effekte von Hypoxie auf endogene neuroprotektive Faktoren im unreifen Gehirn nachweisen. Daneben analysieren wir die Auswirkungen einer perinatalen zerebralen Hypoxie auf die frühe neuronale Migration, die Gliazell- und die Blut-Hirnschrankenfunktion. Experimentelle pharmako-

logische Interventionen zur HIF-Stabilisierung erscheinen als vielversprechender neuroprotektiver Ansatz. In klinischen Studien wird der Nutzen von hyperton-hyperonkotischen Kochsalzlösungen zur Minimierung des Hirnödems in der pädiatrischen Intensivmedizin untersucht.

Genetisch bedingte Erkrankungen des Neugeborenen

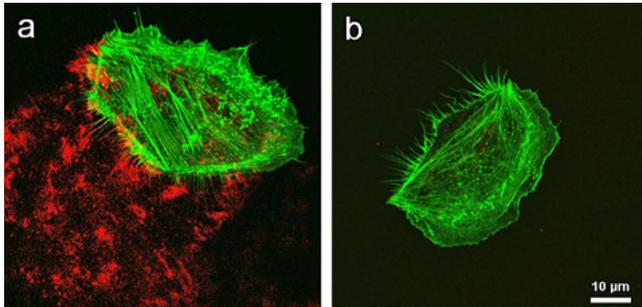
Projektleiter: H. Schneider, H.G. Dörr, H. Köhler
Im Zentrum der Forschungsaktivitäten steht die Aufklärung molekularer Pathomechanismen und die Entwicklung therapeutischer Strategien für Genodermatosen, d.h. Erbkrankheiten der Haut und ihrer Anhangsgebilde. Diese Erkrankungen sind selten, können aber schon im Neugeborenenalter zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Oft sind neben der Haut auch andere Organe, z.B. Auge, Ohr und Lunge, von krankhaften Veränderungen betroffen. Am Mausmodell des Morbus Herlitz, der von Geburt an mit Blasenbildung und Ablösung von Haut und Schleimhäuten einhergeht, haben wir erstmals die Möglichkeit einer Gentherapie in utero evaluiert. Als wichtigster Vorteil dieser Behandlungsstrategie erwies sich, dass eine dauerhafte Immuntoleranz von therapeutischen Genprodukten erzeugt werden kann.

Außerdem dokumentieren und analysieren wir alle in Deutschland durchgeführten pränatalen Therapien des adrenogenitalen Syndroms. Ein weiteres Forschungsprojekt ist Magen-Darm-Erkrankungen gewidmet, bei denen aufgrund genetischer Defekte eine Neigung zu Diarrhoe besteht. Insbesondere untersuchen wir Faktoren, die eine Prädisposition für die nekrotisierende Enterocolitis des Frühgeborenen bewirken.

Genomveränderungen bei kindlichen Krebserkrankungen

Projektleiter: M. Metzler, T. Langer

Die Analyse patientenspezifischer Veränderungen im Tumorgenom bei bösartigen Erkrankungen im Kindesalter, insbesondere bei der akuten Leukämie, erlaubt Rückschlüsse auf deren Entstehung und klonale Evolution. In der klinischen Anwendung versuchen wir, diese individuellen Genomaberrationen als molekulare Marker zur Quantifizierung der minimalen Resterkrankung, eines wesentlichen prognostischen Faktors für den Therapieerfolg, nutzbar zu machen. Neben den erworbenen Mutationen im Tumorgenom werden auch die Einflüsse erblicher Genpolymorphismen auf das Risiko



Immunfluoreszenzuntersuchung einzelner Hautzellen eines Neugeborenen: Gesunde Keratinozyten (a) lassen eine Wanderungspur aus Laminin-5 (rot) zurück. Bei Keratinozyten eines Patienten mit Morbus Herlitz (b) fehlt dieses Ankerprotein, was bei geringster Belastung zu Blasen/Hautablösungen führt. AG Schneider 2007.

der Entwicklung von Spätfolgen einer Tumorthherapie wie Hörminderung oder Kardiomyopathie untersucht.

Pädiatrische Zelltherapie

Projektleiter: W. Holter, H. Schneider

Hier steht die Entwicklung von Immuntherapien zur Behandlung viraler Infektionen und maligner Erkrankungen im Mittelpunkt. Unsere Konzepte beruhen auf der Antigenpräsentation durch TLR-gereifte dendritische Zellen, der Expansion Peptid-spezifischer T-Zellen und der Übertragung chimärer Rezeptoren (basierend auf monoklonalen Antikörpern sowie NKG2D) in Effektorzellen mittels RNA-basiertem oder lentiviralem Gentransfer. Parallel dazu untersuchen wir die Regulation der Apoptose in dendritischen Zellen sowie in differenzierten T-Zellen unter dem Einfluss von Zytokinen.

In einem weiteren Forschungsprojekt gelang uns der Nachweis, dass sich aus Nabelschnurblut mesenchymale Vorläuferzellen gewinnen und in Knochen-, Knorpel-, Skelettmuskel- und Herzmuskelzellen differenzieren lassen. Diese Zellen könnten z.B. für den Verschluss von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – der häufigsten angeborenen Fehlbildung – genutzt werden, um betroffenen Kindern zusätzliche Operationen zu ersparen.

Beteiligung am Sonderforschungsbereich 423 „Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen“

Projektleiter: A. Hartner, C. Plank, J. Dötsch

Typische Merkmale progredienter Nierenerkrankungen sind fibrotische Veränderungen mit Extrazellulärmatrix- und Zellvermehrung. Da Integrine als Matrixrezeptoren eine entscheidende pathogenetische Rolle spielen, untersuchen wir in diesem Zusammenhang

die Funktion von relevanten Integrinen und deren Liganden. Wir konnten zeigen, dass $\alpha 8$ -Integrin die Zelladhäsion, -migration, -differenzierung und -vermehrung reguliert und dass es für die Aufrechterhaltung der normalen Gewebshomöostase in der Niere wichtig ist. Weitere Studien sollen klären, ob diese Befunde als Grundlage für neue Diagnose- oder Therapieverfahren dienen können. Die Progression von Nierenerkrankungen wird aber auch durch die angeborene Anlage an funktionstüchtigem, regenerationsfähigem Nierengewebe bestimmt. Pränatale Einflüsse hierauf zu charakterisieren, ist ebenfalls Gegenstand unserer Arbeiten.

Lehre

Neben traditionellen Unterrichtsformen (Hauptvorlesung mit Falldemonstration und Blockpraktikum im Fach Kinder- und Jugendmedizin) werden Spezialvorlesungen, Forschungsseminare und interdisziplinäre Veranstaltungen im Studiengang Humanmedizin angeboten. Einzelne wissenschaftliche Mitarbeiter der Klinik beteiligen sich an Vorlesungen und Praktika im Studiengang Molekulare Medizin. An einem eigens für die Bedürfnisse der Neonatologie und der pädiatrischen Intensivmedizin hergestellten Notfall-Simulator wird der Umgang mit Notfällen geübt und im Team analysiert. Dabei erfolgt auch eine Aufarbeitung realer Zwischenfälle aus dem Klinikalltag.

Ausgewählte Publikationen

Wixler V, Hirner S, Müller JM, Gullotti L, Will C, Kirfel J, Günther T, Schneider H, Bosserhoff A, Schorle H, Park J, Schüle R, Buettner R (2007) Deficiency in the LIM-only protein Fhl2 impairs skin wound healing. *J Cell Biol*, 177: 163-72

Cisse B, Caton ML, Lehner M, Maeda T, Scheu S, Locksley R, Holmberg D, Zweier C, den Hollander NS, Kant SG, Holter W, Rauch A, Zhuang Y, Reizis B (2008) Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development. *Cell*, 135: 37-48

Knerr I, Dost A, Lepler R, Raile K, Schober E, Rascher W, Holl RW, Diabetes Data Acquisition System for Prospective Surveillance (DPV) Scientific Initiative Germany and Austria (2008) Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes: a multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes Care*, 31: 726-7

Müller T, Hess MW, Schiefermeier N, Pfaller K, Ebner HL, Heinz-Erian P, Ponstingl H, Partsch J, Rölinghoff B, Köhler H, Berger T, Lenhartz H, Schlenck B, Houwen RJ, Taylor CJ, Zoller H, Lechner S, Goulet O, Utermann G, Ruemmele FM, Huber LA, Janecke AR (2008) MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet*, 40: 1163-5

Metzler M, Staeger MS, Harder L, Mendelova D, Zuna J, Fronkova E, Meyer C, Flohr T, Bednarova D, Harbott J, Langer T, Gesk S, Trka J, Siebert R, Dingermann T, Marschalek R, Niemeier C, Rascher W (2008) Inv(11)(q21q23) fuses MLL to the Notch co-activator mastermind-like 2 in secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 22: 1807-11

Nüsken KD, Dötsch J, Rauh M, Rascher W, Schneider H (2008) Uteroplacental insufficiency after bilateral uterine artery ligation in the rat: impact on postnatal glucose and lipid metabolism and evidence for metabolic programming of the offspring by sham operation. *Endocrinology*, 149: 1056-63

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Mats Ohlin, Department of Immunotechnology, Lund University, Schweden

Prof. Dr. Mike Gibson, Biochemical Genetics Laboratory, University of Pittsburgh, USA

Dr. Simon Waddington, Department of Haematology, University College London, Großbritannien

Prof. Dr. Max Gassmann, Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Schweiz

Dr. Ornella Parolini, Fondazione Poliambulanza, Brescia, Italien

Prof. Dr. Terence H. Rabbitts, Institute of Molecular Medicine, University of Leeds, Großbritannien

Prof. Dr. Georg Simbruner, Department of Paediatrics, Innsbruck Medical University, Österreich

Kongresse und überregionale Fortbildungen

13.–16.09.2007: 103. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Nürnberg

05.–07.06.2008: 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Beckman Coulter DNA-Sequenzierautomat

Becton Dickinson FACS Calibur

Applied Biosystems 2 Tandem-Massenspektrometer

Tecan Analyseplattform EVO 150

Carl Zeiss „Life cell imaging“-System

Kinder- und Jugendklinik

Kinderkardiologische Abteilung

Adresse

Loschgstraße 15
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533750
Fax: +49 9131 8535987
www.kinderkardiologie.uk-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. med. Sven Dittrich

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Sven Dittrich
Tel.: +49 9131 8533750
Fax: +49 9131 8535987
Kinderkardiologie@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Bedeutung von B-Typ natriuretischen Peptid für Diagnostik und Prognose angeborener Herzfehler
- Biomaterialbank für kongenitale Herzfehler
- Genetische Ursachenforschung für die Aortenisthmusstenose
- Genetische Ursachenforschung für eine monogene Hypertonieform

Struktur der Einrichtung

Die neu gegründete Kinderkardiologische Abteilung besteht seit dem 01.07.2007 und arbeitet klinisch und wissenschaftlich eng mit der am 01.09.2008 ebenfalls neu gegründeten Kinderherzchirurgischen Abteilung sowie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin zusammen. In der Abteilung arbeiten 9 ärztliche Mitarbeiter, die arbeitsanteilig klinische Versorgung, Lehre und Forschung gestalten. Aktuell werden 3 Doktoranden/innen betreut. Für die Erforschung genetischer Mechanismen angeborener Herzfehler sind verschiedene Projekte etabliert. Die Abteilung beteiligt sich an multizentrischen klinischen Forschungsprojekten des BMBF-geförderten Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler und hat eine eigene klinische multizentrische Studie zur Erforschung der Wirksamkeit einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit einer Duchenne-Muskeldystrophie in Vorbereitung. Klinische Schwerpunkte sind die herzkatheterinterventionelle- und in Zusammenarbeit mit der Kinderherzchirurgischen Abteilung die operative Behandlung angeborener Herzfehler sowie deren intensivmedizinische Betreuung.

Forschung

Bedeutung von B-Typ natriuretischen Peptid für Diagnostik und Prognose angeborener Herzfehler

Das natriuretische Peptid vom B-Typ (BNP) und der N-terminale Rest seines Propeptids (NT-proBNP) sind in der Erwachsenenkardiologie etablierte Biomarker der Herzinsuffizienz. In eigenen Untersuchungen wurden alters- und geschlechtsspezifische Normalwerte für BNP und NT-proBNP für das Kindes- und Jugendalter an unserer Abteilung etabliert und Untersuchungen zur altersabhängigen Verteilung der beiden Peptide bei Kindern durchgeführt. Basierend auf diesen Voruntersuchungen werden in prospektiven Untersuchungen die diagnostischen Möglichkeiten von BNP bei Kindern mit erworbenen Herzerkrankungen einerseits (Myokarditis, Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen) und andererseits mit angeborenen Herzfehlern vor Therapie, in der frühen postoperativen Phase sowie im Langzeitverlauf nach korrigierender oder pallierender Herzoperation durchgeführt, beispielsweise bei Patienten mit systemischem rechten Ventrikel, mit univentrikulärem Herz und Fontanzirkulation oder auch im Langzeitverlauf von Patienten nach Korrektur einer Fallotschen Tetralogie.

Biomaterialbank für kongenitale Herzfehler

In seinem Hauptprojekt befasst sich Dr. Toka mit der genetischen Ursachenforschung angeborener Herzfehler. Eigens dafür wurde in unserer Abteilung für Kinderkardiologie seit September 2008 eine Biomaterialbank für Kinder mit angeborenen Herzfehlern eingerichtet. Aserviert werden DNA- und kardiale Gewebeproben, die in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kinderherzchirurgie gewonnen werden. Da die Probenrekrutierung in den klinischen Routineablauf integriert wurde, konnten auf diese Art und Weise seit September 2008 ca. 500 DNA Proben und ca. 250 Gewebeproben aus allen Abschnitten des Herzens gesammelt werden. Die Etablierung der „Biomaterialbank für kongenitale Herzfehler“ stellt eine wesentliche Grundlage zur systematischen Untersuchung genetischer Faktoren für Herzfehlbildungen dar, da aufgrund der hohen genetischen Variabilität von Herzfehlern und den noch ungeklärten Umweltfaktoren eine hohe Fallzahl innerhalb der untersuchten Kohorten notwendig ist.

Genetische Ursachenforschung für die Aortenisthmusstenose

In einem weiterführenden Projekt werden die genetischen Ursachen für die Coarctatio aortae (Aortenisthmusstenose) untersucht. Durch einen modifizierten Kandidatengen-Approach wurde ein gonosomaler Locus (Geschlechtschromosomen) definiert, der sog. homologe Gene beinhaltet. Homologe Gene sind gonosomale Genpaare, die wie auf den autosomalen Chromosomen in zweifacher Kopie vorkommen und sich bei der X-chromosomalen Form der X-Inaktivierung entziehen und somit bei beiden Geschlechtern auch stets in zweifacher Kopie exprimiert werden. Sie haben keine geschlechtsdeterminierende Funktion. Der Verlust einer Genkopie dieser homologen Gene (auf dem X oder Y Chromosom) im Sinne einer Haploinsuffizienz (Gendosisdefizit) ist aus unserer Sicht als Ursache für die sporadische Aortenisthmusstenose zu favorisieren. Wir untersuchten daher eine Kohorte von 86 Patienten mit sporadischen Coarctatio aortae und identifizierten dabei zwei Patienten mit einer Mutation in einem homologen Gen. Die weitere Abklärung der pathogenetischen Mechanismen sowie die Fortsetzung der Sequenzierung der noch verbleibenden Gene sind Gegenstand aktueller Experimente.

Genetische Ursachenforschung für eine monogene Hypertonieform

Ein weiteres Schwerpunktprojekt ist die pathogenetische Abklärung einer monogenen Hypertonieform, die in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Friedrich Luft aus dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (Berlin-Buch) seit 1994 untersucht wird. Das Hypertonie-Brachydaktylie Syndrom (HBS) wurde in zahlreichen Arbeiten im Detail beschrieben und in der OMIN-Datenbank (OMIN 112410) etabliert. Als einzige monogene Hypertonieform haben Patienten mit HBS eine unbeeinträchtigte Salz- und Wasser-Homöostase bzw. keinen nachweisbaren renaltubulären Defekt. Klinisch und laborchemisch sind sie nicht von sog. essentiellen Hypertonikern zu unterscheiden. Weitere Untersuchungen zur Identifizierung der pathogenetischen Regelkreisläufe bei HBS sind Gegenstand aktueller Experimente.



Ansicht der Kinder- und Jugendklinik
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

Lehre

Die Abteilung beteiligt sich an kurrikularer Lehre (Hauptvorlesung Pädiatrie, Blockpraktikum, Propedeutik und Blockpraktikum Pädiatrie). Darüber hinaus wird das Fach Kinderkardiologie auch im Wahlpflichtfach Pädiatrie unterrichtet. Auf der Station werden PJ-Studenten ausgebildet. In der Ambulanz und auf der kinder-kardiologischen Station besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation.

Ausgewählte Publikationen

Koch A, Zink S, Singer H (2006) B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*, 27: 861-6

Koch A, Kitzsteiner T, Zink S, Cesnjevar R, Singer H (2007) Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 114: 339-44

Bähring S, Kann M, Neuenfeld Y, Gong M, Chitayat D, Toka HR, Toka O, Plessis G, Maass P, Rauch A, Aydin A, Luft FC (2008) Inversion region for hypertension and brachydactyly on chromosome 12p features multiple splicing and noncoding RNA. *Hypertension*, 51: 426-31

Koch AM, Zink S, Singer H (2008) B-type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle. *Cardiology*, 110: 1-7

Koch AM, Zink S, Singer H, Dittrich S (2008) B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection. *Eur J Heart Fail*, 10: 60-2

Wolf CM, Arad M, Ahmad F, Sanbe A, Bernstein SA, Toka O, Konno T, Morley G, Robbins J, Seidman JG, Seidman CE, Berul CI (2008) Reversibility of PRKAG2 glycogen-storage cardiomyopathy and electrophysiological manifestations. *Circulation*, 117: 144-54

Internationale Zusammenarbeit

Seidman Laboratory, Department of Cardiovascular Genetics, Harvard Medical School, Boston, USA

Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Adresse

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533661
Fax: +49 9131 8536175
www.hautklinik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. univ. Gerold Schuler

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Alexander Steinkasserer
Tel.: +49 9131 8536725
Fax: +49 9131 8535799
alexander.steinkasserer@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Impfung mit Dendritischen Zellen (DZ), (insbesondere bei malignem Melanom)
- DZ-Subpopulationen und T-Zellantwort
- Interaktion zwischen DZ und Viren, insbesondere HSV-1
- Toleranzinduktion mittels Modifikation von DZ
- Immunologische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der DZ und T-Zellen
- Signaltransduktion und interzelluläre Kommunikation im Tumor-Mikromilieu

Struktur der Einrichtung

Im Bereich des Lehrstuhls arbeiten über 70 Mediziner und Naturwissenschaftler. Die Forschungsaktivitäten gliedern sich in drei Hauptbereiche, die „Experimentelle Immuntherapie“, die „Experimentelle Dermatologie“ sowie der Bereich „Biologie Dendritischer Zellen“ auf. Die Hautklinik zeichnet sich durch mehrere miteinander vernetzte immunologisch orientierte Forschungsschwerpunkte aus. Einerseits steht die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer, auf dem Einsatz *ex vivo* generierter DZ beruhender immunologischer Therapieansätze insbesondere zur Behandlung maligner Tumoren, im Vordergrund. Diesbezüglich steht eine GMP-Facility zur Durchführung komplexer klinischer Studien am Gelände der Hautklinik zur Verfügung. Es wurden bereits mehrere klinische Studien mit Peptid-beladenen DZ bei über 200 Melanompatienten durchgeführt. Es konnte u.a. das „Proof of Principle“ erbracht werden, das modifizierte DZ in Melanompatienten potente Immunantworten induzieren. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die immunologische Grundlagenforschung dar. Hierbei

soll insbesondere das Verständnis spezifischer an der Immunantwort beteiligter Zellen erweitert und die erarbeiteten Befunde langfristig zur Etablierung neuer Therapien herangezogen werden. All diese Arbeiten werden hauptsächlich durch Drittmittelfinanzierte Projekte unterstützt. Darüber hinaus wird der SFB643 „Strategien der zellulären Immunintervention“ von der Hautklinik aus geleitet.

Forschung

Impfung mit Dendritischen Zellen (DZ), (insbesondere bei malignem Melanom)

Projektleiter: B. Schuler-Thurner

Ziel der Einheit „Experimentelle Immuntherapie“ ist die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer immunologischer Therapieansätze insbesondere zur Behandlung maligner Tumoren (Melanom als Modell). Die Therapieansätze beruhen auf dem Einsatz von autologen DZ. DZ sind auf die Stimulation von Immunantworten spezialisierte weiße Blutkörperchen, die nach Beladung mit Antigen und Injektion T-Zellen induzieren, die Tumorzellen zerstören können. Die Produktion der Vakzine erfolgt in spezialisierten Reinraumlaboratorien, dem sogenannten GMP (Good Manufacturing Practice) Standard entsprechend. Der Bereich Experimentelle Immuntherapie war in den Jahren 2007 und 2008 insbesondere mit der Erweiterung der Herstellungserlaubnis (Dr. Uwe Koch) für DZ, beladen mit autologer Tumor-RNA, sowie der Vorbereitung einer randomisierten, multizentrischen Phase III Studie für die Indikation Uveamelanom (unter Mitwirkung von Prof. Eckhart Kämpgen) beschäftigt. Zudem wurde in diesem Zeitraum eine klinische Studie durchgeführt, die DZ mit definierter RNA für die Tumorantigene MAGE-3, MelanA und Survivin beladen und zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Melanom eingesetzt hat.

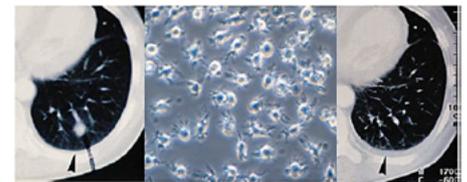
Die RNA-Projektgruppe (Leiter: Dr. Niels Schaft und Dr. Jan Dörrie) verbesserte die RNA-Transfektion als Ansatz, DZ einerseits mit Antigen zu beladen und diese andererseits mit funktionellen Proteinen auszustatten („Designer-DZ“). So wurde ein chimäres E/L-Selektin-Fusionsprotein, das es den DZ erlaubt, nach intravenöser Injektion in die Lymphknoten zu wandern, durch RNA-Elektroporation in die DZ eingebracht. Dieser Ansatz könnte die Effizienz der Impfung verbessern und wird zurzeit klinisch getestet. Darüber hinaus hat die RNA-Gruppe den Transfer von T-Zell-Rezeptoren (TCR) durch RNA-

Elektroporation in T-Zellen initiiert. TCR, spezifisch für verschiedene Epitope aus Tumoran-tigenen (gp100, MAGE-A3, MelanA) oder aus viralen Proteinen (HIV-gag, HIV-pol), wurden erfolgreich in T-Zellen transfiziert.

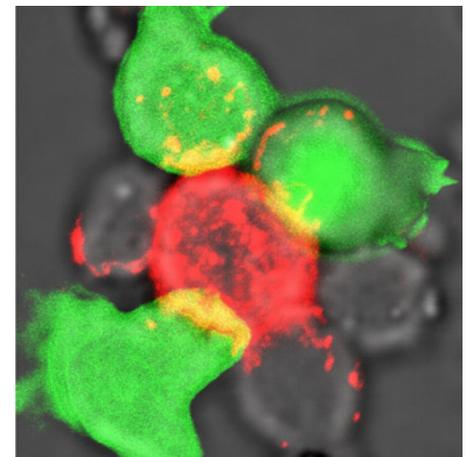
DZ-Subpopulationen und T-Zellantwort

Projektleiter: D. Dudziak

Die Projektgruppe beschäftigt sich mit DZ als eine der wichtigsten Antigen-präsentierenden Zellen. In Experimenten in der Maus konnten wir zeigen, dass Antigene *in vivo* über Antigen-



Nach der Impfbehandlung mit Dendritischen Zellen (Bild in der Mitte) bilden sich Lungenmetastasen (Bild links, Pfeil) zurück (Bild rechts)



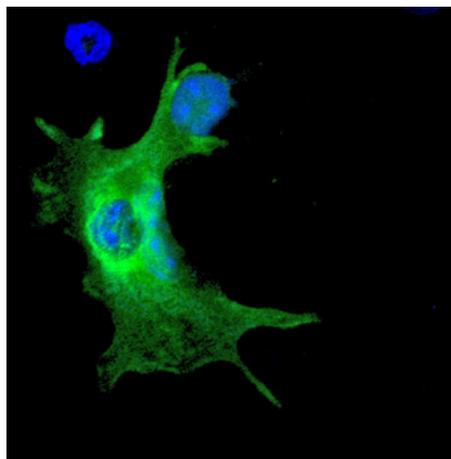
Trogozytose einer HIV Nef aktivierten T-Zelle (rot) auf ruhende Nachbar T-Zellen

gekoppelte Antikörper, die gegen C-Typ Lektine und Endozytose-Rezeptoren auf DZs gerichtet sind, beladen werden können. Abhängig von der DZ-Subpopulation konnten wir zeigen, dass die T-Zellantwort beeinflusst werden kann. Dies zeigte sich insbesondere darin, dass die Antigenpräsentation über CD11c+CD8- DZ eher zu einer CD4 T-Zellantwort führte und die Antigenpräsentation über CD11c+CD8+ DZ eher zu einer CD8 T-Zellantwort führte. Dieser Ansatz erlaubt die Aufrechterhaltung/Initiation Antigen-spezifischer Toleranz als auch die Induktion von „maßgeschneiderter“ Immuni-

tät. Nun wird versucht, die Strategie der „*in vivo* Antigen Beladung“ DZ in das humane System zu übertragen. Ein Protokoll zur Gewinnung von humanen Zellen als Einzelzellsuspension aus dem Gewebe wurde bereits etabliert. Mit dieser Methode als auch der konfokalen Mikroskopie werden nun distinkte DZ Subpopulationen aus dem Gewebe charakterisiert. Zusätzlich werden durch Zellsortierung DZ-Subpopulationen über Microarray auf ihr Expressionsprofil hin analysiert. Mit Hilfe der neu identifizierten Endozytose-Rezeptoren werden Antigen-gekoppelte Antikörper hergestellt, die vorerst in *in vitro* T-Zellstimulationsexperimenten getestet werden. Unsere Ergebnisse sollten wichtige Erkenntnisse für das Verständnis von DZ-Subpopulationen im humanen Gewebe als auch für neue Möglichkeiten in der Tumor-Therapie in der Klinik erbringen.

Interaktion zwischen DZ und Viren, insbesondere HSV-1

Projektleiter: M. Kummer, A. Goldwisch
Die Projektgruppe „DZ und Viren“ untersucht die Rolle der DZ bei viralen Infektionen. Hier-



Eine dendritische Zelle interagiert mit einer T-Zelle

bei steht insbesondere die Interaktion zwischen DZ und HSV-1 im Vordergrund. Dabei wurde ein neuer, bisher nicht bekannter viraler „Immune escape“ Mechanismus identifiziert, der zeigt, dass in HSV-1 infizierten DZ CD83 spezifisch via Ubiquitinierung und Abbau durch das zelluläre Proteasom degradiert wird. Dies geht mit einer verminderten T-Zell-Stimulation einher. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass HSV-1 auch die Chemokin-vermittelte DZ-Wanderung und somit einen essentiellen Weg der Aktivierung des Immunsystems gegen virale Erreger, blockiert.

Toleranzinduktion mittels Modifikation von DZ

Projektleiter: E. Zinser, I. Knippertz, M. Lechmann

In der Projektgruppe „DZ-spezifische Moleküle“ stehen neue, funktionell relevante Moleküle der DZ im Mittelpunkt. Ein Schwerpunkt ist die Erforschung der biologischen Funktion, der Signaltransduktion sowie der transkriptionellen Regulation des funktionell wichtigen CD83-Oberflächenmoleküls. Hierbei konnten

wir zeigen, dass CD83 für die immunstimulatorische Funktion von reifen DZ äußerst wichtig ist und dass die lösliche CD83-Isoform Immunantworten *in vitro* als auch *in vivo* blockiert. Ein rekombinantes lösliches CD83-Molekül erwies sich bei der Experimentellen-Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE) und bei Transplantationsstudien im Tiermodell als therapeutisch äußerst effektiv. Ein „natürlich“ vorkommendes lösliches CD83-Molekül wurde auch im Serum von Tumorpatienten und bestimmten Virusinfektionen in erhöhter Konzentration identifiziert. Das therapeutische Potential dieses löslichen CD83-Moleküls wird nun in zusätzlichen Autoimmunmodellen sowie in Transplantationsstudien weiter erprobt.

Mittels ChIP-chip™ Microarray Analysen konnte die Charakterisierung des humanen CD83 Promoters weiter vorangetrieben werden und wird langfristig zur gezielten *in vivo* Genexpression in reifen DZ herangezogen werden. Mittels CD83 exprimierender transgener Reporter-mäuse wird die Funktion von CD83 bei der Toleranzinduktion und dessen Bedeutung für die T- und B- Zellbiologie analysiert werden. Mit Hilfe der Aptamer-Technologie werden neue DZ- und T-Zell-spezifische Oberflächenmoleküle identifiziert werden.

Immunologische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der DZ und T-Zellen

Projektleitung: A. Steinkasserer
Dieser Bereich umfasst die immunologische Grundlagenforschung auf dem Gebiet der DZ und T-Zellen, der spezifischen Antigenbeladung, der Toleranzinduktion, sowie der DZ- und T-Zell-vermittelten Signaltransduktion und Transkription. Aufgabe ist einerseits die Grundlagen für zukünftige innovative Therapiekonzepte zu schaffen und andererseits die biologische Funktion von spezifischen an der Immunantwort beteiligten Zellen weiter aufzuklären.

Signaltransduktion und interzelluläre Kommunikation im Tumor-Mikromilieu

Projektleiter: A. Baur
Die Projektgruppe untersucht die Erk1/2-abhängige Signaltransduktion und interzelluläre Kommunikation im Tumor-Mikromilieu des malignen Melanoms. Bei dieser Form der interzellulären Kommunikation werden größere Mengen an Zellbestandteilen von einer Zelle auf die andere übertragen (sog. Trogozytose). Die funktionellen Konsequenzen dieser Protein-Übertragung als auch ihre molekularen Grundlagen sind bislang wenig untersucht. Wahrscheinlich ist jedoch, dass hierbei Signalvorgänge auf Nachbarzellen übertragen werden und somit das gesamte Mikromilieu des Gewebes funktionell beeinflusst wird. Wir gehen von der Hypothese aus, dass diese Mechanismen in erster Linie dem Tumor „immune-escape“ dienen und zumindest teilweise durch einen spezifischen, MAP Kinase abhängigen Signalkomplex reguliert werden. Unsere Vorarbeiten zu diesem Projektbereich basieren auf Erkenntnissen, welche im Zusammenhang mit der Erforschung der Funktion des Nef-Proteins von HIV erarbeitet wurden. Demnach führt die Komple-

xierung eines hnRNPK-abhängigen Signalkomplexes zur Aktivierung von MAP Kinase und in diesem Zusammenhang zu einer verstärkten Sekretion von Mikrovesikeln und Aktivierung von Trogozytose. Derzeit werden diese Vorgänge an primären Melanomzellen untersucht.

Lehre

Die Mitarbeiter der Klinik unterrichten Studenten der Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin und Biologie auf dem Gebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie in molekularer und zellulärer Immunologie inklusive translationaler Applikationen (GMP-Labor). Die Ausbildung findet in Form von Seminaren, praktischen Kursen, Vorlesungen, Laborpraktika, Bachelor-, Master- und Dissertationsarbeiten statt. Die Klinik ist verantwortlicher Organisator von regionalen dermatologischen Fortbildungsreihen für Ärzte. Darüberhinaus koordiniert die Klinik den SFB 643 (Strategien der zellulären Immunintervention).

Ausgewählte Publikationen

Erdmann M, Dörrie J, Schaft N, Strasser E, Hendlmeier M, Kämpgen E, Schuler G, Schuler-Thurner B (2007) Effective clinical-scale production of dendritic cell vaccines by monocyte elutriation directly in medium, subsequent culture in bags and final antigen loading using peptides or RNA transfection. *J Immunother*, 30: 663-74

Albert H, Collin M, Dudziak D, Ravetch JV, Nimmerjahn F (2008) *In vivo* enzymatic modulation of IgG glycosylation inhibits autoimmune disease in an IgG subclass-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 15005-9

Dörrie J, Schaft N, Müller I, Wellner V, Schunder T, Hänig J, Oostingh GJ, Schön MP, Robert C, Kämpgen E, Schuler G (2008) Introduction of functional chimeric E/L-selectin by RNA electroporation to target dendritic cells from blood to lymph nodes. *Cancer Immunol Immunother*, 57: 467-77

Prechtel AT, Turza NM, Theodoridis AA, Steinkasserer A (2007) CD83 knockdown in monocyte-derived dendritic cells by small interfering RNA leads to a diminished T cell stimulation. *J Immunol*, 178: 5454-64

Reinwald S, Wiethe C, Westendorp AM, Breloer M, Probst-Keppler M, Fleischer B, Steinkasserer A, Buer J, Hansen W (2008) CD83 expression in CD4+ T cells modulates inflammation and autoimmunity. *J Immunol*, 180: 5890-7

Witte V, Laffert B, Gintschel P, Krautkrämer E, Blume K, Fackler OT, Baur AS (2008) Induction of HIV transcription by Nef involves Lck activation and protein kinase C theta raft recruitment leading to activation of ERK1/2 but not NF kappa B. *J Immunol*, 181: 8425-32

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. R. M. Steinman, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. J. Banachereau, Dr. Karolina Palucka, Baylor Institute for Immunology, Dallas, Texas, USA

Prof. Dr. T. Boon, Prof. Dr. P. Coulie, Prof. Dr. van der Bruggen, Ludwig Institute of Cancer Research, Brüssel, Belgien

Prof. K. Thielemans, Dr. J. Corthals, Free University of Brussels, Belgien

Prof. Dr. C. G. Figdor, Tumor Immunology, University Hospital, Nijmegen, Niederlande

Kongresse und überregionale Fortbildungen

16.–18.07.2007: DC2007 Kongress, Bamberg

Forschungsrelevante Großgeräte

Becton Dickinson FACS Aria II

Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie

Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Adresse

Waldstraße 1
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533156
Fax: +49 9131 8533833
www.hno-klinik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Heinrich Iro

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Christoph Alexiou
Tel.: +49 9131 8533142
Fax: +49 9131 8534828
Christoph.Alexiou@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Neurologie/Vestibularisdiagnostik
- Computerassistierte Chirurgie/Robotik
- Schlaflabor/Somnologie
- Experimentelle HNO-Heilkunde
- Magnetisches Drug Targeting/Nanomedizin
- Ultraschall und Endoskopie
- Allergologie/klinische Immunologie und Rhinologie
- Individuelle Einstellung von Sprachprozessen von Cochlea Implant Trägern
- Neurophysiologie

Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde arbeiten insgesamt 255 Mitarbeiter, davon sind 31 Mitarbeiter im klinisch-wissenschaftlichen Bereich, 7 Mitarbeiter ausschließlich im Forschungsbereich und 217 Mitarbeiter in der Krankenpflege und Verwaltung tätig.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden klinisch-relevante Fragestellungen im Bereich der Neurootologie/Vestibularisdiagnostik, der Somnologie, der Onkologie, des Ultraschalls und der Endoskopie, der Allergologie und der Neurophysiologie bearbeitet.

Forschung

Neurotologie/Vestibularisdiagnostik

Im Bereich Neurotologie stand im Jahre 2007 die Eingliederung eines dynamischen Posturographie-Systems (Smart Equi Test®, NeuroCom Int.) in die klinische und apparative Vestibularisdiagnostik im Vordergrund. Die bisherige Ausstattung des Vestibularis-Labors mit Videookulographie zur Computernystagmographie, Lasertargetprojektor, Dreh-/ Pendelstuhlsystem

und statischer Posturographie konnte somit um das sehr wichtige funktionelle Spektrum erweitert werden.

Die Schwerpunkte lagen insbesondere auf der prä- und postoperativen Diagnostik von Cochlear Implants und Oktavusneurinomen. Desweiteren wurde die dynamische, computerisierte Posturographie nicht nur zur verbesserten Diagnostik vestibulärer Störungen, sondern auch sehr erfolgreich zur Therapie dieser Erkrankungen in Koordination mit Physiotherapeuten eingesetzt.

Computerassistierte Chirurgie/Robotik

Im Forschungsbereich „Computerassistierte Chirurgie und Robotik“ wurden Aspekte der „intraoperativen Navigation“ und der „voll autonomen Operationsinstrumente“ bearbeitet. Im Bereich der intraoperativen Navigation wurden klinische Anwendungen einer intraoperativen neuartigen Navigationssoftware zur Bilddatenaufarbeitung erforscht. Hierzu konnten sinnvolle Anwendungsgebiete und mögliche Fehlerquellen aufgezeigt werden. Ein bisher unbearbeitetes Feld der Navigation, die Anwendung im Bereich der Weichteilstrukturen der Kopf-Hals-Region, wurde erforscht. Hier konnten die Möglichkeiten aber auch Grenzen der Technologie weiter ausgelotet werden. Im Bereich der Robotik wurden interdisziplinäre Laborversuche zur Anwendung eines vollautonomen Robotersystems im Zusammenspiel mit einem neurochirurgischen MRT-Operationsaal vorgenommen. Dazu wurden insbesondere Fragestellungen der transseptalen Hypophysenchirurgie bearbeitet.

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 (= continuous 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. Ein anderes Projekt untersucht die Wirksamkeit eines neu entwickelten nasalen Stents bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom.

Experimentelle HNO-Heilkunde

Die „Experimentelle HNO-Heilkunde“ der HNO-Klinik bearbeitete im Berichtszeitraum Projekte zur 1. Pathogenese des juvenilen Angiofibroms, 2. Innenohrforschung und 3. Neurophysiologie des zentralen Hörsystems. Die Untersuchungen ergaben u.a.:

1. Hinweise auf einen embryonalen Gefäßursprung durch spezifische Expression von Lamininketten in den Tumorgefäßen sowie auf wesentliche wachstumsstimulierende Effekte von Kollagen VI auf vaskuläre und stromale Zellen im juvenilen Angiofibrom.



Neurotologie/Vestibularisdiagnostik

2. Den erstmaligen Nachweis von Glycinrezeptoren in der Cochlea und deren entwicklungsabhängiger Regulation bei der Ratte, was eine Beteiligung derselben an der effektiven Innervation nahelegt.
3. Die Beschreibung eines neuen Mechanismus zur perceptuellen Trennung verschiedener Schallquellen im Hörkortex (Cocktail-Party-Phänomen) in Kooperation mit der Uni Ulm und dem Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg, der auf einer neurophysiologischen Implementierung eines sog. winner-take-all-Algorithmus beruht.

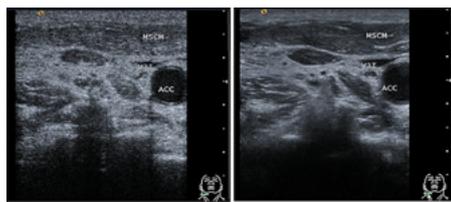
Magnetisches Drug Targeting/Nanomedizin

Die therapeutischen und toxischen Effekte von Chemotherapeutika sind oftmals eng miteinander verbunden. Daher können selbst geringe Veränderungen der Arzneimittelverteilung

zugunsten des Zielorgans für den Patienten eine bessere Wirksamkeit der Chemotherapie bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit bedeuten. Magnetisches Drug Targeting ist eine neue und innovative Tumorthherapie. Hierbei werden Nanopartikel, die an Zytostatika reversibel gebunden werden, tumornah intraarteriell appliziert und unter Einwirkung eines externen magnetischen Feldes im Tumor angereichert. Die Nanopartikel dienen als Transportvehikel, um die gebundenen Chemotherapeutika über den Blutweg im gewünschten Zielgebiet zu konzentrieren, wenn über diesem ein entsprechendes Magnetfeld fokussiert wird. Im Labor für Nanotechnologie/lokale Tumorthherapie der HNO-Klinik Erlangen 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“).

Ultraschall und Endoskopie

Forschungsschwerpunkt der hochauflösenden Ultraschalldiagnostik ist die Gewebetypisierung bei Erkrankungen der Halsweichteile und Kopf-



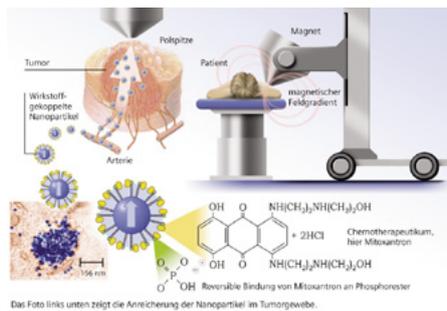
Verbesserte Bilddarstellung mit modernen Techniken. Ultraschallbild mit konventioneller B-Scan Sonographie links und unter Verwendung von moderner Bildprozessierung (Compound Imaging), rechts. Dargestellt ist ein Querschnitt der rechten Halsweichteile mit der A. carotis communis (ACC), der Vena jugularis interna (VJI) und des M. sternocleidomastoideus (MSCM).

speicheldrüsen. Unter Einsatz von „State of the Art“-Systemen wurden in Kooperation mit dem Kompetenzzentrum Medizintechnik der Ruhr Universität Bochum (Prof. Ermert) computergestützte Diagnosealgorithmen entwickelt, die Tumorentitäten der Ohrspeicheldrüse mit hoher Empfindlichkeit detektieren konnten. Die Routineanwendung von neuen sonographischen Bildgebungstechniken wie Tissue Harmonic Imaging und Compound Imaging sind Gegenstand aktuell durchgeführter Studien. Hier können diese Anwendungen zur deutlich verbesserten Darstellung der Architektur und Kontrastierung von anatomischen Strukturen und Pathologien beitragen. Die diagnostische Qualität bei der Einschätzung von Speicheldrüsentumoren verschiedener Histologien wurde im Rahmen einer deutschlandweiten Multicenterstudie kritisch geprüft. Analysen von Kontrastmittelgaben bei unklaren Lymphknotenvergrößerungen konnten neue objektive Merkmale bei der Unterscheidung gut und bösartiger Veränderungen identifizieren. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Kliniken hat zur Evaluation von Langzeitergebnissen bei perkutanen Ernährungssonden beigetragen.

Minimalinvasive Techniken bei den Behandlungen von obstruktiven Erkrankungen der ausführenden Speicheldrüsen waren weiterhin Gegenstand der Forschung der Arbeitsgruppe. Im Rahmen einer europaweiten Kooperation wurden die Erfahrungen dieser modernen Diagnose- und Therapieverfahren ausgewertet und publiziert. Die Speicheldrüsendoskopie und deren Anwendungsgebiete haben ihren Stellenwert konsolidieren können. Die Erfahrungen, Kongresse und wissenschaftlichen Tätigkeiten der Arbeitsgruppen haben dazu geführt, dass sich der Klinikstandort Erlangen als Zentrum für entzündliche und tumoröse Erkrankungen für Speicheldrüsen sowohl deutschlandweit, sowie im inner- und außereuropäischen Ausland konsolidieren konnte. Die Arbeitsgruppe konnte durch zahlreiche Hospitationen von ausländischen Fachkollegen zum internationalen Erfahrungsaustausch anregen und ihre Ergebnisse bei Einladungen zu ausländischen Fachkongressen weitergeben.

Allergologie/klinische Immunologie und Rhinologie

Endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie und adaptive Desaktivierung mit ASS bilden ein mögliches Behandlungsverfahren für ASS into-



Schematische Darstellung: Magnetisches Drug Targeting. (aus Siemens AG, Pictures of the Future, www.siemens.de/pof)

lerante Patienten. Ein funktioneller Bluttest zur Bestimmung der Eicosanoid-dysbalance (FET-AIT[®]) wird untersucht. Die Wirkung von oralen Steroiden oder Doxycyclin wird prospektiv bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Polypen untersucht. Mit der Methodik der Mukosaoxygenation als *ex vivo* Verfahren werden Proben nasaler Polypen zur funktionellen Untersuchung beteiligter Entzündungsmediatoren stimuliert. Die Effizienz oraler Corticosteroide als postoperative Behandlung bei der chronischen Rhinosinusitis wird in einer multi-zentrischen, doppel-blinden und placebo-kontrollierten Studie derzeit durchgeführt (Zielparameter: Rezidiv-Polypose). Zentren: HNO-Universitätskliniken in Kiel, Regensburg, Berlin Charite, Marburg und Stuttgart.

Individuelle Einstellung von Sprachprozessen von Cochlea Implant Trägern

Das Cochlea-Implantat (CI) ist eine Innenohrprothese, mit der bei hochgradig schwerhörigen und gehörlosen Menschen die Hörfunktion so weit wieder hergestellt werden kann, dass diese zu lautsprachlicher Kommunikation fähig sind. Die Hörleistungen von CI Trägern

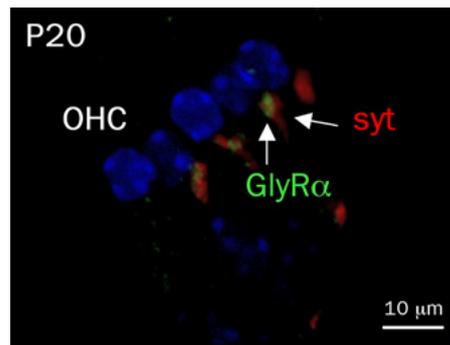
variieren beträchtlich. In diesem Projekt werden 1. individuelle Einstellungen zur Verbesserung der Hörleistungen erprobt und 2. mittels auditorischer Hirnrindenelemente die zentrale Hörverarbeitung untersucht.

Neurophysiologie

Die Abteilung für Neurophysiologie befasst sich mit Krankheiten und Störungen der im Hals-Nasen-Ohren-Bereich relevanten Hirnnerven. Bei Lähmungen und während Operationen wird die Funktion des N. facialis und des N. recurrens durch elektrophysiologische Untersuchungen kontrolliert.

Lehre

Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung mit Falldemonstration und Live-Übertragung von Operationen, Blockpraktika) werden durch interdisziplinäre Veranstaltungen ergänzt. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in Ambulanz und Operationsaal.



Immunfluoreszenzfärbung von Glycinrezeptoren im Innenohr der Maus (P20) GlyRα-Protein (GlyRα, grün) wird am basolateralen Ende der äußeren Haarzellen (OHC) detektiert, unmittelbar gegenüber der efferenten Präsynapse, die mit einem Antikörper gegen Synaptotagmin (syt, rot) markiert ist. Die Zellkerne der OHC sind mit DAPI (blau) gefärbt.

Ausgewählte Publikationen

- Iro H, Wurm J, Zenk J (2004) Complications with inflammatory diseases of the nasal sinuses. HNO, 52: 395-408
- Zenk J, Bozzato A, Steinhart H, Greesch 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
- Alexiou C, Jurgons R, Seliger, C, Brunke O, Iro H, Odenbach S. (2007) Delivery of superparamagnetic nanoparticles for local chemotherapy after intraarterial infusion and magnetic targeting. Anticancer Res 27:2019-2022
- Duerr S, Wendler O, Aigner T, Karosi S, Schick B (2008) Metalloproteinases in juvenile angiofibroma - a collagen rich tumor. Hum Pathol, 39: 259-68

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Mc Gurk, Salivary Research Unit, King's College, London, Großbritannien

Kongresse und überregionale Fortbildungen

International Course on Aesthetic and Reconstructive Rhinoplasty and Otoplasty, Blepharoplasty and Face Lift, Erlangen

Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie

Phoniatrie und Pädaudiologische Abteilung

Adresse

Bohlenplatz 21
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533146
Fax: +49 9131 8539272
www.phoniatrie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ulrich Eysholdt

Ansprechpartner

Prof. Dr.-Ing. Michael Döllinger
Tel.: +49 9131 8533814
Fax: +49 9131 8539272
michael.doellinger@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Untersuchung und Bewertung der Ersatzstimmfunktion nach Kehlkopfentfernung
- Phonovibrographie: Objektive Analyse von Stimmlippenschwingungen
- Quantitative Sprachverständlichkeitsmessung
- Auditorisch evozierte Hirnrindenpotentiale
- Biomechanische Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen
- Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung

Struktur der Einrichtung

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 perceptiven 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 Mitglied der Medizinischen und der Technischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität und somit in der Lage, wissenschaftliche Arbeiten in all diesen Bereichen zu betreuen. An der Abteilung arbeiten insgesamt 21 Mitarbeiter, davon vier über Drittmittel finanziert.

Forschung

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: Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der sozialen Integration des betroffenen Patienten. 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 die prinzipiell heute zur Verfügung stehenden technischen 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.

Phonovibrographie: Objektive Analyse von Stimmlippenschwingungen

Wichtige Voraussetzung für eine gesunde, d.h. belastungs- und steigerungsfähige Stimme sind reguläre Schwingungen der Stimmlippen. Bereits kleine Störungen z. B. durch unterschiedliche Massen, unterschiedliche Muskelspannungen oder andere Gewebeveränderungen wirken sich unter Umständen auf die Qualität der Stimme aus. Mit Fördermitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde die Phonovibrographie entwickelt, welche ein neuartiges Verfahren zur Analyse und Visualisierung von Stimmlippenschwingungen darstellt. Dabei werden zunächst während der Phonation endoskopische Hochgeschwindigkeitsaufnahmen (4000 Bilder/Sekunde) der Stimmlippenschwin-

gungen durchgeführt. Zur Analyse der Bilddaten wurden spezielle Methoden der Bildverarbeitung entwickelt, welche in einer umfangreichen klinischen Studie validiert wurden. Zur Darstellung der Analyseergebnisse werden die Bewegungsmuster der Stimmlippen in nur ein Bild, das so genannte Phonovibroprogramm (PVG) transformiert. Das PVG ermöglicht eine intuitive Erfassung von Schwingungsasymmetrien und gestattet eine neuartige Klassifizierung von Stimmlippenschwingungen. Zur weiteren Quantifizierung der Schwingungsmuster wurde ein Laserprojektionssystem entwickelt, welches die endoskopischen Bilddaten kalibriert und so Aussagen über die absoluten Auslenkungen und Geschwindigkeiten ermöglicht.

Quantitative Sprachverständlichkeitsmessung

Zur Bewertung von Sprechstörungen fehlen bisher objektive, validierte und einfache Verfahren. Im klinischen Alltag werden diese bisher üblicherweise durch eine auditive und damit subjektive Bewertung erfasst. Diese ist für die klinische und v.a. wissenschaftliche Nutzung nur bedingt geeignet. 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 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg sowie mit der Klinik für Mund, Kiefer-, Gesichtschirurgie (Direktor: Prof. Dr. Dr. F. W. Neukam) durchgeführt.

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 Spannungsschwankungen von der Kopfoberfläche abgeleitet werden (EEG). Die Arbeitsgruppe konnte eine bisher nicht bekannte sprachevozierte Komponente im Potentialverlauf identifizieren (N170), die

trahieren. 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 nichtstationäre Asymmetrien nachgebildet werden können. Durch die Modellerweiterungen lassen sich unterschiedliche Dysphonien in einer zweidimensionalen Parameterebene identifizieren und klassifizieren.

ordination und Leitung der höchst interdisziplinären Gruppe wurde im Zentralprojekt eine von der DFG finanzierte W2-Forschungsprofessur Computational Medicine etabliert.

Lehre

Eine engagierte und hochklassige akademische Lehre ist für die Abteilung gleichwertig neben der Patientenversorgung und der wissenschaftlichen Forschung. Das Themenangebot folgt den klinischen Schwerpunkten des Faches. Phoniatrie und Pädaudiologie wird sowohl in der Vorklinik als auch in der Klinik als Wahlpflichtfach angeboten. Ergänzend dazu können themenspezifische Praktika zu Stimm-, Schluck-, Sprach- und Hörstörungen belegt werden. Zudem werden Vorlesungen und Praktika der Physiologie: „Auditorisches System“, „Stimme, Sprechen, Sprache“ und der Medizinischen Psychologie und Soziologie: „Kindliche Sprachentwicklung“ und „Rehabilitation“ angeboten.

Die Ausbildung von Logopädinnen/Logopäden erfolgt an der Berufsfachschule für Logopädie.

Ausgewählte Publikationen

Burger M, Hoppe U, Kummer P, Lohscheller J, Eysholdt U, Döllinger M (2007) Wavelet-based analysis of MMN responses in children. *Biomed Tech (Berl)*, 52: 111-6

Lohscheller J, Doellinger M, McWhorter AJ, Kunduk M (2008) Preliminary study on the quantitative analysis of vocal loading effects on vocal fold dynamics using phonovibrograms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 117: 484-93

Lohscheller J, Toy H, Rosanowski F, Eysholdt U, Döllinger M (2007) Clinically evaluated procedure for the reconstruction of vocal fold vibrations from endoscopic digital high-speed videos. *Med Image Anal*, 11: 400-13

Lohscheller J, Eysholdt U (2008) Phonovibrogram visualization of entire vocal fold dynamics. *Laryngoscope*, 118: 753-8

Lohscheller J, Eysholdt U, Toy H, Dollinger M (2008) Phonovibrography: mapping high-speed movies of vocal fold vibrations into 2-d diagrams for visualizing and analyzing the underlying laryngeal dynamics. *IEEE Trans Med Imaging*, 27: 300-9

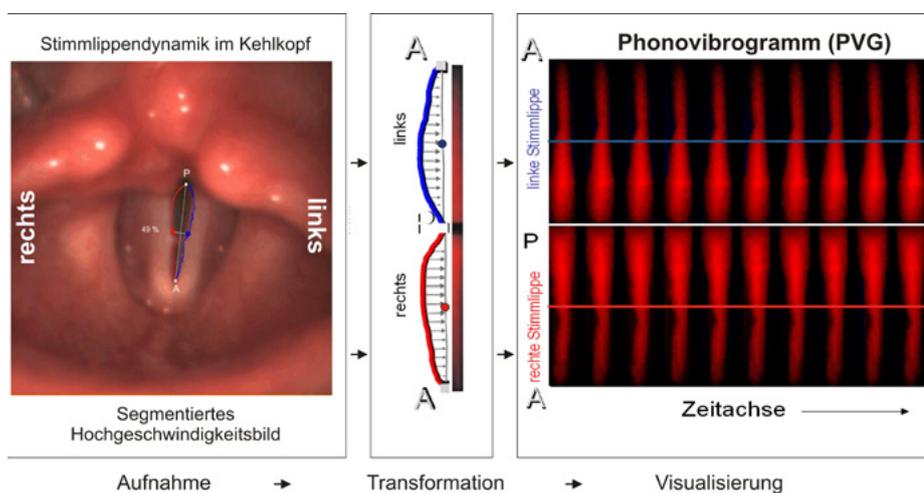
Wurzbacher T, Voigt I, Schwarz R, Döllinger M, Hoppe U, Penne J, Eysholdt U, Lohscheller J (2008) Calibration of laryngeal endoscopic high-speed image sequences by an automated detection of parallel laser line projections. *Med Image Anal*, 12: 300-17

Internationale Zusammenarbeit

Melda Kunduk (PhD), Department of Communication Sciences & Disorders, Louisiana State University, Baton Rouge, USA

D.A. Berry, PhD, Laryngeal Dynamics Laboratory, Division of Head and Neck Surgery, University of California Los Angeles, USA

Jan G. Švec, Department of Experimental Physics, Palacký University, Olomouc, Tschechische Republik



Fingerabdruck von Stimmlippenschwingungen mittels Phonovibrogramm (PVG) Visualisierung.

vermutlich in Folge sich verändernder spektro-temporalen 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.

Biomechanische Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen

Mittels Segmentierungsmethoden lassen sich aus endoskopischen Hochgeschwindigkeitsaufnahmen die Bewegungen der Stimmlippen ex-

Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung

Innerhalb der interdisziplinären DFG-geförderten Forschergruppe FOR 894 werden die strömungsphysikalischen Grundlagen der menschlichen Stimmgebung untersucht.

Das Ziel ist es, ein fundiertes physikalisches Verständnis normaler und pathologischer Stimmlippendynamik und des daraus resultierenden akustischen Signals zu erhalten. Die menschliche Stimmgebung ist ein Schallmuster, das von einem komplexen Strömungsvorgang mit bewegter Geometrie erzeugt wird. In der physikalischen Analyse solcher Vorgänge gibt es nicht immer einen einzelnen, umkehrbar eindeutigen Weg der Modellbildung. Die methodische Vorgehensweise soll aus Sicht verschiedener Fachgebiete den Schlüssel zum Verständnis der Gesamtheit liefern. Die Erkenntnisse der Ergebnisse lassen sich somit gegenseitig ergänzen, überprüfen und verifizieren. In der internationalen Strömungsforschung und Stimmbildung stehen diese unterschiedlichen Ansätze derzeit isoliert nebeneinander. Die FOR894 hat somit eine internationale Vorreiterrolle inne. Zur Ko-

Augenklinik

Lehrstuhl für Augenheilkunde

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534478
Fax: +49 9131 8536435
www.augenklinik.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Friedrich E. Kruse

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Friedrich E. Kruse
Tel.: +49 9131 8534478
Fax: +49 9131 8536435
Friedrich.Kruse@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom
- Korneale Stammzellen
- Okuläre Häm- und Lymphangiogenese und ihre Bedeutung für korneale Transplantatimmunität und okuläre Tumormetastasierung
- Biomorphometrie des Nervus opticus
- Klinisch-pathologische Konzepte in der Diagnose und der Therapie okulärer Erkrankung
- Zirkulation des Auges und der Sehbahn und Computer-aided-Diagnosis & Virtuelle Lehre
- Funktionelle Aspekte der retinalen Neurodegeneration
- Netzhautphysiologie

Struktur der Einrichtung

An der Augenklinik sind insgesamt 42 Ärzte und 10 nicht-ärztliche Wissenschaftler, davon 7 Professoren beschäftigt. Außerdem sind 78 Mitarbeiter(innen) im Pflegedienst und weitere 38 als nicht-wissenschaftliche Angestellte beschäftigt.

Im operativen Bereich umfassen die klinischen Schwerpunkte die komplexe Vorderabschnittschirurgie mit Hornhautchirurgie, rekonstruktiver Chirurgie des vorderen Augenabschnitts, Glaukomchirurgie, die okuloplastische-, Tränenwegs- und Orbitachirurgie, Tumorchirurgie und vitreoretinale Chirurgie.

Weiter werden innovative operative Verfahren entwickelt, wie z.B. die transkonjunktivale nahtlose Netzhaut-Glaskörperchirurgie, die minimalinvasive Glaukomchirurgie mit Implantaten, die refraktive Chirurgie mit dem Femtosekundenlaser, die Kataraktchirurgie mit innovativen Intraokularlinsen und die intraokularen

Injektionen bei altersbedingten Makulaerkrankungen (AMD).

Im konservativen Bereich werden die klinischen Schwerpunkte durch die Spezialsprechstunden, die speziellen Abteilungen (Sehschule/Orthoptik, Berufsfachschule für Orthoptistinnen, Fluoreszenzangiographie und Laser, Sehbehindertenambulanz, Hornhautbank), und durch die jeweiligen Labore unterstützt.

Darüber hinaus stellen die ambulanten Operationen (Ambulantes OP-Zentrum, Kataraktoperationen, Laserkoagulation, Lidchirurgie, Refraktive Chirurgie, Netzhaut-/Glaskörpereingriffe) und die Versorgung mit der elektronischen Patientenakte einen weiteren klinischen Schwerpunkt dar.

Forschung

An der Augenklinik werden verschiedene Aspekte der Augenerkrankungen erforscht. Das Spektrum der Untersuchungen reicht von der Orbita über die vorderen Augenabschnitte bis hin zur Netzhaut und den zentralen Sehbahnen. Dazu stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, wie z. B. molekularbiologische Methoden, bildgebende Verfahren, elektrophysiologische Ableitungen und Wahrnehmungsversuche.

Die Forschung wird aus verschiedenen Drittmittelquellen finanziert. Besonders hervorzuheben ist hier der SFB 539 „Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX)“. Darüber hinaus werden viele Projekte durch die DFG und durch weitere, öffentliche und private Institutionen gefördert. Eine Professur, 4 Assistenzärzte, 5 Wissenschaftler und 6 nicht-wissenschaftliche Mitarbeiter sind über Drittmittel finanziert. In den Jahren 2007 und 2008 wurden insgesamt ungefähr 2 Millionen Euro eingeworben.

Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom

Projektleiter: U. Schlötzer-Schrehardt
Zielsetzung des Forschungsprojekts ist die molekulare Analyse des generalisierten Matrixprozesses und der damit verknüpften Glaukomentwicklung. Es konnten zahlreiche Befunde erarbeitet werden, die entscheidend zu einer Aufklärung der Pathogenese, zu einem besseren Verständnis der Symptomatik, zu einer frühzeitigeren Diagnosestellung, zur Minimierung chirurgischer Komplikationen und zur Entwicklung neuer Therapiestrategien beige-

tragen sowie auch die führende Stellung der Gruppe auf diesem Gebiet begründet haben.

Korneale Stammzellen

Projektleiter: U. Schlötzer-Schrehardt, F. Kruse
Von Bedeutung für die Transparenz der Hornhaut ist eine Population von epithelialen Stammzellen in der Übergangsregion zwischen Hornhaut und Bindehaut. Im Hinblick auf eine Optimierung der Therapiestrategien bei Patienten mit Limbusstammzellinsuffizienz werden im zellbiologischen Labor der Augenklinik die Grundlagen zum Verständnis der kornealen Stammzellen und ihrer Nische erforscht, neue Kultivierungsmethoden etabliert und nach alternativen Stammzellquellen für die *ex vivo* Konstruktion autologer Hornhautepitheläquivalente gesucht.

Okuläre Häm- und Lymphangiogenese und ihre Bedeutung für korneale Transplantatimmunität und okuläre Tumormetastasierung

Projektleiter: C. Cursiefen
Die Bedeutung pathologischer okulärer Häm- und Lymphangiogenese für die Transplantatimmunität nach Hornhauttransplantation und neue anti(lymph)angiogene Therapieansätze werden erforscht. Translational werden Phase II und III Studien zur lokalen antiangiogenen Therapie am Auge koordiniert. Das Labor ist morphometrisches Reading Center verschiedener multizentrischer antiangiogener Studien. Daneben wird die Rolle okulärer Tumorlymphangiogenese für die Metastasierung okulärer Tumoren analysiert.

Biomorphometrie des Nervus opticus

Projektleiter: C. Mardin, R. Tornow
Der objektive, morphologische Glaukomschaden an Papille und peripapillärem Gewebe und frühe Progression gehen den bisher funktionell messbaren Defekten voraus. Absicht dieses Schwerpunktes ist es, den glaukomatösen Schaden mit neuen und etablierten Verfahren *in vivo* zu messen, Progressionsindikatoren zu finden und die Frühdiagnose von Altersveränderungen zu unterscheiden. Aktueller Schwerpunkt ist die Erforschung der Anwendung eines Spectral-domain OCT's zur Messung der retinalen Nervenfaserschicht.

Klinisch-pathologische Konzepte in der Diagnose und der Therapie okulärer Erkrankung

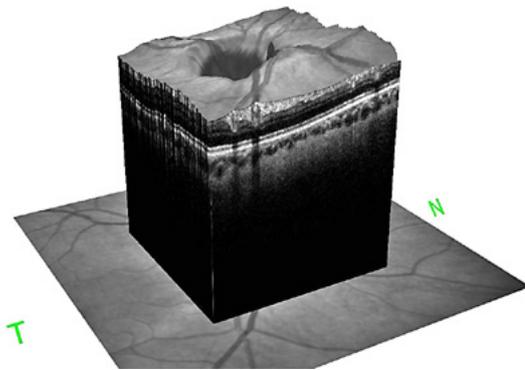
Projektleiter: L. Holbach, F. Kruse, G. Gusek-Schneider, A. Bergua

1. Multidisziplinäre Diagnostik und Therapie orbitaler Erkrankungen.

Ziel dieser Studie ist die Vertiefung und Erweiterung der interdisziplinären Zusammenarbeit im Hinblick auf Diagnostik und Therapie.

2. Gefriermikroskopisch-kontrollierte Exzision periokulärer Malignome und plastische Rekonstruktion - Indikationen, Methoden und Ergebnisse.

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.



3-D Darstellung eines fokalen retinalen Nervenfaserverdefektes bei Glaukom mit SPECTRALIS-OCT

3. Diagnostik und chirurgische Therapie epibulbärer Prozesse.

Neben der Ausarbeitung morphologisch-biomikroskopischer, histologischer und molekular-genetischer Kriterien epibulbärer Prozesse sollen anhand von Langzeitstudien die Therapieerfolge nach Exzision und plastischer Rekonstruktion untersucht werden.

Zirkulation des Auges und der Sehbahn und Computer-aided-Diagnosis & Virtuelle Lehre

Projektleiter: G. Michelson, S. Wärtges, M. Scibor

1. Zirkulation des Auges und der Sehbahn.

Bei vielen Erkrankungen des Auges ist die Zirkulation der Netzhaut, des N. opticus und der Sehbahn verändert. Beginnende Endorganveränderungen bei den Erkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie sind im Auge sehr gut zu messen und zu erkennen.

2. Computer-aided-Diagnosis & Virtuelle Lehre. In interdisziplinären Projekten werden neue Methoden der medizinischen Informationsverarbeitung zur Optimierung von Diagnostik und Behandlung ihrer Patienten erforscht. Automatische Bildanalyseysteme ermöglichen

eine quantitative Auswertung von Fundusbildern hinsichtlich verschiedener Erkrankungen.

3. Magnetresonanz-basierte Diffusionsmessungen der Sehbahn.

Neurodegenerative Augenerkrankungen betreffen oft die gesamte Sehbahn. Es steht eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Verfügung, welche auf der Magnetresonanztomographie basiert, die Auskunft gibt über die Integrität und Orientierung der Sehbahn.

Funktionelle Aspekte der retinalen Neurodegeneration

Projektleiter: A. Jünemann, J. Kremers, F. Horn In diesem Forschungsschwerpunkt werden neue elektrophysiologische und psychophysische Techniken entwickelt, um die funktionellen Aspekte der retinalen Neurodegeneration, insbesondere bei Glaukomen, zu untersuchen. Die Antworten der verschiedenen retinalen Sehbahnen durch geeignete Reize werden

getrennt untersucht. Die Stimulation nicht-redundanter Systeme erlaubt eine frühe Detektierung eines funktionellen Glaukomschadens. Die Nutzung von neuronalem Feedback erhöht die Sensitivität des jeweiligen Systems auf den geeigneten Reiz. Elektrophysiologische Tests haben den Vorteil der Objektivität, weisen jedoch eine geringere Sensitivität als die psychophysischen Tests auf. Die Kombination von multifokaler LED-Stimulation mit zyklischer Summation und das photopische Nachpotential im Ganzfeld-Blitz-ERG mit Farbreizen stellen neue Entwicklungen dar, um die retinale Neurodegeneration mittels elektrophysiologischer Tests zu untersuchen.

Netzhautphysiologie

Projektleiter: J.Kremers, A. Jünemann

Ziel des Schwerpunktes ist die Erforschung der Funktion der normalen und erkrankten Netzhaut. Dazu werden elektrophysiologische Netzhautantworten auf Lichtreizung bei Nagermodellen verschiedener Erkrankungen abgeleitet. Außerdem werden elektrophysiologische Untersuchungen und Wahrnehmungsversuche bei Normalprobanden und Patienten durchgeführt. Ziel ist es, verschiedene Signalbahnen in

der menschlichen Netzhaut zu bestimmen, die krankheitsbedingten Veränderungen zu charakterisieren und mit den Ergebnissen der Tierversuche in Verbindung zu bringen. Damit sollen die Krankheitsprozesse besser verstanden und beschrieben werden.

Lehre

Die Ergebnisse der Forschung fließen unmittelbar in die studentische und postgraduierte Lehre ein. Es gibt mehrere biologische und medizinische Doktoranden im Labor.

Im Rahmen der Pflichtveranstaltungen findet eine Hauptvorlesung, Praktikum, Einführungsseminare und ein augenheilkundlicher Untersuchungskurs statt. An diesen Veranstaltungen und an einem Doktorandenseminar nehmen der Projektleiter und der Forschungsassistent teil.

Ein Schwerpunkt bildet die Zusammenarbeit mit ausländischen Kollegen. Im diesem Rahmen kommen viele ausländische Studenten nach Erlangen, um hier ein Teil ihres Studiums, ihre Doktorarbeit oder ihre Aus- und Weiterbildung zu absolvieren.

Ausgewählte Publikationen

Heindl LM, Naumann GO, Kruse FE, Holbach LM (2008) Aggressive metastasising adenocarcinoma of the retinal pigment epithelium with trisomy 21. Br J Ophthalmol, 92: 389-91

Hos D, Bock F, Dietrich T, Onderka J, Kruse FE, Thierauch KH, Cursiefen C (2008) Inflammatory corneal (lymph) angiogenesis is blocked by VEGFR-tyrosine kinase inhibitor ZK 261991, resulting in improved graft survival after corneal transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 49: 1836-42

Kremers J, Link B (2008) Electroretinographic responses that may reflect activity of parvo- and magnocellular post-receptoral visual pathways. J Vis, 8: 111-114

Laemmer R, Mardin CY, Juenemann AG (2008) Visualization of changes of the iris configuration after peripheral laser iridotomy in primary melanin dispersion syndrome using optical coherence tomography. J Glaucoma, 17: 569-70

Ritt M, Harazny JM, Ott C, Schlaich MP, Schneider MP, Michelson G, Schmieder RE (2008) Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension. J Hypertens, 26: 1427-34

Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, Hornstra I, Kruse FE, Naumann GO, Reis A, Zenkel M (2008) Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. Am J Pathol, 173: 1724-35

Internationale Zusammenarbeit

Claude Burgoyne, Devers Eye Institute, Discoveries in Sight Research Laboratories., Portland, USA

Prof. Luiz Silveira, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasilien

Dr. K. Maruyama, Kyoto Prefectural School of Medicine, Japan

Wolfgang Drexler, Institute f. Optometry, Cardiff, Großbritannien

Forschungsrelevante Großgeräte

Zeiss Transmissionselektronenmikroskop

Zeiss Lasermikrodissektionssystem

Heidelberg Engineering SPECTRALIS-FLA und OCT

Neurologische Klinik

Lehrstuhl für Neurologie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534563
Fax: +49 9131 8536597
www.neurologie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Stefan Schwab

Ansprechpartner

PD Dr. med. René Handschu
Tel.: +49 9131 8534007
Fax: +49 9131 8536589
rene.handschu@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Intensivmedizin, Schlaganfall
- Public Health
- Telemedizin und Versorgung
- Neurokognition, Kopf- und neuropathischer Schmerz
- Autonomes Nervensystem
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Epilepsie

Struktur der Einrichtung

Die Neurologische Klinik am Universitätsklinikum in Erlangen zählt zu den größten in Deutschland und behandelt jährlich über 3500 Patienten stationär und über 7000 ambulante Patienten. Dabei existiert eine enge Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie und der Abteilung für Neuroradiologie.

Stolz sind wir auf unsere Spezialstation für Schlaganfalltherapie (stroke-unit), die die größte Einrichtung dieser Art in Bayern darstellt und zu den größten in Deutschland gehört. Darüber hinaus besitzt die Klinik eine hoch leistungsfähige Neurologische Intensivstation zur Behandlung schwerstkranker Patienten und koordiniert ein telemedizinisches Schlaganfallnetzwerk (STENO).

Eine weitere herausragende Einrichtung ist das Zentrum für Epilepsie und Epilepsiechirurgie (ZEE). Alle diese Einheiten sind in die Neurologische Klinik integriert und erlauben moderne und kompetente Diagnose und Behandlung sowie auch wissenschaftliche Forschung in der gesamten Breite des Fachgebietes.

Forschung

Intensivmedizin, Schlaganfall

Projektleiter: P. Schellinger, R. Kollmar, J. Bardutzky.

Intensivmedizin: Wesentliche Schwerpunkte der neurologischen Intensivstation bestehen in klinischer Forschung und dem Transfer grundlagenexperimenteller Untersuchungen zum Patienten. In einer größeren Patientenkohorte wurde bsp. die Wertigkeit intraventrikulärer Lyse und lumbaler Drainage nach ventrikulärer Blutung untersucht. In einer randomisierten Hypothermiestudie zeigten sich erste Hinweise auf die Wirksamkeit therapeutischer Kühlung bei großen intrazerebralen Blutungen. Zudem wird europaweit einzigartig eine Hypothermiestudie bei wachen Schlaganfallpatienten durchgeführt. Weitere Schwerpunkte sind autonome Diagnostik und das multimodale Monitoring bei schweren neurologischen Erkrankungen.

Schlaganfallstation: Nach der Eröffnung der Notfallambulanz 2006 und der Erweiterung der Schlaganfallstation auf 14 Betten findet in Erlangen eine optimale Schlaganfalltherapie statt. So werden Schlaganfallpatienten innerhalb kürzester Zeit leitliniengerecht behandelt und erhalten die Möglichkeit, an Erfolg versprechenden nationalen und internationalen Studien teilzunehmen. Wesentliche Schwerpunkte bilden hierbei intraarterielle und intravenöse Thrombolyse, Wachstumsfaktorbehandlung sowie Temperaturmanagement.

Public Health

Projektleiter: P. Kolominsky-Rabas

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. Es ist das einzige epidemiologische Bevölkerungsregister in Deutschland. Mit der seit 1994 kontinuierlichen Datenerhebung und einem systematischen Follow-up hat das Register ein wissenschaftliches Alleinstellungsmerkmal nicht nur in Europa, sondern weltweit. Angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt im Bereich der Versorgungsforschung, Gesundheitsökonomie und Epidemiologie. Die Ergebnisse werden wissenschaftlich aufbereitet und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), der

Bayerischen Staatsregierung sowie den Kostenträgern zur Verfügung gestellt.

Telemedizin und Versorgung

Projektleiter: R. Handschu

Die Neurologische Klinik ist seit mehreren Jahren in der Erforschung des Nutzens von Telemedizin und elektronischen Medien in der Versorgung neurologischer Erkrankungen involviert. Neben interdisziplinären Projekten in der Krankheitsprävention konnte in der Akutversorgung ein überregionales Netzwerk entstehen, das die Versorgung von jährlich 4000 Schlaganfallpatienten in der gesamten Metropolregion Nürnberg verbessern soll. Die Effekte dieses Netzwerks werden dabei in wissenschaftlichen Studien untersucht und die Technologie weiterentwickelt. Weitere Projekte werden zusammen mit verschiedenen Partnern aus Technik und Medizin im Bereich der Rehabilitation und Grenzgebieten, wie z.B. der Psychiatrie, begleitet.

Neurokognition, Kopf- und neuropathischer Schmerz

Projektleiter: C. Maihöfner

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den Mechanismen adaptiver und maladaptiver sensorischer Plastizität bei verschiedenen Erkrankungen (insbesondere neuropathischer Schmerz, Kopfschmerz, Schlaganfall). Zum Einsatz kommen dabei Methoden der funktionellen Bildgebung (fMRI, MEG), Neuropsychologie, Psychophysik und stimulative Verfahren (rTMS). Die Arbeiten der Gruppe wurden durch mehrere Forschungspreise ausgezeichnet (Europäischer Schmerzpreis 2007; Sertürnerpreis 2007, mehrere Posterpreise). Wesentliche Drittmittelgeber sind das BMBF (Deutscher Forschungsverbund „Neuropathischer Schmerz“) und die DFG (Klinische Forschergruppe „Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzentscheidung“; KFO 130).

Autonomes Nervensystem

Projektleiter: M.-J. Hilz

Das autonome Forschungslabor untersucht Zusammenhänge zwischen Störungen des zentralen autonomen Netzwerks und kardiovaskulären autonomen Störungen, z.B. nach Hirninfarkten, Schädelhirntrauma, bei Epilepsien oder bei anderen autonomen Erkrankungen. Wir entwickelten Verfahren zur Früherkennung von Störungen der zerebralen Autoregulation z.B. bei Diabetes mellitus oder kongenitalen au-

tonomen Störungen, wie der Familiären Dysautonomie, die in Kooperation mit der New York University untersucht wird.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Projektleiter: D. Heuss, R. Schroeder

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 Berichtszeitraum abgeschlossen: (1) Phäno- und Genotypisierung einer autosomal rezessiv vererbten Form der HMSN II in einer Costa Ricanischen Familie (2) CK2-abhängige Myopathien (3) Vaskulitische Neuropathien / Verlaufsuntersuchung (4) Intermediär Filament Pathologie und mitochondriale Dysfunktion bei EBS-MD und Desmin-assoziierten Myopathien (5) Identifikation von neuen und krankheitsrelevanten VCP-Bindungspartnern sowie Charakterisierung der Skelettmuskel- und Herzmuskelpathologie einer R155C VCP knock-in-Maus (6) Generierung und Charakterisierung einer R155C knock-in Maus: ein Schlüssel zum Verständnis der VCP-assoziierten frontotemporalen Demenz (7) Etablierung eines *Spodoptera frugiperda* Zellkulturmodells zur Herstellung von rekombinantem Desmin. Therapeutische Studien (A) A Study in Early Onset ALS (SIRONA) (B) Deflazacort bei Dysferlinopathien – eine doppelblinde placebo-kontrollierte klinische Studie/BMBF-Teilprojekt R19 MD-NET.

Epilepsie

Projektleiter: H. Stefan

Das ZEE gehört als Grad-IV-Zentrum zur höchsten Versorgungsstufe für Anfalls Kranke. 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 aktueller SPECT- und PET-Registrierungen (Zusammenarbeit mit Neuroradiologie und Nuklearmedizin sowie Siemens UB). Die Untersuchung des bei epilepsiechirurgischen Eingriffen gewonnenen epilepto-

genen 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). Anhand von Verlaufsuntersuchungen fokaler Epilepsien sollen Rückschlüsse auf Pharmakoresistenzmechanismen und somit auf innovative Ansätze der medikamentösen Epilepsiebehandlung gewonnen werden. Neue epilepsiechirurgische Verfahren kommen zum Einsatz; die fokale stereotaktische Radiotherapie wird weiter entwickelt (Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie und der Klinik für Strahlentherapie). Ein neues Vielkanal-MEG-System wird derzeit installiert.

Lehre

Die klinische Lehre wurde durch eine Neustrukturierung des Blockpraktikums kontinuierlich verbessert. So wurden praktische Elemente mit Lumbalpunktionstrainer und OSCE-Prüfungen eingebaut. Für die folgenden Semester sind weitere Änderungen entsprechend Evaluation und Fortbildung im Rahmen des Studiengangs „Master of Medical Education“ geplant.

Ausgewählte Publikationen

Dütsch M, Burger M, Dörfler C, Schwab S, Hilz MJ (2007) Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology*, 69: 2249-55

Hammen T, Schwarz M, Doelken M, Kerling F, Engelhorn T, Stadlbauer A, Ganslandt O, Nimsky C, Doerfler A, Stefan H (2007) 1H-MR spectroscopy indicates severity markers in temporal lobe epilepsy: correlations between metabolic alterations, seizures, and epileptic discharges in EEG. *Epilepsia*, 48: 263-9

Hilz MJ, Devinsky O, Szczepanska H, Borod JC, Marthol H, Tutaj M (2007) Right ventromedial prefrontal lesions result in paradoxical cardiovascular activation with emotional stimuli (vol 129, pg 343, 2006). *Brain*, 130: 879-879

Seifert F, Maihöfner C (2007) Representation of cold allodynia in the human brain—a functional MRI study. *Neuroimage*, 35: 1168-80

Huttner HB, Janich P, Köhrmann M, Jászai J, Siebzehnrubl F, Blümcke I, Suttrop M, Gahr M, Kuhnt D, Nimsky C, Krex D, Schackert G, Löwenbrück K, Reichmann H, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD, Schwab S, Wilsch-Bräuninger M, Marzesco AM, Corbeil D (2008) The stem cell marker prominin-1/CD133 on membrane particles in human cerebrospinal fluid offers novel approaches for studying central nervous system disease. *Stem Cells*, 26: 698-705

Schellinger PD, Köhrmann M, (2008) MRS/DWI mismatch: a novel concept or something one could get easier and cheaper? *Stroke*, 39: 2423-4

Internationale Zusammenarbeit

New York University, USA

Prof. P. Chauvel, Service de Neurophysiologie Clinique, Aix-Marseille-Universität, Frankreich

Prof. Ch. Baumgartner, Neurologische Universitätsklinik Vienna, Österreich

Prof. J. Duncan, National Hospital Queen Square London, Großbritannien

Prof. Achten, Katholieke Universiteit Leuven, Belgien

Prof. Zong-Zou, Universität Chengdu, China

Prof. G. del Valle, University of Costa Rica, San José

Prof. G. Wiche, University of Vienna, Österreich

Prof. Denise Paulin, Pierre et Marie Curie University, Paris, Frankreich

Prof. Lee Schwamm, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. S. Anderman, Montreal Neurological Institute (MNI), Kanada

Prof. W. Theodore, National Institute of Health, Bethesda-Maryland, USA

Dr. G. Krämer, Schweizerische Epilepsieklinik, Zürich, Schweiz

Kongresse und überregionale Fortbildungen

15.–16.06.2007: 3rd Epilepsy Colloquium Erlangen

05.07.2007: STENO-Netzwerk Schlaganfall, Forchheim

06.10.2007: Eröffnung Stroke Unit mit wissenschaftlichem Symposium, Erlangen

17.04.2008: 1. STENO-Symposium, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Schwarzer Neurophysiologie Netzwerk

Magnes MEG 4D Neuroimaging Biomagnetismusanlage

Neurologische Klinik

Molekular-Neurologische Abteilung

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8536597
www.molekulare-neurologie.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler

Ansprechpartner

PD Dr. med. Jochen Klucken
Tel.: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8536597
jochen.klucken@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Neurodegenerative Erkrankungen
- Translationale Forschung
- Klinische Forschung und Entwicklung

Struktur der Einrichtung

Die im September 2008 neu gegründete Molekular-Neurologische Abteilung in der Neurologischen Klinik hat zum Ziel, einen Brückenschlag von der Patientenversorgung zur wissenschaftlichen Entwicklung im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen zu etablieren. Als Schwerpunkt der Abteilung werden neurodegenerative Erkrankungen wie der Morbus Parkinson, Morbus Huntington und die hereditäre spastische Spinalparalyse erforscht. Zusätzlich versucht die Abteilung, sich in laufende Projekte der benachbarten Kliniken und Institute (Neurologie, Psychiatrie, Neurochirurgie, Augenklinik, Neuropathologie, Neuroradiologie) zu integrieren.

Von klinischer Seite wurde eine Bewegungsambulanz etabliert, die das gesamte Spektrum der klinischen, elektrophysiologischen, bildgebenden und genetischen Diagnostik für dieses Erkrankungsspektrum zusammenfasst.

Forschung

Neurodegenerative Erkrankungen

Der neurowissenschaftliche Schwerpunkt der neu gegründeten Abteilung fokussiert sich auf die adulte Neurogenese sowie die neurodegenerativen Mechanismen beim Morbus Parkinson, Morbus Huntington und der hereditären spastischen Spinalparalyse.

Neuroregenerative Prozesse mit Schwerpunkt auf die adulte Neurogenese (Generierung neuer Nervenzellen im adulten Gehirn) bei Bewegungsstörungen werden in Zellkultur und transgenen Modellen für den Morbus Parkinson und Morbus Huntington untersucht.

Komplementär werden neurodegenerative Veränderungen bei Synucleinopathien studiert, um die molekulare Mechanismen der Entstehung des Morbus Parkinson und der Lewy Körper Demenz besser zu verstehen.

Translationale Forschung

Die Abteilung beschäftigt sich mit adulten neuronalen Stammzellen, die in zwei Regionen des adulten Gehirns, der Subventrikulärzone und dem Hippokampus, über die gesamte Lebensspanne des Menschen vorhanden sind. Die adulte Neurogenese ist im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen gravierend verändert. Zahlreiche Befunde weisen auf eine Mitbeteiligung der beeinträchtigten adulten Neurogenese bei nicht-motorischen Symptomen dieser Erkrankung hin. Depressive Symptome, kognitive Einschränkungen sowie Riechstörungen sind sehr wahrscheinlich Ausdruck der reduzierten Fähigkeit des Gehirns, neue Nervenzellen zu generieren. Durch zellbiologische und molekularbiologische Techniken wird zusätzliche versucht, pathologische Mechanismen wie die der Proteinaggregation von alpha-Synuclein bei typischen und atypischen Parkinson-Syndromen zu modifizieren, um eine ursächliche Therapie für diese Erkrankungen entwickeln zu können.

Klinische Forschung und Entwicklung

Die Bewegungsambulanz für die Erkrankungen Morbus Parkinson, Morbus Huntington und hereditäre spastische Spinalparalyse soll neben der diagnostischen Einordnung die Langzeitbetreuung dieser Patienten und deren Angehörigen optimieren, sowie wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten. In enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik werden diese Patienten stationär mitbetreut.

Mit Hilfe der etablierten bildgebenden strukturellen und funktionellen Diagnostik (hochauflösende Magnetresonanztomographie), sowie durch nuklearmedizinische Verfahren (SPECT und PET) wird die differentialdiagnostische Einordnung dieser Bewegungserkrankungen vorgenommen, ggf. durch eine gezielte molekulargenetische Diagnostik ergänzt, um so eine auf die individuellen Bedürfnisse angepasste Beratung und Therapie durchführen zu können.

Neben diesen klinischen und neurobiologischen Ansätzen wird in Zusammenarbeit mit der Neurologischen und der Neurochirurgischen Klinik die tiefe Hirnstimulation (DBS) als stereotaktisches Therapieverfahren bei Bewegungserkrankungen vorangetrieben. Mit Hilfe dieser invasiven Therapieform wird das Therapiespektrum am Universitätsklinikum Erlangen entscheidend verbessert.

Ausgewählte Publikationen

Kohl Z, Kandasamy M, Winner B, Aigner R, Gross C, Couillard-Despres S, Bogdahn U, Aigner L, Winkler J (2007) Physical activity fails to rescue hippocampal neurogenesis deficits in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Brain Res*, 1155: 24-33

St Martin JL, Klucken J, Outeiro TF, Nguyen P, Keller-McGandy C, Cantuti-Castelvetri I, Grammatopoulos TN, Standaert DG, Hyman BT, McLean PJ (2007) Dopaminergic neuron loss and up-regulation of chaperone protein mRNA induced by targeted over-expression of alpha-synuclein in mouse substantia nigra. *J Neurochem*, 100: 1449-57

Nuber S, Petrasch-Parwez E, Winner B, Winkler J, von Hörsten S, Schmidt T, Boy J, Kuhn M, Nguyen HP, Teismann P, Schulz JB, Neumann M, Pichler BJ, Reischl G, Holzmann C, Schmitt I, Bornemann A, Kuhn W, Zimmermann F, Servadio A, Riess O (2008) Neurodegeneration and motor dysfunction in a conditional model of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 28: 2471-84

Winner B, Couillard-Despres S, Geyer M, Aigner R, Bogdahn U, Aigner L, Kuhn HG, Winkler J (2008) Dopaminergic lesion enhances growth factor-induced striatal neuroblast migration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 67: 105-16

Winner B, Rockenstein E, Lie DC, Aigner R, Mante M, Bogdahn U, Couillard-Despres S, Masliah E, Winkler J (2008) Mutant alpha-synuclein exacerbates age-related decrease of neurogenesis. *Neurobiol Aging*, 29: 913-25

Marxreiter F, Nuber S, Kandasamy M, Klucken J, Aigner R, Burgmayer R, Couillard-Despres S, Riess O, Winkler J, Winner B (2009) Changes in adult olfactory bulb neurogenesis in mice expressing the A30P mutant form of alpha-synuclein. *Eur J Neurosci*, 29: 879-90

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. B.T. Hyman, Massachusetts General Hospital - MIND, Harvard University, Boston, USA

Dr. M. Ingelsson, Rudbeck Laboratory, Uppsala University, Schweden

Dr. T.F. Outeiro, Institute for Molecular Medicine - Cellular and Molecular Neuroscience Unit, University of Lisbon, Portugal

Prof. Dr. F. Gage, Laboratory of Genetics, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California, USA

Prof. Dr. E. Masliah, Department of Neurosciences, University of California San Diego, California, USA



Blick auf das Kopfklinikum im Hintergrund mit der Molekular-Neurologischen Abteilung
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

Neurochirurgische Klinik

Lehrstuhl für Neurochirurgie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534566
Fax: +49 9131 8534476
www.neurochirurgie.uk-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. med. Michael Buchfelder

Ansprechpartner

Dr. med. Ilker Yasin Eypoglu
Tel.: +49 9131 8544756
Fax: +49 9131 8534569
ilker.eypoglu@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Neuroendokrinologie
- Neuroonkologie
- Funktionelle Neuronavigation und intraoperative Bildgebung

Struktur der Einrichtung

Die Neurochirurgische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg zählt zu den größten neurochirurgischen Kliniken in Deutschland. Es stehen insgesamt 78 Betten, inklusive der Intensivbetten, zur Verfügung. Die Anzahl der ambulanten Patienten pro Jahr beträgt über 4000. In einem Jahr werden um die 2600 Patienten stationär behandelt und über 2200 Operationen durchgeführt. Das Spektrum der Operationen umfasst die gesamte Neurochirurgie mit Schwerpunkten in der mikrochirurgischen Behandlungen von Prozessen der Schädelbasis, insbesondere im Sellabereich, in eloquenten Hirnarealen (z.B.: Zentralregion, Hirnstamm), der vaskulären Neurochirurgie, der Wirbelsäulenchirurgie, der pädiatrischen Neurochirurgie sowie der Epilepsiechirurgie. Dabei kommen neben der routinemäßigen Anwendung der modernen mikrochirurgischen Methoden endoskopische Verfahren, intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring sowie die Neuronavigation und die intraoperative Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Zusätzlich steht für wissenschaftliche Fragestellungen ein molekularbiologisches Labor mit einer integrierten Abteilung für Zellkultur und einem breiten Spektrum an zell- und molekularbiologischen Methoden zur Verfügung.

Forschung

Neuroendokrinologie

Die Neurochirurgische Klinik ist national und international für die Bandlung von Hypophysentumoren bekannt. Klinisch wird der Einfluss operativer, radiotherapeutischer und medikamentöser Therapieverfahren auf die Hypophysenfunktion und Übersekretionszustände, durch die Evaluation von Funktionstesten und Verlaufsuntersuchungen, z.B. im Rahmen der „Acrostudy“ (Anwendungsbeobachtung und Referenzzentrum für die MR-Verlaufsstudie der medikamentösen Therapie mit Somavert) untersucht. Auch der Effekt von Somatostatin Analogen auf die Größe von Wachstumshormon (GH)-sezernierende Hypophysenadenome wird in klinischen Studien geprüft. Diese Untersuchungen werden durch Pfizer und Novartis 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.

Der Bereich Neuroendokrinologie wurde durch das Einrichten einer Stiftungsprofessur für klinische und experimentelle Neuroendokrinologie im Jahr 2007 verstärkt. In einer Kooperation mit dem Institut für Radiologie werden die Körperzusammensetzung, insbesondere der Körper-, Leber- und Muskelfettgehalt bei Patienten mit Hypophysenausfällen und bei Patienten mit einer vermehrten GH- bzw. Cortisolsekretion untersucht. Diese Befunde werden mit Stoffwechselcharakteristika und neuen stoffwechselaktiven Botenstoffen korreliert. Ziel ist es, neue Erkenntnisse über die neuroendokrine Kontrolle von Energie- und Stoffwechselprozessen zu gewinnen. Ein weiteres translationales Projekt beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung von Mutationen des Calcium-Sensing-Rezeptors (CaSR), die bei Patienten mit spezifischen Erkrankungen des Calciumstoffwechsels gefunden werden. Der CaSR wird auch in der Hypophyse- und in Kerngebieten des Hypothalamus exprimiert. In dem

Projekt werden die Patienten auf klinische Hinweise einer neuroendokrinen Dysfunktion untersucht und die klinischen Parameter mit den funktionellen in-vitro Daten in Beziehung gesetzt. In in-vitro Experimenten wird des Weiteren untersucht, ob bestimmte Pharmaka den molekularen Defekt der Mutationen beheben können, woraus sich eine maßgeschneiderte Therapieoption für die Patienten ergeben könnte (individualisierte Medizin). (GH)-sezernierende Hypophysenadenomzellen werden hinsichtlich ihres Rezeptorstatus und ihrer Signalverarbeitung in-vitro charakterisiert. Im Zentrum stehen hier die Somatostatin-Rezeptoren, der cAMP- und der Calcium/Phosphatidylinositol-Signalweg. Die *in vitro* Daten werden mit dem klinischen Verhalten der Tumore und dem therapeutischen Ansprechen auf z. B. Somatostatinanaloge verglichen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, neue prognostische Marker für Patienten mit einer Akromegalie zu entwickeln bzw. neue therapeutische Ansatzpunkte zu definieren.

Neuroonkologie

2 % aller Krebserkrankungen sind primäre Tumoren des Gehirns, wobei Gliome zu den häufigsten hirneigenen Tumoren zählen. Darunter gilt das Glioblastoma multiforme (WHO^o IV) mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 12 Monaten zu den bösartigsten Tumoren überhaupt. Gegen die hohe proliferative Aktivität und die diffuse Gehirninvasion sind derzeit keine Erfolg versprechenden Therapien verfügbar. Die Untersuchung und Charakterisierung molekularer Mechanismen der Tumorphysion stellen somit entscheidende Bausteine für neue Therapiestrategien dar. Die Neuroonkologische Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Biologie und Therapie von hirneigenen Tumoren. Dabei liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt in der Untersuchung molekularer Grundlagen der Proliferation und Migration von malignen Gliomen sowie deren Interaktion mit immunkompetenten Zellen des ZNS. Die Neuroonkologische Arbeitsgruppe konnte bisher nachweisen, dass maligne Gliome große Mengen des Neurotransmitters Glutamat sezernieren. Dies führt zum Verlust von Nervenzellen im umliegenden Hirngewebe und reduziert die Überlebenszeit und die Lebensqualität des Patienten deutlich. Darüber hinaus ist die Ursache des Hirnödems bei hirneigenen Tumoren auf die Dysbalance an übermäßigem Glutamat zurückzuführen. Ein weiterer Schwerpunkt bildet die Untersuchung der Interaktion

zwischen verschiedenen glialen Zellpopulationen hinsichtlich der Gliomprogression. Ein Kandidatenmolekül der Tumor-assoziierten Zellinteraktion ist das Protein MIF, welches von Gliomzellen produziert und in das umgebende Parenchym sezerniert wird. Aktuell wird analysiert, inwieweit immunkompetente Zellen wie die Mikroglia, die von MIF manipuliert werden, bei der Invasion und Proliferation von malignen Gliomen eine Rolle spielen. Die bisherigen Ergebnisse legen nahe, dass die Mikroglia-Zellen eine sehr wichtige Rolle bei der Gliomprogression spielen. Sie sind darüber hinaus wahrscheinlich auch an der Ödembildung mitbeteiligt. Auf das Überleben des Patienten haben diese Untersuchungen zunächst keinen unmittelbaren Einfluss; jedoch schaffen die Ergebnisse besseren Einblick in die Biologie dieses Tumors. Das neue molekulare Verständnis eröffnet prinzipiell in den nächsten Jahren eine neue und eventuell effektivere therapeutische Option. Die Projekte wurden von der Wilhelm Sander-Stiftung sowie vom Institut Danone Ernährung für Gesundheit e.V. gefördert.

Funktionelle Neuronavigation und intraoperative Bildgebung

Die Arbeitsgruppe funktionelle Neuronavigation und intraoperative Bildgebung ist in drei Teilbereiche aufgeteilt, die zum Teil eigenständige Projekte bearbeiten, aber als gemeinsame Schnittstelle die BrainSuite, bestehend aus intraoperativem 1,5 T Kernspintomographen und integrierter Navigation nutzt:

Teilbereich I (Intraoperative Kernspintomographie): Ein wesentlicher Schwerpunkt liegt in der Datenakquisition und Erfassung sämtlicher Parameter bei der intraoperativen Bildgebung von intrakraniellen raumfordernden Prozessen und Epilepsie-assoziierten Eingriffen. Diese Daten werden gegenwärtig ausgewertet. Darüber hinaus wurden Arbeiten zur Visualisierung eloquenter Hirnstrukturen mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung, funktioneller Kernspintomographie und Magnetoenzephalographie und deren Integration in die Neuronavigation vorgebracht. Studien zur Visualisierung von Traktographie-Daten im Bereich von Hirnstammläsionen und deren Verwendung bei operativen Eingriffen in der Pons wurden fertig gestellt. Zwei wesentliche Studien beschäftigen sich mit Konnektivitätsanalysen zwischen eloquenten Hirnarealen mit DTI-Bildgebung und dem Ausmaß den Suszeptibilitätsartefakten bei der linearen Registrierung von DTI-Daten.

Teilbereich II (funktionelle Bildgebung): Hier wurden vergleichende Studien zur kortikalen Plastizität nach Resektion von Gliomen durchgeführt. Weiterhin beschäftigen wir uns mit der Konnektivität von Faserverbindungen zwischen rezeptiven und expressiven Spracharealen, die von anderen Arbeitsgruppen auch bereits mit elektrischer Stimulation nachgewiesen worden sind. **Teilbereich III (metabolische Bildgebung):** Hauptarbeiten waren Untersuchungen zur metabolischen Bildgebung zur Charakterisierung der Randzone von hirneigenen Tumoren mit Kernspin-Spektroskopie und FET-PET (in Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizinischen Klinik), Untersuchungen zur Tumorerkrankung in Faserbündel und Auswirkungen auf die Visualisierung und Ausmaß neurologischer Defizite und der Nachweis von Metabolitenveränderungen bei Temporallappenprozessen mit 1H-MR-Spektroskopie. Im kommenden Forschungszeitraum wird beabsichtigt, die Schwerpunkte auf folgende Projekte zu legen: Vergleich von Fluoreszenzgeführter Tumorresektion mit 5-ALA und intraoperativer Kernspintomographie, kortikale Plastizität nach zerebralen neurochirurgischen Eingriffen: Untersuchungen mit Magnetoenzephalographie (MEG) und funktioneller Kernspintomographie (fMRI), intraoperative Kernspintomographie bei Gliomen.

Lehre

Neben der neurochirurgischen Hauptvorlesung mit Falldemonstrationen und Live-Übertragungen von Operationen, werden neurochirurgische Krankheitsbilder auch in kleineren Gruppen besprochen. Im Rahmen des Blockpraktikums werden Untersuchungen gemeinsam direkt am Patientenbett durchgeführt. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in der Ambulanz, auf den Stationen und im Operationsaal.



Operation mit modernsten mikrochirurgischen Methoden
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

Ausgewählte Publikationen

Stadlbauer A, Nimsky C, Buslei R, Salomonowitz E, Hammen T, Buchfelder M, Moser E, Ernst-Stecken A, Ganslandt O (2007) Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: Histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *Neuroimage*, 34: 949-56

Tanrikulu L, Hastreiter P, Troeschler-Weber R, Buchfelder M, Naraghi R (2007) Intraoperative three-dimensional visualization in microvascular decompression. *J Neurosurg*, 107: 1137-43

Kreutzer J, Buslei R, Wallaschowski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, Buchfelder M (2008) Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol*, 158: 11-8

Rus R, Haag C, Bumke-Vogt C, Bähr V, Mayr B, Möhlig M, Schulze E, Frank-Raue K, Raue F, Schöfl C (2008) Novel inactivating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcimimetic NPS R-568 improves signal transduction of mutant receptors. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 4797-803

Savaskan NE, Heckel A, Hahnen E, Engelhorn T, Doerfler A, Ganslandt O, Nimsky C, Buchfelder M, Eyüpoglu IY (2008) Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema. *Nat Med*, 14: 629-32

Stadlbauer A, Buchfelder M, Nimsky C, Saeger W, Salomonowitz E, Pinker K, Richter G, Akutsu H, Ganslandt O (2008) Proton magnetic resonance spectroscopy in pituitary macroadenomas: preliminary results. *J Neurosurg*, 109: 306-12

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. David L. Kleinberg, Department of Endocrinology, New York University Langone Medical Center, USA

Prof. Dr. Ting Lei, Department of Neurosurgery, Huazhong University of Science and Technology, Tongji Medical College, Wuhan, China

Forschungsrelevante Großgeräte

Zeiss Opmi Pentero

BrainLab Neuronavigationssystem VectorVision Sky

BrainLab Neuronavigationssystem VectorVision Square

Siemens Intraoperative Kernspintomographie Sonata

Siemens Patientenmonitoring Intensivstation

BrainLab Stereotaktischer Linearbeschleuniger Novalis (gemeinsame Nutzung mit der Strahlenklinik)

4D Neuroimaging Magnes II Biomagnetometer (gemeinsame Nutzung mit der Neurologischen Klinik)

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534166
Fax: +49 9131 8534862
www.psychiatrie.uk-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Heidi Joao
Tel.: +49 9131 8534143
Fax: +49 9131 8534000
heidi.joao@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Depressionsforschung
- Demenzforschung
- Suchtforschung
- Klinische Neurochemie
- Psychometrieforschung
- Psychiatrische Versorgungsforschung

Struktur der Einrichtung

Die Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik vereint alle psychosozialen Fächer organisatorisch und räumlich unter einem Dach: zur Klinik gehören die selbständigen Abteilungen Psychosomatik und Kinderpsychiatrie sowie der Bereich Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie. Die inhaltliche Vernetzung wird durch das gemeinsame Qualitätsmanagementsystem mit Zertifizierung nach der DIN EN ISO 9001:2000 unterstützt.

Für eine Behandlung an unserer Klinik steht ein qualifiziertes, interdisziplinär besetztes Team zur Verfügung, das sich mit Engagement und Kompetenz für die baldige Genesung der Patientinnen und Patienten einsetzt. Die Zusammenarbeit von Ärzten, Pflegepersonal, Psychologen, Sozialpädagogen, Ergotherapeuten und Krankengymnasten ermöglicht eine sichere und umfassende Diagnostik und eine gezielte Behandlung. Die Patientenbehandlung erfolgt stationär, teilstationär sowie ambulant. Die verschiedenen Stimulationsverfahren stellen ein besonderes klinisches Angebot für Patienten mit Depressionen dar.

Forschung

Die Forschungsaktivitäten der Klinik sind vielfältig und breit gefächert. Besonders sichtbare Forschungsprojekte wurden im Bereich der Krankheitsbilder Depression, Sucht und Demenz entwickelt. So ist die Klinik Teil des Kompetenznetzes Demenzen e.V. und nimmt hier als Diagnostikzentrale mit dem Focus auf Früh- und Differentialdiagnostik eine führende Stellung ein. Weitere europaweite und bundesweite Projekte zu neurodegenerativen Erkrankungen zeigen die besondere Expertise unserer Forscher in diesem Bereich. Zur Suchtforschung sind insbesondere unsere Arbeiten zur Nikotin- und Alkoholabhängigkeit hervorzuheben. So beleuchtet FARS (Franconian Alcoholism Research Studies) verschiedene neurobiologische Fragestellungen an einem großen Patientenkollektiv. Die Ergebnisse finden zeitnah Eingang in die Behandlung, ebenso wie bei der Nikotinforschung, deren Arbeit sich auch in den angebotenen Raucherentwöhnungskursen wiederfindet. Zur Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Kernklinik gehört das Labor für Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik, dem nationalen Referenzzentrum für die neurochemische Demenzdiagnostik im Rahmen des Kompetenznetzes Demenzen. Zusätzlich gehören die Labore für Molekulare Neurobiologie und ein Sensoriklabor zur Klinik.

Depressionsforschung

Im Schwerpunkt Depressionsforschung wurden die Stimulationsverfahren Elektrokonvulsion, repetitive transkranielle Magnetstimulation und Vagus-Nerv-Stimulation auf ihre klinische Wirksamkeit evaluiert. Hierbei fanden sich signifikante Verbesserungen in der klinischen Behandlung therapieresistenter Depressionen gegenüber herkömmlichen Behandlungsverfahren. Außerdem wurden die kognitiven Konzepte Grübeln („Rumination“) und Sich-Sorgen-machen („Worry“) bei Depressionen, Angststörungen und der hohen Rate der komorbid auftretenden Depression und Angststörungen zur Klärung der Modellvorstellungen differenziert analysiert, um daraufhin psychotherapeutische Interventionen verbessern zu können. Die zellbiologischen Grundlagen depressiver Störungen, insbesondere intrazelluläre Lipid-assoziierte Signaltransduktionsmechanismen, wurden untersucht. Die Forschungsförderung erfolgte aus Mitteln der DFG (Gesamtvolumen von 100.000 Euro).

Demenzforschung

Forschungsschwerpunkt ist die Verbesserung der Früh- und Verlaufsdiagnostik dementieller Erkrankungen. Basierend auf Vorarbeiten wurde eine neue zweidimensionale Westernimmunoblot-Methode (2D-A β -WIB) etabliert, mit der sich im Blutplasma bis zu 30 verschiedene A β -Peptidvarianten nachweisen lassen. Auch humane mononukleäre Phagozyten sezernieren ein komplexes Muster verschiedener A β -Peptide, das sich aktivierungsabhängig verändert. Zum besseren Verständnis immunologischer Prozesse bei altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen erfolgt derzeit die Identifikation von Zell- und Signalmolekülprofilen, die sich als Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen eignen. Die Forschungsförderung erfolgte aus Mitteln des BMBF (Kom-



„MAKS aktiv!“ – motorisches, alltagspraktisches, kognitives und spirituelles Aktivierungstraining für Demenzkranke

petenznetz Demenzen, NGFN2-SMP Proteomics, HUPO) und der EU (cNEUROPRO, neuroTAS).

Suchtforschung

Im Forschungsschwerpunkt Sucht konnten wissenschaftlich bedeutende Befunde sowohl aus dem Bereich der neurobiologischen Grundlagen (Genetik, Epigenetik, fMRI, ereignis-korrelierte Potentiale), als auch aus der klinischen, der epidemiologischen und der Versorgungsforschung gewonnen werden. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses standen dabei Vorgänge der Chemoperzeption, des „liking“ und des Cravings von Suchtmitteln, die Vulnerabilität gegenüber Suchtmitteln und die Auswirkung von Substanzkonsum und -entzug auf epigenetische, neurotrophe und neuroprotektive Regelkreise. Ebenso wurden aber auch klinische Fragen zur Entzugsbehandlung als auch neue Aspekte zur Klassifikation bearbeitet. Die

Vulnerabilität von Alkoholerkrankungen wurde unter neuropsychologischer, neurobiochemischer und komorbiditätsspezifischer Sichtweise für das Klassifikationsmodell nach Lesch erforscht. Im Bereich der Sucht wurden umfangreiche Drittmittel (DFG, ERAB, ELAN) eingesetzt. Wissenschaftler dieses Forschungsbereiches wurden mit zwei ERAB Travel Awards und einem ECNP Fellowship Award ausgezeichnet.

Klinische Neurochemie

Die klinische Neurochemie erforscht neue Liquor- und Blut-/Plasma-Biomarker zur Verbesserung der Früh- und Differenzialdiagnostik von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems mit dem besonderen Betätigungsfeld im Bereich der Neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Erkrankung. Ziel ist die Integration der Forschungsergebnisse in die Routinediagnostik. Weiterhin wird an der Verbesserung analytischer Verfahren von bereits verfügbaren Biomarkern der Neurodegeneration (Amyloid-beta-Peptide, Tau-Proteine) gearbeitet, z.B. durch Optimierung der standardized operating procedures (SOPs) bei der Proben Gewinnung und –lagerung. Ein weiteres Ziel ist die Integration der Biomarker und optimierten SOPs in neuartige Analysemethoden wie das Multiplexingverfahren. Wir initiierten und unterhalten eine der weltweit größten prospekti-

onforschungsstiftung BFS gefördert wird. Außerdem wurde ein neuartiger Leistungstest, der E-ADL-Test, entwickelt, validiert und international veröffentlicht, der es erstmals gestattet, bei Demenzpatienten die alltagspraktischen Fähigkeiten zu messen.

Psychiatrische Versorgungsforschung

Psychiatrische Versorgungsforschung gewinnt zunehmend an Bedeutung, da die Erforschung der Wirksamkeit und Effizienz patientennaher Diagnose-, Therapie- und Hilfeangebote immer wichtiger werden. Das Projekt IDA, Initiative Demenzversorgung in der Allgemeinmedizin, ist derzeit mit einem Gesamtbudget von 3,2 Millionen € international eine der größten Interventionsstudien zur ambulanten Versorgung von Demenzpatienten. Die kontrollierte, randomisierte Verlaufstudie „MAKS aktiv!“ - motorisches, alltagspraktisches, kognitives und spirituelles Aktivierungstraining - wird im Rahmen der „Leuchtturm Demenz“-Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit mit etwa 550.000 Euro gefördert. Wir identifizierten einen zentralen Mechanismus, der verantwortlich für eine altersabhängige Zunahme der Geruchshedonik ist und somit wirksam als Schutz gegen Mangelernährung in höherem Alter eingesetzt werden kann. Die Langzeitkatamnesen über einen Zeitraum von 60 Jahren von Patienten mit chronischen posttraumatischen Belas-

scher Soziologie als Lehrexport für die Vorklinik geleistet und 480 Studenten pro Semester unterrichtet. Herr Prof. Dr. med. E. Gräßel, der Leiter des gleichnamigen Bereichs, erhielt auf der Grundlage der studentischen Evaluation im Wintersemester 2006/07 einen Lehrpreis für gute Lehre. Im Jahr 2008 nahm die durchschnittliche schriftliche Prüfungsleistung in diesen Fächern im „Physikum“ im nationalen Vergleich den Rangplatz 1 ein.

Ausgewählte Publikationen

Frieling H, Gozner A, Römer KD, Lenz B, Bönsch D, Wilhelm J, Hillemecher T, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S (2007) Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*, 12: 229-30

Henkel AW, Dittrich PS, Groemer TW, Lemke EA, Klingauf J, Klafki HW, Lewczuk P, Esselmann H, Schwille P, Kornhuber J, Wiltfang J (2007) Immune complexes of auto-antibodies against A beta 1-42 peptides patrol cerebrospinal fluid of non-Alzheimer's patients. *Mol Psychiatry*, 12: 601-10

Frieling H, Bleich S, Otten J, Römer KD, Kornhuber J, de Zwaan M, Jacoby GE, Wilhelm J, Hillemecher T (2008) Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity. *Neuropsychopharmacology*, 33: 2605-9

Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Terfloth L, Bleich S, Wiltfang J, Gulbins E (2008) Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model. *J Med Chem*, 51: 219-37

Lewczuk P, Kamrowski-Kruck H, Peters O, Heuser I, Jessen F, Popp J, Bürger K, Hampel H, Frölich L, Wolf S, Prinz B, Jahn H, Luckhaus C, Pernecky R, Hüll M, Schröder J, Kessler H, Pantel J, Gertz HJ, Klafki HW, Kölsch H, Reulbach U, Esselmann H, Maler JM, Bibl M, Kornhuber J, Wiltfang J (2008) Soluble amyloid precursor proteins in the cerebrospinal fluid as novel potential biomarkers of Alzheimer's disease: a multicenter study. *Mol Psychiatry*, 2008 Jul 29. DOI 10.1038

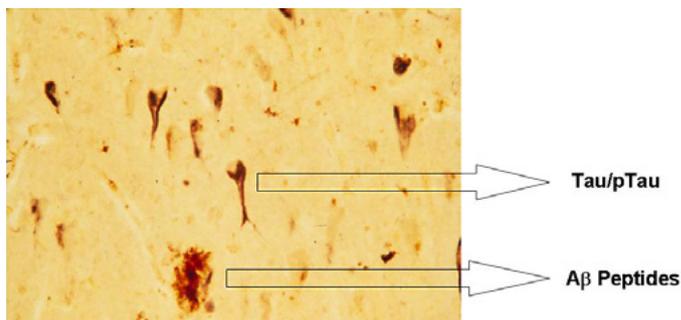
Graessel E, Viegas R, Stemmer R, Küchly B, Kornhuber J, Donath C (2009) The Erlangen Test of Activities of Daily Living: first results on reliability and validity of a short performance test to measure fundamental activities of daily living in dementia patients. *Int Psychogeriatr*, 21: 103-12

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. med. J. Leszek and Dr. M. Zboch, Alzheimer's Disease Diagnostic and Therapy Center, University of Wrocław, Scinawa, Polen

Prof. Dr. Dr. Klaus R. Liedl, Center for Molecular Biosciences, Leopold-Franzens-University Innsbruck, Österreich

Dr. med. Trine Brogaard, Forschungsbereich Allgemeinmedizin, Universität Aarhus, Dänemark



Senile Plaques, die überwiegend aus β -Amyloid-Peptiden bestehen, und Neurofibrillenbündel aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein: Die beiden neuropathologischen Hauptmerkmale der Alzheimerkrankheit

ven Multicenter-Biobanken humaner Körperflüssigkeiten von Patienten mit beginnenden Demenzen. Die Forschungsförderung erfolgte aus Mitteln des BMBF und der EU.

Psychometrieforschung

Therapieerfolge insbesondere bei den typischen altersassoziierten Erkrankungen sind davon abhängig, wie effizient die Methoden sind, welche die einzelnen Glieder der Handlungskette „Awareness – Prävention – Frühdiagnostik – Therapie und Rehabilitation wissenschaftlich bearbeiten. Durch Einbeziehung psychologischer Methoden und der Verwendung von Kunstobjekten als Beitrag zu Awareness-Konzepten und Screening-Methoden zum Transport von Informationen scheint eine wesentliche Stärkung der beschriebenen Handlungskette erreichbar zu sein. Hier setzt das „informARTik-Projekt“ an, das von der Bayerischen

tungsstörungen ergaben eine auffällige Häufung von weiblichen Spätschizophrenien.

Lehre

Die Klinik bietet im klinischen Abschnitt ein breites Spektrum von Lehrangeboten an, von Vorlesungen über Seminare, Wahlfächer, Praktika, PJ-Weiterbildung und blended E-Learning. In der Lehrevaluation gehört die Psychiatrie regelmäßig zu den besten klinischen Fächern. Die Prüfungsplanung und -auswertung erfolgt nach wissenschaftlichen Prinzipien auf hohem professionellem Niveau. Die Lehre wird dabei stets von der Arbeitsgruppe Lehre von Prof. Dr. med. M. Weih, MME, von flankierender Lehrforschung begleitet und nach QM-Gesichtspunkten organisiert. Außerdem wird die Lehre in Medizinischer Psychologie und Medizinischer

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit

Adresse

Schwabachanlage 6 und 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539122
Fax: +49 9131 8539126
www.kinderpsychiatrie.uk-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. med. Gunther H. Moll

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Gunther H. Moll
Tel.: +49 9131 8539122
Fax: +49 9131 8539126
gunther.moll@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Neurophysiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Struktur der Einrichtung

Die Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit an der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik ist eine eigenständige Abteilung des Universitätsklinikums. Sie ist in die Bereiche Forschung, Institutsambulanz/Poliklinik, Tagesklinik und Station unterteilt. Darüber hinaus wird am Klinikum Fürth im Rahmen einer Kooperation eine weitere kinderpsychiatrische Tagesklinik betrieben und vom Abteilungsleiter fachlich geleitet.

Der Forschungsbereich gliedert sich in die zwei Arbeitsgruppen Neurophysiologie und Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, die den pathophysiologischen Hintergrund sowie die neurobiologischen Grundlagen psychiatrischer Störungsbilder von Kindern und Jugendlichen erforschen.

Klinische Schwerpunkte sind: Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung, Emotionale Störungen des Kindesalters, depressive Störungen, Anpassungs- und Traumastörungen, Essstörungen, Psychische Störungen des Kindesalters mit komorbider Adipositas, Zwangsstörungen, Ticstörungen, Autismusspektrumsstörungen.

Forschung

Neurophysiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Projektleiter: H. Heinrich

Die Arbeitsgruppe Neurophysiologie führt neurophysiologische Untersuchungen zur Interaktion von Gehirnfunktion, Erleben und Verhalten durch. Diese sollen dazu beitragen, Entwicklungsprozesse und neurobiologische Grundlagen emotionaler und Verhaltensstörungen besser zu verstehen und mehr über die zentralnervösen Wirkmechanismen therapeutischer Interventionen zu erfahren. Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind Neurofeedback, Hemmprozesse bei Kindern mit ADHS und die Interaktion von Kognition und Emotion.

Neurofeedback: Trainingseffekte auf Verhaltens- und neurophysiologischer Ebene. Im Rahmen einer groß angelegten, randomisierten, kontrollierten Studie, die gemeinsam mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie am Universitätsklinikum Göttingen und der Heckscher-Klinik München durchgeführt wurde, konnte die klinische Wirksamkeit eines Neurofeedback-Trainings bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) nachgewiesen werden. Das Neurofeedback-Training führte im Vergleich zu einem herkömmlichen Computer-Aufmerksamkeitstraining auf klinischer Ebene zu größeren Verringerungen der ADHS-Symptomatik (mittlere Effektstärke). In einer weiteren Studie werden bei gesunden Erwachsenen die Effekte verschiedener Neurofeedbackprotokolle auf Aufmerksamkeitsprozesse, motorisches System und Befinden untersucht.

Hemmprozesse bei Kindern mit ADHS: ereignisbezogene Potentiale und transkranielle Magnetstimulation. Es wurde ein methodischer Ansatz entwickelt, mit dem durch den simultanen Einsatz von transkranieller Magnetstimulation (TMS) und ereignisbezogener Potentiale Hemmprozesse („Bremsfunktionen“) differenziert dargestellt werden. Dieser Untersuchungsansatz zielt darauf ab, mehr über die neurophysiologischen Grundlagen von ADHS und den Wirkmechanismen des bei diesem Störungsbild eingesetzten Medikaments (Methylphenidat) zu erfahren.

Interaktion von Kognition und Emotion bei Kindern und Jugendlichen mit emotionalen, affektiven, Angst- und Essstörungen. In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung wurde ein psychophysiologischer Arbeitsplatz

etabliert, der es ermöglicht, mehrere Untersuchungsebenen gleichzeitig zu erfassen: die zentralnervöse Ebene (EEG, ereignisbezogene Potentiale), die autonome Ebene (autonomes Nervensystem: Herzratenvariabilität, Hautleitwiderstand) und die Verhaltensebene (Blickverhalten, Sprache). Eine Studie vergleicht bei Jugendlichen mit Anorexia nervosa und einer gesunden Kontrollgruppe die Reaktionen auf emotionsauslösende Bilder und Videos sowie die Aufmerksamkeitslenkung beim Betrachten von Körperschemabildern.

Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Projektleiter: R. Dawirs

Einen Schwerpunkt der Arbeitsgruppe „Neurobiologie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie“ 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 monoaminergere 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 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 konnte bei Gerbils gezeigt werden, dass eine subchronische orale Verabreichung von Methylphenidat während der Adoleszenz (postnatale Tage 30-60) eine durch Methamphetamin induzierte suppressive Entwicklung der Dopaminprojektionen in den Präfrontalkortex und die Amygdala verhindert. In einer zweiten Studie konnte bei Gerbils gezeigt werden, dass angereicherte Aufzuchtbedingungen während der Methylphenidatgabe in der Adoleszenz keinen Einfluss auf die Entwicklung von dopaminergen und GABAergen Fasern im Präfrontalkortex und in der Amygdala hatten. In einer dritten Studie konnte bei Gerbils gezeigt werden, dass eine frühe Gabe von Methamphetamin (postnataler Tag 14) und spezifische Aufzuchtbedingungen

gen ab dem Tag 30 die Entwicklung peripherer Stressparameter und neuronaler Wachstumsfaktoren beeinflussen.

Lehre

Die Lehre gliedert sich in Vorlesungen, Seminare, Fallvorstellungen sowie Blockseminare, die sowohl die klinischen Störungsbilder der Kinder- und Jugendpsychiatrie und deren Therapie als auch die in diesem Bereich angewendeten Forschungsmethoden umfassen. Ganzjährig werden PJ-Studierende, Famulanten sowie Praktikanten der Studiengänge Psychologie, Pädagogik und Sozialpädagogik ausgebildet und betreut. Darüber hinaus besteht jederzeit die Möglichkeit zur Hospitation in allen Teilbereichen der Abteilung.



Neurofeedback

Ein Junge steuert ein Computerspiel (Torwart beim Elfmeter) über die gezielte Veränderung seiner hirnelektrischen Aktivität. Das Training soll Kindern mit ADHS helfen, sich besser zu konzentrieren bzw. ihr Verhalten besser zu steuern.



Psychophysiologischer Arbeitsplatz

Eine Probandin betrachtet ein emotionsauslösendes Bild auf dem Monitor. Währenddessen werden ihre hirnelektrische Aktivität, Herzrate, Hautleitwert (Schwitzreaktion), Sprache und Augenbewegungen aufgezeichnet.

Ausgewählte Publikationen

Grund T, Teuchert-Noodt G, Busche A, Neddens J, Brummelte S, Moll GH, Dawirs RR (2007) Administration of oral methylphenidate during adolescence prevents suppressive development of dopamine projections into prefrontal cortex and amygdala after an early pharmacological challenge in gerbils. *Brain Res*, 1176C: 124-132

Heinrich H, Gevensleben H, Strehl U (2007) Annotation: neurofeedback - train your brain to train behaviour. *J Child Psychol Psychiatry*, 48: 3-16

Lehmann K, Rodriguez EG, Kratz O, Moll GH, Dawirs RR, Teuchert-Noodt G (2007) Early preweaning methamphetamine and postweaning rearing conditions interfere with the development of peripheral stress parameters and neural growth factors in gerbils. *Int J Neurosci*, 117: 1621-38

Brummelte S, Grund T, Moll GH, Teuchert-Noodt G, Dawirs RR (2008) Environmental enrichment has no effect on the development of dopaminergic and GABAergic fibers during methylphenidate treatment of early traumatized gerbils. *J Negat Results Biomed*, 7: 2

Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Vogel C, Schlamp D, Kratz O, Studer P, Rothenberger A, Moll GH, Heinrich H (2009) Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry*, 50: 780-9

Kratz O, Diruf MS, Studer P, Gierow W, Buchmann J, Moll GH, Heinrich H (2009) Effects of methylphenidate on motor system excitability in a response inhibition task. *Behav Brain Funct*, 5: 12

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. D. Brandeis, Dr. R. Drechsler, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universität Zürich, Schweiz

Prof. J. Yordanova, Prof. V. Kolev, Institut für Physiologie, Bulgarische Akademie der Wissenschaften, Sofia, Bulgarien
EU Projekt COST Action B27, Brüssel, Belgien

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534596
Fax: +49 9131 8534153
www.psychosomatik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Martina de Zwaan

Ansprechpartner

Heike Dahlem
Tel.: +49 9131 8534596
Fax: +49 9131 8534153
psychosomatik@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Essstörungen
- Adipositas
- Psychoonkologie
- Verhaltensexzesse/Verhaltenssüchte
- Somatoforme Störungen

Struktur der Einrichtung

An der Abteilung arbeiten insgesamt 24 wissenschaftliche Mitarbeiter, davon sind insgesamt 3 über Drittmittel finanziert. Die Abteilung hält folgende klinische Einrichtungen vor: eine Station, eine Tagesklinik, eine ambulante Sprechstunde und einen Psychosomatischen Liaisondienst mit Schwerpunkt Psychoonkologie und Schmerztherapie. Klinische Schwerpunkte sind: Essstörungen, Adipositas, Verhaltensexzesse mit dem Schwerpunkt pathologisches Kaufverhalten, somatoforme Störungen, die Psychoonkologie, sowie übergeordnet die stationäre, teilstationäre und ambulante multimodale und multidisziplinäre Psychotherapie von Patienten mit unterschiedlichen Störungsbildern.

Die Abteilung konnte am 1.4.2008 eine zusätzliche W2-Professur mit dem Schwerpunkt Psychotherapieforschung besetzen, durch die die Forschungsschwerpunkte der Abteilung um die Bereiche somatoforme Störungen und Biofeedback erweitert werden konnten.

Forschung

Essstörungen

Projektleiterin: M. de Zwaan
Die Projektleiterin ist Koordinatorin des vom BMBF finanzierten „Forschungsverbundes zur

Psychotherapie von Essstörungen (EDNET)“. Die erste 3-jährige Förderperiode endet 2009, der Forschungsverbund konnte sich jedoch auch bereits für die 2. Förderperiode (2010 bis 2012) erfolgreich durchsetzen. Die 4 großen randomisierten multizentrischen Psychotherapiestudien der ersten Förderperiode werden bis Ende 2010 abgeschlossen sein. In der 2. Förderperiode wird ein neues randomisiertes multizentrisches Projekt zur Behandlung der Binge-Eating-Störung gefördert, wobei die Studienzentrale in Erlangen liegen wird. Es soll die Effizienz einer Internet-basierten, Therapeuten-unterstützten Intervention mit einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Einzeltherapie verglichen werden.

Neben der Teilnahme an EDNET haben wir weitere Studien im Bereich der Essstörungen durchgeführt und veröffentlicht, zum Teil in Kooperation mit der Psychiatrischen Klinik und der Medizinischen Klinik 1. Dies beinhaltet den Bedarf an Unterstützung von Angehörigen von Patienten mit Essstörungen, das Nachessen, die epigenetische Regulation und strukturelle Bildgebung bei anorektischen Patientinnen mit Fokus auf DTI Traktographie.

Adipositas

Projektleiterin: M. de Zwaan
Die Projektleiterin ist Koordinatorin des Verbundes zu „Weight loss maintenance“ (Stabilisierung einer Gewichtsreduktion) innerhalb des seit August 2008 vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Adipositas. Zudem ist sie stellvertretende Sprecherin des Netzwerkes. Die Psychosomatik in Erlangen plant die Initiierung eines Deutschen Gewichtskontrollregisters zur Identifizierung und Untersuchung von Merkmalen, die den langfristigen Erhalt einer Gewichtsreduktion unterstützen. Das Deutsche Gewichtskontrollregister soll Grundlage für die Entwicklung von effizienteren Therapieprogrammen zur Gewichtsstabilisierung werden. Personen aus der Allgemeinbevölkerung sowie Patienten nach Durchführung von Gewichtsreduktionsprogrammen, die eine Gewichtsreduktion von mindestens 10 % über zumindest 1 Jahr halten konnten, werden in das Register aufgenommen und in jährlichen Abständen nachuntersucht. Die Eingabe der Daten in das Register erfolgt durch die Teilnehmenden selbst über „remote data entry (RDE)“ im Internet. Prof. Prokosch, Inhaber des Lehrstuhls für Medizinische Informatik an der Universität Erlangen-Nürnberg, wird die Entwicklung und

Implementierung der Web-basierten Daten-Selbsteingabe übernehmen.

Eine Langzeituntersuchung von 150 konsekutiven Patienten mit Adipositas Grad 3 vor und nach adipositaschirurgischer Massnahme kann 2009 mit einer 2-Jahreskatamnese abgeschlossen werden. Ziel ist die Untersuchung des Verlaufs psychosozialer Parameter (Psychopathologie, Essverhalten, Lebensqualität) und das Auffinden von psychosozialen Prädiktoren für das Ausmaß der Gewichtsreduktion postoperativ.

Psychoonkologie

Projektleiterin: H. Sinzinger

Dieser Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit den Problemen und dem Bedarf an Unterstützung von Angehörigen von Patienten mit einer Krebserkrankung und mit der Evaluation von Screening-Instrumenten für Patienten, die die Notwendigkeit einer psychoonkologischen Unterstützung feststellen sollen.

Verhaltensexzesse/Verhaltenssüchte

Projektleiterin: A. Müller

Unter Verhaltensexzessen werden maßlos, sinnlos, impulsiv oder eskalierend ausgeführte „normale“ Verhaltensweisen verstanden, die bei den Betroffenen und ihren Angehörigen zu erheblichem Leidensdruck führen. Typische Beispiele sind pathologisches Kaufen, pathologisches Glücksspiel oder die exzessive Internetnutzung. Das entgleiste Verhalten führt zu psychischen, sozialen, beruflichen und finanziellen Problemen und nicht selten auch zu Strafdelikten. 2008 wurde eine monozentrische, kontrollierte, randomisierte Psychotherapiestudie mit einem Warte-Kontrollgruppendesign abgeschlossen, in die 60 kaufsüchtige Patientinnen (n=51) und Patienten (n=9) im Alter von 20 bis 61 Jahren eingeschlossen wurden. Die störungsspezifische manualisierte kognitiv-verhaltenstherapeutische Behandlung umfasste 12 ambulante, wöchentliche Gruppensitzungen. Therapieziele waren die Reduktion von Kaufattacken, die Modifikation auslösender und aufrechterhaltender Auslöser für pathologisches Kaufen sowie das Erlernen angemessenen Kaufverhaltens. Die Therapie führte zu einer signifikanten Verbesserung des Kaufverhaltens, welche auch zum Katamnesezeitpunkt sechs Monate nach Beendigung der Therapie noch stabil war. Eine Prädiktorenanalyse ergab, dass die Anzahl der besuchten Therapiesitzungen und eine geringere Tendenz zum zwanghaften Horten signifikant mit einer Normalisierung des Kaufverhaltens assoziiert waren.

Somatoforme Störungen

Projektleiterin: A. Martin

Unter somatoformen Störungen werden solche zusammengefasst, bei denen die Betroffenen unter organmedizinisch nicht hinreichend erklärbaren Körperbeschwerden leiden. Forschungsprojekte beziehen sich auf Fragestellungen im Bereich ihrer Epidemiologie, Diagnostik, Störungsmechanismen und v. a. ihrer Therapie. In Kooperation mit Kollegen der Universitäten Marburg und Leipzig läuft derzeit noch eine DFG-geförderte Längsschnittanalyse (Rief, Brähler & Martin) zu Prädiktoren des Verlaufs und der Inanspruchnahme bei somatoformen Störungen. Des Weiteren haben am Universitätsklinikum Erlangen seit April 2008 Projekte zu unspezifischen Brustschmerzen sowie der Körperdysmorphen Störung begonnen:

- 1) Unspezifischer Brustschmerz: In kardiologischen Settings ist bei bis zu 50 % der Brustschmerzpatienten keine kardiale Ursache erkennbar. Die Schmerzen persistieren häufig, und es resultieren emotionale Belastungen, wesentliche Einschränkungen im Alltag und eine vermehrte Inanspruchnahme und Belastung des Gesundheitssystems. Da die reine ärztliche Routinerückversicherung über normale kardiologische Untersuchungsbefunde in der Regel nicht ausreicht, um einer Chronifizierung der Beschwerden wirksam entgegen zu wirken, wird eine kurze und frühzeitig ansetzende kognitiv-behaviorale basierte Intervention entwickelt und bei Patienten mit nicht-kardialen Brustschmerz hinsichtlich des Schmerzerlebens sowie kognitiver und biologischer Erfolgsvariablen evaluiert. Des Weiteren werden störungsspezifische kognitive Mechanismen erforscht. Dazu wird ein experimentalpsychologischer Untersuchungsansatz geplant, welcher die bisherige überwiegend Fragebogen-basierte Befundlage erweitern soll.
- 2) Körperdysmorphie Störung (KDS): Diese Störung äußert sich in einer übermäßig starken Beschäftigung mit einem nicht oder nur leicht vorhandenen Defekt im körperlichen Aussehen. Patientinnen und Patienten befassen sich häufig mehrere Stunden täglich mit dem vermeintlichen Makel. Meist stehen dabei Haut, Haare oder Gesichtspartien wie Augen und Nase im Mittelpunkt (z.B. asymmetrische Gesichtszüge, schiefe Nase oder dünnes Haar), es kann aber auch jede andere Körperregion betroffen sein. Die starke Sorge und Beschäftigung mit der körperlichen Erscheinung führt zu beträchtlichen



Kompetenznetz Adipositas, gefördert vom BMBF

Einschränkungen in privaten und beruflichen Lebensbereichen. Es wurde ein Projekt zum Vergleich der Körperdysmorphen Störung und der Essstörungen hinsichtlich störungsrelevanter Merkmale begonnen. Darüber hinaus planen wir im Rahmen eines experimentalpsychologischen Untersuchungsansatzes vor allem kognitive Prozesse, die die Körperdysmorphie Störung auszeichnen, zu untersuchen.

Lehre

Die Abteilung ist an der curricularen Lehre im Medizinstudium intensiv beteiligt. Im Rahmen des Praktikums werden neue Unterrichtsformen erprobt, die das Erlernen einer professionellen Arzt-Patient-Kommunikation zum Ziel haben.

Die Abteilung ist an mehreren Querschnittsfächern im Rahmen des Medizinstudiums beteiligt und bietet einen Lehrexport für den Diplomstudiengang und in Zukunft für den Master in Psychologie an.

Im Rahmen des neu gegründeten Studiengangs Medical Process Management ist die Psychosomatik mit einem Seminar zu „Kommunikations- und Kooperationsaspekten im Gesundheitssystem“ bereits im ersten Semester vertreten.

Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit einer Famulatur für Medizinstudierende und zudem ist die Psychosomatik ein Wahlfach im Rahmen des PJ. Die Abteilung bietet zudem ein Praktikum für die Weiterbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten an.

Ausgewählte Publikationen

Mueller A, Mueller U, Albert P, Mertens C, Silbermann A, Mitchell JE, de Zwaan M (2007) Hoarding in a compulsive buying sample. *Behav Res Ther*, 45: 2754-63

de Zwaan M, Hilbert A, Herpertz S, Zipfel S, Beutel M, Gefeller O, Muehlhans B (2008) Weight Loss Maintenance in a Population-based Sample of German Adults. *Obesity (Silver Spring)*, 16: 2535-40

Graap H, Bleich S, Herbst F, Trostmann Y, Wancata J, de Zwaan M (2008) The needs of carers of patients with anorexia and bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*, 16: 21-9

Mewes R, Rief W, Brähler E, Martin A, Glaesmer H (2008) Lower decision threshold for doctor visits as a predictor of health care use in somatoform disorders and in the general population. *Gen Hosp Psychiatry*, 30: 349-55

Mueller A, Mueller U, Silbermann A, Reinecker H, Bleich S, Mitchell JE, de Zwaan M (2008) A randomized, controlled trial of group cognitive-behavioral therapy for compulsive buying disorder: posttreatment and 6-month follow-up results. *J Clin Psychiatry*, 69: 1131-8

Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F (2008) Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 33: 125-40

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. J.E. Mitchell, Chairman and Professor of Psychiatry, Neuropsychiatric Research Institute and University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, Fargo, North Dakota, USA

Prof. Dr. Johannes Wancata, Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie und Evaluationsforschung, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Kongresse und überregionale Fortbildungen

21.–24.03.2007: 58. Jahrestagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin (DKPM) und 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Erlangen-Nürnberg, DKPM und DGPM

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Adresse

Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
www.mkg-chirurgie.uk-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. Dr. Friedrich W. Neukam

Ansprechpartner

Prof. Dr. Dr. Friedrich W. Neukam
Tel.: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
friedrich.neukam@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Biomedizinische Technik
- Tumorforschung
- Infektions- und Entzündungsforschung

Struktur der Einrichtung

Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik (Direktor Prof. Dr. Dr. Neukam) vertritt das Fach Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie einschließlich zahnärztlicher Chirurgie und Röntgenologie.

Lehre und Forschung sind neben der Krankenversorgung die zentralen Aufgabenbereiche der Klinik. Die wissenschaftliche Tätigkeit wird von zwanzig Ärzten und Zahnärzten, zwei Biologinnen sowie drei technischen Assistentinnen erbracht.

Forschungsschwerpunkte der Klinik sind biomedizinische Technik, Infektions- und Entzündungsforschung sowie Tumorforschung. Dabei steht die Evaluation des Hartgewebeaufbaus mittels Transplantation körpereigener Gewebe oder vektortransfizierter Knochenmarkstammzellen sowie von Knochenersatzmaterialien, die Untersuchung der Pathomechanismen von Kiefernekrosen und therapeutischer Optionen zur Geweberekonstruktion im ersatzschwachen Lager sowie die Identifikation von Prognoseindikatoren für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle unter besonderer Berücksichtigung der MAGE-Antigene im Vordergrund.

Zur Durchführung der experimentellen wissenschaftlichen Arbeiten steht ein klinikeigenes S1-Forschungslabor zur Verfügung, in dem molekularbiologische und immunhistochemische Arbeiten durchgeführt werden. In der biomedizinischen Technik sowie Infektions- und

Entzündungsforschung werden gemeinsame Laborräume zusammen mit der Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik schwerpunktmäßig für Hartgewebshistologie und Immunhistochemie des Knochens genutzt.

Klinische Schwerpunkte sind die Chirurgie der Gesichtsfehlbildung im Kindesalter (insbesondere Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten), die onkologische und rekonstruktive Chirurgie von Tumoren der Kopf-/Halsregion, die Dysgnathie-Chirurgie, die allgemeine und spezielle Traumatologie des Gesichtsschädels einschließlich der plastisch rekonstruktiven Chirurgie des Gesichtes und die präprothetische implantologische Chirurgie.

Forschung

Biomedizinische Technik

Projektleiter: E. Nkenke, K.A. Schlegel
Unter dem Forschungsbereich Biomedizinische Technik sind Forschungsprojekte zur Hart- und Weichgeweberegeneration, der intraoperativen Bildgebung sowie zu Laseranwendungen zusammengefasst.

Die Einbringung von anorganischen Materialien in organische Strukturen (knöcherne Lagergewebe) führt *in vivo* zu unterschiedlichen biologischen Reaktionen und Einheitsmustern. 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 DFG-geförderten Verbundprojektes „Biomimetische Materialien“ wurden Herstellung, Funktion und Anwendung neuartiger biomimetischer Materialien gemeinsam mit Ingenieur- und Naturwissenschaftlern evaluiert. Zur Anwendung kamen biomimetisch modifizierte Titanmaterialien unter Adsorption von differenzierten Effektorzellen, Poly-Ether-Ether-Keton sowie keramische Materialien auf der Basis selbstorganisierender Polysaccharid-Templates *in vitro* und *in vivo* Versuchsreihen.

Zur intraoperativen Kontrolle kraniofazialer Operationen mit nicht ionisierender multimodaler Bildgebung unter Berücksichtigung der Gewebeschwellung wird die Gesichtsoberfläche mittels eines optischen Sensors vermessen und zusätzlich die Weichgewebedicke an strategischen Punkten sonografisch bestimmt

(ehemaliger SFB 603). Durch Fusion der Oberflächendaten kann hier eine Prädiktion der Gesichtsoberfläche bei skelettverlagernden Operationen erfolgen.

In Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Laserzentrum erfolgt die Evaluation eines Erbium:YAG-Lasers mit Gewbeerkenntung am Kadaver sowie *in vivo* am Versuchstier. Das Lasersystem vermag schichtweise Knochen z.B., im Rahmen einer Unterkieferosteotomie, abzutragen und schaltet bei Eintritt ins Weichgewebe durch einen integrierten Regelkreis ab. Das Gewebe-erkennende Laserosteotom ermöglicht so eine Schonung z.B. nervaler Strukturen und kann dazu beitragen, die Auftretenswahrscheinlichkeit bestimmter intraoperativer Komplikationen langfristig zu kontrollieren.

Tumorforschung

Projektleiter: E. Nkenke

Ziel ist die funktionelle und ästhetische Rehabilitation nach Tumoroperationen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich sowie die Identifikation klinischer, immunhistochemischer und molekulargenetischer Prognoseindikatoren unter besonderer Berücksichtigung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle.

In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung wurde ein automatisiertes und objektives Verfahren zur Erfassung, Analyse und Bewertung unterschiedlicher Ausprägungen und Schweregrade von Sprechstörungen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle entwickelt und im Rahmen einer Querschnittserhebung erstmalig angewendet. Eine Weiterentwicklung dieser Technik wird zusätzlich eine Analyse spektraler und temporaler Besonderheiten fehlgebildeter Laute und eine sehr differenzierte Diagnostik und Bewertung der jeweils vorliegenden Lautbildungsstörungen zulassen. Auf dieser Basis werden in einer prospektiven Kohortenstudie erstmals objektive Korrelationen zwischen Sprechstörungen und Tumorstadien, Tumorlokalisationen und unterschiedlichen Therapieverfahren möglich. Die melanoma-assoziierten Antigene MAGE-A sind Teil der apoptotischen Signaltransduktion und spezifische Tumorantigene, die eine humorale und zelluläre Immunantwort gegen Tumorzellen auslösen können. Der Einsatz der MAGE-Antigene zur Detektion maligner Zellen in histologischem und zytologischem Probenmaterial sowie die Evaluation einer prognostischen Wertigkeit der MAGE-A Expression wird hier bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle untersucht. Ausgehend



Hochsteriles Arbeiten als Voraussetzung für klinische Forschung
Quelle: Universitätsklinikum Erlangen

von der klinischen Problematik einer Radioresistenz bei Rezidiven und Zweitkarzinomen im vorbestrahlten Tumorgebiet, wird hier zusätzlich ein translationaler Ansatz zur Prädiktion der Radioresistenz vermittelnden Signalwege (pAkt) gegenwärtig erarbeitet.

Infektions- und Entzündungsforschung

Projektleiter: E. Nkenke, K.A. Schlegel
Ätiologie, Pathogenese und Therapie von Entzündungsreaktion im Knochen sowie die Rekonstruktion knöcherner Defekte im ersatzschwachen Lager stehen im Mittelpunkt dieses Forschungsschwerpunktes. Unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklungsbiologie der Kieferknochen werden hier Untersuchungen zur Besonderheit der Osteoblasten-Osteoklasten-Homöostase im Kieferknochen, unter anderem eine Hypothese zur Entstehung der ausschließlich im Kieferknochen auftretenden bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose verfolgt. Der Fokus liegt dabei auf der Signaltransduktion von dentalen und periostalen Progenitorzellen mit Abstammung von der kranialen Neuralleiste, deren pluripotentes Potential bei pathologischen Veränderungen und in der gestörten Geweberegeneration untersucht wird. Weiterhin wurden patientenabhängige Faktoren isoliert, die die Genese der Amino-bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose begünstigen und eine Evaluation der chirurgischen Therapie des vergleichsweise neuen Erkrankungsbildes im Rahmen einer prospektiven Studie vorgenommen.

Zur Simulation eines ersatzschwachen knöchernen Lagers wurde erstmalig ein tierexperimentelles Modell zur Osteoradionekrose an der Rattenmandibula etabliert. Dieses dient der Evaluation von Therapieoption wie z.B. der Applikation BMP-2 transfizierter Knochen-

markstammzellen in einem Critical Size Defect (CSD) mittels mikroradiographischer, histomorphometrischer und immunhistochemischer Verfahren.

Lehre

Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik unterrichtet Studierende der Medizin und Zahnmedizin schwerpunktmäßig im klinischen Abschnitt des Studiums im Rahmen von Pflicht- und Wahlpflichtveranstaltungen. Für die Zahnmedizin übernimmt die Klinik die theoretische und praktische Ausbildung im zahnärztlichen Röntgen. Ausgewählte Lehrmodule stehen via Internet zur Verfügung.

Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung, Vorlesung mit Falldemonstration, Blockpraktikum für Studierende der Medizin und Zahnmedizin) werden hier durch integrierte und interdisziplinäre Veranstaltungen ergänzt. Dazu zählen die Ringvorlesung Notfallmedizin, Vorlesungen im Rahmen des SAOT-Graduiertenkollegs (Master program – Graduate School in Advanced Optical Technologies) sowie die Vorlesung im Rahmen des interdisziplinären Kolloquiums „Automatische Sprachverarbeitungstechniken bei Sprach-, Sprech- und Stimmstörungen“ der Technischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Zur Entwicklung und Verbesserung chirurgischer Fertigkeiten in der zahnärztlichen Chirurgie werden zudem Modellübungskurse und Patientensimulationskurse dentoalveolärer Eingriffe angeboten.

Die Möglichkeit zur Hospitation wird von Studierenden der medizinischen Fächer sowie ebenfalls im postgraduierten Bereich genutzt.

Ausgewählte Publikationen

Nkenke E, Eitner S, Radespiel-Tröger M, Vairaktaris E, Neukam FW, Fenner M (2007) Patient-centred outcomes comparing transmucosal implant placement with an open approach in the maxilla: a prospective, non-randomized pilot study. *Clin Oral Implants Res*, 18: 197-203

Ries J, Toyoshima T, Neukam F, Wiltfang J, Nkenke E (2007) Expression pattern of MAGE gene families in oral squamous cell carcinoma: Identification of diagnostic markers and potential targets for immunotherapy. *Oral Oncol*, 2 Suppl. S: 184-185

Nkenke E, Vairaktaris E, Kramer M, Schlegel A, Holst A, Hirschfelder U, Wiltfang J, Neukam FW, Stamminger M (2008) Three-dimensional analysis of changes of the malar-midfacial region after LeFort I osteotomy and maxillary advancement. *Oral Maxillofac Surg*, 12: 5-12

Ponader S, Vairaktaris E, Heintz P, Wilmowsky CV, Rottmair A, Körner C, Singer RF, Holst S, Schlegel KA, Neukam FW, Nkenke E (2008) Effects of topographical surface modifications of electron beam melted Ti-6Al-4V titanium on human fetal osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*, 84: 1111-9

Schlegel A, Hamel J, Wichmann M, Eitner S (2008) Comparative clinical results after implant placement in the posterior maxilla with and without sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23: 289-98

von Wilmowsky C, Vairaktaris E, Pohle D, Rechtenwald T, Lutz R, Münstedt H, Koller G, Schmidt M, Neukam FW, Schlegel KA, Nkenke E (2008) Effects of bioactive glass and beta-TCP containing three-dimensional laser sintered polyetheretherketone composites on osteoblasts *in vitro*. *J Biomed Mater Res A*, 87: 896-902

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Dr. Vairaktaris, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Athens, Griechenland

Prof. Dr. K. Smetana, Institut für Anatomie, Universität Prag, Tschechien

Dr. E. Felzshegy, Gerichtsmedizinisches Institut, Semmelweis-Universität Budapest, Ungarn

Dr. U. Thams, Chair for Animal Pathology II, University of Complutense, Madrid, Spanien

Forschungsrelevante Großgeräte

BrainLab, Heimstetten Neuronavigationsgerät Vector Vision II

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbes. Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde

Adresse

Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533632
Fax: +49 9131 8533603
www.zahnerhaltung.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. dent. Anselm Petschelt

Ansprechpartner

PD Dr.-Ing. Ulrich Lohbauer
Tel.: +49 9131 8543740
Fax: +49 9131 8533603
lohbauer@dent.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Verschleissimulation auf dentalen Kauflächen
- Entwicklung peptidbasierter Bioadhäsive
- Prospektive klinische Studie zu Glasionomern in A.R.T. - Technik
- Mechanismen des zyklischen Ermüdungsverhaltens von restaurativen Füllungskompositen
- Aktuelle Fragestellungen der adhäsiven Zahnheilkunde
- Restauration endodontisch behandelter Zähne mit FRC-Stiften
- Dentoalveoläres Trauma

Struktur der Einrichtung

An der Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie - arbeiten insgesamt 50 Mitarbeiter, davon 6 Hochschullehrer und Oberärzte, 13 Assistenz Zahnärzte, 19 zahnmedizinische Fachangestellte und 4 Zahntechniker. Darüberhinaus wird von der Zahnklinik 1 ein Forschungslabor mit 10 Mitarbeitern (davon 3 über Drittmittel finanziert) unterhalten.

Die Forschungen werden durch 3 klinisch orientierte Arbeitsgruppen wie auch durch eine werkstoffkundlich, präklinisch orientierte Arbeitsgruppe geleitet. Acht promovierte Wissenschaftler/innen, ca. 55 zahnmedizinische Doktoranden/innen und 5 technische Assistenten/innen führen die vielfältigen Projekte im Laborbereich durch. Die Zielsetzung des Forschungslabors ist auf werkstoffkundliche Fragestellungen ausgerichtet. Arbeitsschwerpunkte sind neben der grundlagenorientierten Unterstützung zahnerhaltender und parodontaler Maßnahmen die Korrelation von klinischen Erkenntnissen mit experimentellen Ergebnissen. Die

unabhängige, vorklinische Prüfung dentaler Materialien bildet einen weiteren Schwerpunkt der Labortätigkeit.

Forschung

Verschleissimulation auf dentalen Kauflächen

Projektleiter: U. Lohbauer
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-Medien-Design durchgeführt. Die Verschleißareale werden quantitativ im konfokalen Laser Scanning Mikroskop (CLSM) und qualitativ im Raster-Elektronen Mikroskop (REM) vermessen und bewertet. In diesem Schwerpunktprojekt werden gezielt direkte, restaurative Dentalmaterialien hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber Nahrungsmittelabrieb untersucht.

Entwicklung peptidbasierter Bioadhäsive

Projektleiter: U. Lohbauer
Ziel dieses Verbundprojektes mit der Universität Jena und dem IFAM Bremen ist die Entwicklung neuartiger, biologisch abgeleiteter Nano-hybridadhäsive für medizinische Anwendungen, die auf den Dekapeptidstrukturen des Mytilus edulis Haftproteins 1 (Mefp-1, s. Abb.) basieren. Mefp-1 Dekapeptide sollen über Polymerspacer an funktionalisierte Hydroxylapatit-Nanopartikel, die als Kohäsionszentren fungieren, angebunden werden. So soll neben der mikromechanischen Verankerung zusätzlich eine chemische Bindung für eine stärkere Haftung im Dentin sorgen. Ein großer Vorteil solcher Adhäsive liegt in der Unempfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit, wodurch klinische Indikationsbereiche erweitert werden können. Zentrale Aufgaben liegen in der Präparation und Variation der Peptidstrukturen mittels Festphasenpeptidsynthese und in der Anbindung der Peptide an Polymerspacer und an funktionalisierte Hydroxylapatit-Nanopartikel. Grundlegende wissenschaftliche Erkenntnisse werden aus der Entwicklung des Syntheseprozesses,

der Nanopartikelfunktionalisierung sowie der Entwicklung adhäsiver Mechanismen auf Kollagengerüsten und oxidkeramischen Oberflächen erwartet. Zur Aufklärung von Wechselwirkungen zwischen Peptiden, Polymeren und oxidischen Keramiken kommen neuartige IR- und VCD- Techniken zum Einsatz. Simulationsverfahren auf molekularer Ebene werden zur Untersuchung der Adhäsionsmechanismen und zur gezielten Unterstützung der Peptidsynthese eingesetzt. Eigenschaften, Verhalten und Bindungswirkung der Adhäsive zu menschlichem Kollagen und Dentin, sowie zu oxidischen Oberflächen werden mittels analytischer Verfahren, Fraktografie und hochauflösender Mikroskopie beschrieben und in Mikrozugfestigkeitsmessungen quantifiziert.

Prospektive klinische Studie zu Glasionomern in A.R.T. - Technik

Projektleiter: J. Ebert
Glass Carbomer Cement nutzt die Verbesserung der mechanischen Belastungswerte durch Temperaturerhöhung und integriert den Zahnbestandteil Hydroxylapatit in das Füllmaterial. Im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie in Kooperation mit der Partneruniversität in Joinville / Brasilien wird dieser innovative Glasionomernzement im Vergleich zum „Goldstandard“ Fuji IX in mehrflächigen Milchzahndefekten eingesetzt. Im Frühjahr 2009 fand die Behandlungsphase der Studie statt. Nachuntersuchungen sind in 6 Monaten sowie 1, 2 und 3 Jahren vorgesehen.

Mechanismen des zyklischen Ermüdungsverhaltens von restaurativen Füllungskompositen

Projektleiter: U. Lohbauer
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 mechani-



Haftung von Miesmuscheln an Teflon mittels Haftprotein Mefp-1.
Quelle: Ingo Grunwald, IFAM.

schen 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.

Aktuelle Fragestellungen der adhäsiven Zahnheilkunde

Projektleiter: R. Frankenberger

Schwerpunkt der Arbeit der AGAD sind seit Jahren präklinische und klinische Untersuchungen zum adhäsiven Potenzial von Biomaterialien (Komposit und Keramik). Im Zentrum des Interesses steht dabei eine enge Verlinkung zwischen Präklinik und Klinik. Neben einem standardisierten Portfolio an *in-vitro*-Untersuchungen werden hier auch prospektive klinische Studien durchgeführt. Die maßgeblichen Publikationen wurden im Jahr 2008 sowohl mit dem Walkhoffpreis der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung als auch mit dem Forschungspreis der AG Keramik ausgezeichnet.

Restauration endodontisch behandelter Zähne mit FRC-Stiften

Projektleiter: C. Berthold

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der University of Texas Houston werden seit 2005 verschiedene werkstoffkundliche Aspekte zur Haftung adhäsiv befestigter faserverstärkter Wurzelkanalstifte (FRC-Stifte) zur Restauration endodontisch behandelter Zähne untersucht.

Im Jahr 2008 fanden Untersuchungen an der UT Houston statt, an denen drei Nachwuchswissenschaftler beteiligt waren. Einzelprojekte sind durch Drittmittel gefördert (ELAN, Staedler-Stiftung, Ilse und Dr. Alexander Mayer Stiftung, Fritz und Maria Hofmann-Stiftung).

Dentoalveoläres Trauma

Projektleiter: C. Berthold

Seit 2002 werden *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie nach Zahntrauma durchgeführt. Forschungsschwerpunkte sind dabei Methoden der Zahnbeweglichkeitsmessung sowie die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften von Zahntraumaschienen.

Lehre

In den Hauptvorlesungen der Zahnklinik 1 werden neben den Grundlagen der Zahnerhaltung und Parodontologie auch die Bereiche Kinderzahnheilkunde und Endodontologie abgedeckt. In die jeweiligen Vorlesungen werden laufend aktuelle Erkenntnisse der internationalen Wissenschaft eingepflegt und dabei kontrovers diskutiert. Dabei wird in starkem Maß auf die eigenen Erkenntnisse und Messwerte aus dem Laborbereich zurückgegriffen.

Neben den traditionellen Unterrichtsformen ist die zahnmedizinische Ausbildung stark praktisch ausgerichtet. So werden in den unterschiedlichen Hauptsemestern integrierte, praktische Blockkurse zur endodontologischen Behandlung (7. Semester) und zur Inlayfertigung (10. Semester) angeboten. Studenten wie auch Doktoranden arbeiten in speziellen Seminaren aktuelle Fragestellungen der restaurativen Zahnheilkunde auf.

Ausgewählte Publikationen

Frankenberger R, Kramer N, Lohbauer U, Nikolaenko SA, Reich SM (2007) Marginal integrity: Is the clinical performance of bonded restorations predictable *in vitro*? J Adhes Dent, 9 Suppl. 1: 107-116

Muller FA, Gbureck U, Kasuga T, Mizutani Y, Barralet JE, Lohbauer U (2007) Whisker-reinforced calcium phosphate cements. J Am Ceram Soc, 90: 3694-3697

Roggendorf MJ, Ebert J, Petschelt A, Frankenberger R (2007) Influence of moisture on the apical seal of root canal fillings with five different types of sealer. J Endod, 33: 31-3

Lohbauer U, Krämer N, Petschelt A, Frankenberger R (2008) Correlation of *in vitro* fatigue data and *in vivo* clinical performance of a glassceramic material. Dent Mater, 24: 39-44

Lohbauer U, Nikolaenko SA, Petschelt A, Frankenberger R (2008) Resin tags do not contribute to dentin adhesion in self-etching adhesives. J Adhes Dent, 10: 97-103

Thaler A, Ebert J, Petschelt A, Pelka M (2008) Influence of tooth age and root section on root dentine dye penetration. Int Endod J, 41: 1115-22

Internationale Zusammenarbeit

Prof. R. Braga, University of Sao Paulo (USP), Brasilien

Prof. G. Eliades, University of Athens (UOA), Griechenland

Prof. J. Powers, University of Texas, Houston, USA

Prof. E. Schubert, University of Joinville (Univille), Brasilien

Prof. N. Baratieri, University of Santa Catarina, Florianopolis, Brasilien

PD Dr. S. Scherrer, University of Geneva, Schweiz

Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere zahnärztliche Prothetik

Adresse

Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533604
Fax: +49 9131 8536781
www.prothetik.uk-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. dent. Manfred Wichmann

Ansprechpartner

Klara Kroeppel
Tel.: +49 9131 8533604
Fax: +49 9131 8536781
klara.kroeppel@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen
- Optische 3D-Messtechniken in der Zahnmedizin
- Dentale CAD/CAM Systeme und Hochleistungskeramiken
- Psychogene Einflüsse bei zahnmedizinischen Fragestellungen und alternative Therapieverfahren

Struktur der Einrichtung

Die Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik unter der Leitung von Prof. Dr. Manfred Wichmann ist eine von vier Kliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten am Universitätsklinikum Erlangen mit insgesamt 50 Mitarbeitern. Lehre und Forschung sind die zentralen Arbeitsbereiche der Abteilung und werden von 21 promovierten Wissenschaftlern durchgeführt.

In der Zahnmedizinischen Forschung haben sich die Forschungsschwerpunkte und die Ausrichtung verändert. Waren es in der Vergangenheit primär mechanische und rein werkstoffkundliche Fragestellungen, so hat sich mit der Etablierung der dentalen Implantologie und der zunehmenden Technisierung der Labortechniken, aber auch klinischen Arbeitsabläufe, das Anforderungsprofil signifikant verändert.

Für die erfolgreiche Bearbeitung von Forschungsprojekten sind heute Synergieeffekte und das Wissen von Spezialisten in einem Team gefragt. Diesen Erfordernissen wird die Struktur des prothetischen Lehrstuhls durch eine auf zukünftige Anforderungen ausgerichtete Struktur und umfangreiche Kooperationen gerecht. Ein zukünftiger Schwerpunkt wird, insbesondere

unter den demographischen Entwicklungen in der Bevölkerung, die Fragestellung der Zusammenhänge zwischen dem allgemeinen Gesundheitszustand und der oralen/dentalen Gesundheit sein. Hier fehlen gegenwärtig valide Erkenntnisse und zuverlässige Daten um Aussagen über die medizinische Notwendigkeit auch unter Kostenaspekten für das Gesundheitssystem treffen zu können. Ein entsprechender Ansatz wird in enger Kooperation mit diversen Kliniken und Fachrichtungen verfolgt.

Forschung

Biomechanische Aspekte prothetischer Suprakonstruktionen

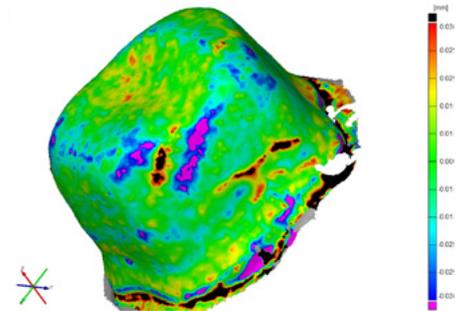
Projektleiter: M. Karl

Biomechanische Aspekte spielen für den Langzeiterfolg implantatgetragener prothetischer Versorgung eine bedeutende Rolle. So ist die Frage der Entwicklung mechanischer Spannungen und deren Auswirkung auf die Versorgung sowie den periimplantären Knochen infolge Passungenauigkeiten der Suprakonstruktionen bislang nicht geklärt. Im aktuellen Zeitraum fanden Strukturanalysen an der Verblendkeramik implantatgetragener Restaurationen statt, die entsprechende Vorschädigungen durch Passungenauigkeiten nachweisen konnten. Mittels Dehnungsmessstreifentechnik konnte anhand experimentell gefertigter CAD/CAM Restaurationen gezeigt werden, dass computergestützte Herstellungsverfahren zu signifikanten Verbesserungen hinsichtlich der erreichbaren Passgenauigkeit führen können. Weiterführend werden derzeit die gewonnenen Messwerte für Finite Element Berechnungen zum Einfluss unterschiedlicher Fehlergeometrien auf die Spannungsentwicklung verwendet. In einem randomized clinical trial werden die Auswirkungen statischer Implantatbelastungen auf Umbauvorgänge im Knochen untersucht.

Optische 3D-Messtechniken in der Zahnmedizin

Projektleiter: S. Holst, M. Göllner

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.



STL-Abgleich

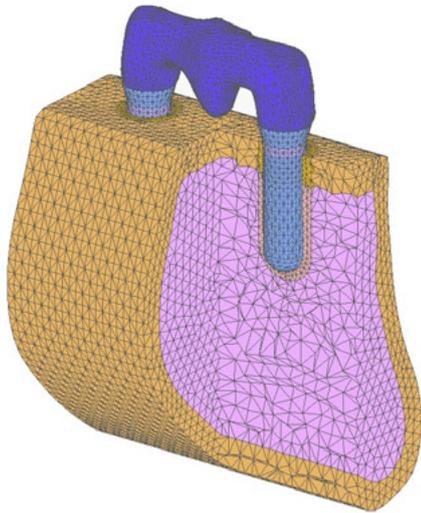
Verifikation Scanpräzision

Ziel des Forschungsbereiches ist es ein in der Abteilung vorhandenes berührungslos arbeitendes optisches 3D-Verformungs-Messsystem für die klinische *in vivo* Anwendung am Patienten zu optimieren, um in zukünftigen Studien quantitative Messungen biomechanischer Einflüsse in der Mundhöhle in Echtzeit zu ermöglichen. In laufenden und bereits abgeschlossenen *in vitro* Untersuchungen aus den Bereichen der Werkstoffkunde und Biomechanik hat sich das System bewährt. Darüber hinaus belegen erste *in vivo* Pilotuntersuchungen zu kraftkorrelierten Zahnbewegungen eine entsprechende klinische Anwendungsmöglichkeit.

Dentale CAD/CAM Systeme und Hochleistungskeramiken

Projektleiter: S. Holst, M. Karl, J. Schmitt

Die Anwendung der CAD/CAM Technologie nimmt im täglichen Labor- und Praxisalltag deutlich zu. Auch wenn mit konventionellen Herstellungsverfahren hervorragender Zahnersatz realisiert werden kann, garantieren industrielle Herstellungsprozesse der CAD/CAM Technologie eine standardisierte Präzision und Materialqualität bei gleichzeitig deutlich kosteneffizienterer Herstellung. Aufgrund der speziellen Anforderungen in der Mundhöhle sind in Zukunft neben Fragestellungen zur Materialbeschaffenheit vor allem auch die Kontrolle und Evaluierung verschiedenster Schritte der Herstellungsprozesskette von Zahnersatz unabdingbar. In dem neu strukturierten und mit modernsten Messtechniken ausgestatteten Forschungsbereich werden gezielt einzelne Segmente, die zur Herstellung von industriell gefertigtem Zahnersatz notwendig sind, analysiert. In laufenden Forschungsprojekten erfolgt



Forschungsbereich Biomechanik

Dreidimensionales FE-Modell basierend auf μ CT- und Konstruktionsdaten

ein benchmarking aktueller dentaler Scansysteme für die Beurteilung diverser Faktoren auf die Gesamtpräzision.

Parallel dazu gewinnt der Einsatz vollkeramischer Werkstoffe erhebliche Bedeutung. Hochleistungskeramiken sind in der Lage, die bisherige Aufgabe von Metallgerüsten zu übernehmen. Bis heute stellen jedoch die Bearbeitung und der klinische Einsatz unter den besonderen Bedingungen der Mundhöhle bei vollkeramischen Systemen eine große Herausforderung dar. Die Arbeitsgruppe befasst sich mit Fragen der Herstellung und der klinischen Bewährung unterschiedlicher vollkeramischer CAD/CAM generierter Systeme.

Psychogene Einflüsse bei zahnmedizinischen Fragestellungen und alternative Therapieverfahren

Projektleiter: S. Eitner

Von Patientenseite besteht eine stetig steigende Nachfrage nach sog. „alternativen“ Heilverfahren. Die 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 Krankheits-

bildern 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 zahnmedizinischen Patienten.

Lehre

Im Rahmen der Einführung der zukünftigen Approbationsordnung wird sich der Schwerpunkt der Lehre im Fach Zahnärztliche Prothetik von der traditionell technisch orientierten Ausbildung hin zu interdisziplinären Gesamtbehandlungskonzepten entwickeln. Dabei rücken vor allem die Prophylaxe, sowie biologische und minimal invasive Behandlungskonzepte in den Vordergrund. Die technisch geprägte Ausrichtung der Lehre, wie sie bisher vor allem in den vorklinischen Kursen durchgeführt wurde, wird durch klinisch relevante Ausbildungsinhalte, welche Materialcharakteristika und biologische Interaktionen in den Vordergrund stellen, erweitert. Das theoretische Wissen bleibt integraler Bestandteil der Ausbildung, jedoch ist aufgrund der Komplexität neuer Technologien eine manuelle Herstellung des Zahnersatzes im Rahmen der Ausbildung auf einem klinisch akzeptablen Niveau nur exemplarisch zu erlernen.

Ausgewählte Publikationen

Eitner S, Wichmann M, Schlegel A, Holst S (2007) Clinical study on the correlation between psychogenic dental prosthesis incompatibility, oral stereognosis, and the psychologic diagnostic tools SCL-90-R and CES-D. *Int J Prosthodont*, 20: 538-45

Holst S, Blatz MB, Bergler M, Goellner M, Wichmann M (2007) Influence of impression material and time on the 3-dimensional accuracy of implant impressions. *Quintessence Int*, 38: 67-73

Karl M, Graef F, Taylor TD, Heckmann SM (2007) *in vitro* effect of load cycling on metal-ceramic cement- and screw-retained implant restorations. *J Prosthet Dent*, 97: 137-40

Nickenig HJ, Eitner S (2007) Reliability of implant placement after virtual planning of implant positions using cone beam CT data and surgical (guide) templates. *J Craniomaxillofac Surg*, 35: 207-11

Holst S, Geiselhoeringer H, Wichmann M, Holst AI (2008) The effect of provisional restoration type on micromovement of implants. *J Prosthet Dent*, 100: 173-82

Karl M, Fischer H, Graef F, Wichmann MG, Taylor TD, Heckmann SM (2008) Structural changes in ceramic veneered three-unit implant-supported restorations as a consequence of static and dynamic loading. *Dent Mater*, 24: 464-470

Internationale Zusammenarbeit

Weber, HP, University of Harvard, Boston, USA

Taylor, TD; Kelley JR, University of Connecticut, Farmington, USA

Blatz, MB, University of Pennsylvania, USA

Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie

Adresse

Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533643
Fax: +49 9131 8532055
www.kieferorthopaedie.uk-erlangen.de/

Vorstand

Prof. Dr. med. dent. Ursula Hirschfelder

Ansprechpartner

Dr. med. dent. Klaus Hertrich
Tel.: +49 9131 8536779
Fax: +49 9131 8532055
klaus.hertrich@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Dreidimensionale morphologische Analyse komplexer kraniofazialer Fehlbildungen unter Einsatz moderner bildgebender Untersuchungsverfahren
- Dreidimensionale lichtoptische Vermessung von Kiefermodellen im Wachstumsverlauf
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
- Evaluierung morpho-funktioneller Zusammenhänge
- Materialwissenschaftliche Untersuchungen
- Qualitätsorientierte Evaluation kieferorthopädischer Therapiekonzepte
- Distractionosteogenese
- Untersuchung der Biokompatibilität und biomechanischer Eigenschaften kieferorthopädischer Komponenten

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Kieferorthopädie ist seit 2004 eingebunden in das Department Zahnmedizin mit regelmäßigen, d.h. im 2-jährigen Turnus wechselnden Departmentprechern. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 27 Mitarbeiter/innen. Die Forschungen werden durch insgesamt 11 Wissenschaftler/innen und 22 Doktorand/innen durchgeführt. Technische Assistentinnen stehen nicht zur Verfügung. Die primäre Ausrichtung der Forschung besteht in der 3D-Evaluierung dentofazialer Anomalien mit Entwicklung praxisnaher 3D-Analysemethoden. Diesbezüglich bestehen inneruniversitäre und extrauniversitäre Kooperationen. Zusätzliche Forschungsschwerpunkte bilden morphologisch orientierte und interdisziplinär betreffende Thematiken mit allen Disziplinen der Zahnmedizin und der Medizin.

Klinische Schwerpunkte sind kieferorthopädische Behandlungen in allen Altersgruppen: Säuglinge und Kleinkinder mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und syndromalen Fehlbildungen, Kinder und Jugendliche mit diversen Zahnstellungsanomalien und Kieferfehlbildungen einschließlich kraniofazialer Fehlentwicklungen sowie von Erwachsenen mit Zahnstellungsanomalien und sämtlichen interdisziplinären Fragestellungen. Dabei wird für die jeweiligen Altersgruppen ein umfassendes Spektrum international anerkannter Therapie- und Apparatusysteme angeboten. Die Zahnklinik 3 - Kieferorthopädie ist maßgeblich integriert in das interdisziplinäre Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten der Universität Erlangen-Nürnberg, in dem wichtige Weichen für interdisziplinäre Therapiekonzepte gestellt werden.

Forschung

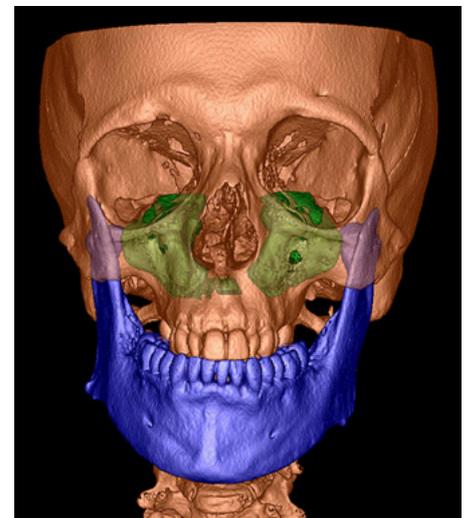
Dreidimensionale morphologische Analyse komplexer kraniofazialer Fehlbildungen unter Einsatz moderner bildgebender Untersuchungsverfahren

Projektleiter: U. Hirschfelder, K. Hertrich
Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Schwerpunkte werden kraniofaziale Fehlbildungen (Syndrome mit Beteiligung kraniofazialer Strukturen, kraniofaziale Asymmetrien unterschiedlicher Ätiopathogenese, Laterognathien und Asymmetrien der Kiefergelenke) mit Hilfe moderner bildgebender Untersuchungsverfahren differenzialdiagnostisch typisiert und räumlich-metrisch sowie volumetrisch analysiert. Dabei kommen neue Analysemethoden zur Anwendung. Unter Einsatz einer neuen CT-Auswertungssoftware (Voxim®) werden CT-Daten metrisch bewertet und computergestützt statistisch aufgearbeitet. Durch die Möglichkeit der CT-basierten dreidimensionalen Messungen ergeben sich neue Erkenntnisse über räumliche Abweichungen und Diskrepanzen der Gesichts- und Kieferanatomie bei fazialen und kraniofazialen Fehlbildungen sowie der mikromorphologischen Strukturbeschaffenheit. Ergänzt wird die morphometrische Evaluierung des Gesichtsskeletts durch Anwendung der VRT-Technik (Volume Rendering Technik) mit Hilfe des Inspace-Programms zur Darstellung und metrischen Analyse der Kaumuskulatur in Korrelation zu skelettalen Abweichungen. Dabei wird besonderer Wert auf die korrelative Betrachtung morpho-funktioneller Zusam-

menhänge gelegt. Verschiedene Themen dieses schwerpunktmäßigen Forschungsbereichs werden derzeit im Rahmen verschiedener Promotionsverfahren bearbeitet und Möglichkeiten der Datenanalyse geprüft.

Dreidimensionale lichtoptische Vermessung von Kiefermodellen im Wachstumsverlauf

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 therapie-



Volumetrische CT-basierte 3D-Datenanalyse

bedingte Veränderungen dreidimensional mit hoher Präzision ermittelt (Auflösung: 175 µm, Messfehler: 30 µm). Ziel dieses wissenschaftlichen Projektes ist es auch, eine praxisnahe Methodik zur computergestützten 3D-Evaluierung von Kiefermodellen für verschiedene Altersgruppen zu entwickeln und zu etablieren, um damit verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen zu untersuchen.

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Projektleiter: U. Hirschfelder, A. Holst, K. Strobel-Schwarthoff

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 untersucht.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Beschreibung der Kronenmorphologie spaltnaher mittlerer Schneidezähne nach Abtastung der vestibulären und palatinalen Oberfläche mittels Laserscan.

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.

Materialwissenschaftliche Untersuchungen

Projektleiter: U. Hirschfelder

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.

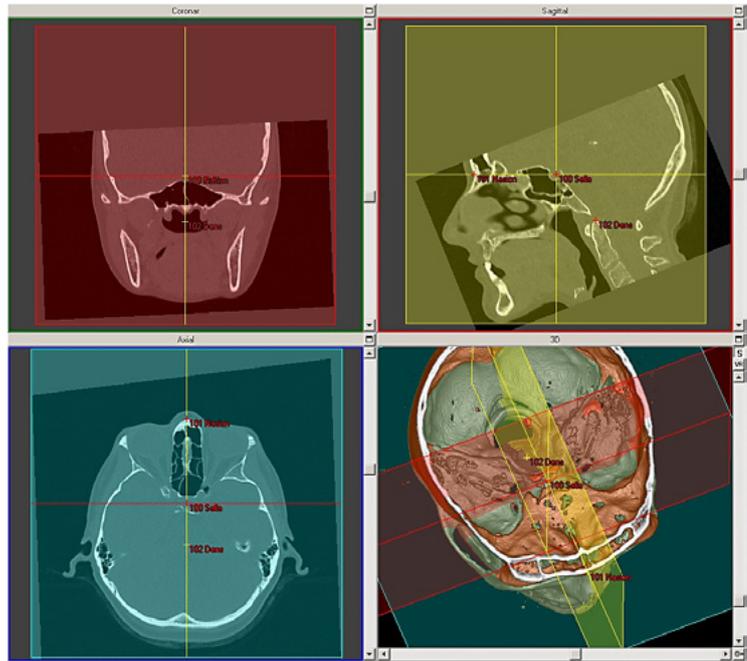
Im Jahre 2006 kam eine weitere Studie hinzu. Es wurde die Effizienz von GC Tooth Mousse zur Reduzierung und Vermeidung von „White Spots“ während der kieferorthopädischen Behandlung untersucht.

Qualitätsorientierte Evaluation kieferorthopädischer Therapiekonzepte

Im Rahmen des im Jahre 2000 eingeführten Qualitätsmanagements werden Studien zur Evaluierung des kieferorthopädischen Behandlungserfolges unter Anwendung international gültiger Indizes durchgeführt.

Distractionosteogenese

Im Rahmen eines laufenden Forschungsprojektes werden Langzeitstudien zur Gesichtsschä-



CT-basierte kraniofaziale 3D-Diagnostik

delentwicklung nach Mittelgesicht- und Unterkieferdistraktionen anhand von Fernröntgenseitenbildern vorgenommen.

Untersuchung der Biokompatibilität und biomechanischer Eigenschaften kieferorthopädischer Komponenten

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Untersuchung der Biokompatibilität und biomechanischer Eigenschaften kieferorthopädischer Komponenten, der in Kooperation mit der Zahnklinik- 2 und dem Lehrstuhl für Mineralogie erfolgt.

Dies beinhaltet die Untersuchung der systemischen Belastung von Legierungsbestandteilen metallischer kieferorthopädischer Apparaturen sowie Untersuchungen biomechanischer Fragestellungen zu Mikrobewegungen kieferorthopädischer Mini-Implantate.

Ein weiteres Projekt in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik und der Anatomie 2 hat die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Primärstabilität von kieferorthopädischen Mini-Implantaten und Knocheneigenschaften zum Inhalt.

Lehre

Traditionelle Unterrichtsformen (Kurrikulare Lehrveranstaltungen, patientenorientierte propädeutische und klinische Kurse und Seminare, poliklinische Veranstaltungen und optionale Lehrveranstaltungen) werden durch zusätzliche und interdisziplinäre Veranstaltungen, insbesondere psychosomatisch-orientierte Lehrangebote ergänzt.

Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur klinischen, realitätsnahen Hospitation in allen Bereichen der kieferorthopädischen Ambulanz. Zudem werden Möglichkeiten zum Selbststudium anhand ausgewählter Unterla-

gen (Modelle, Fotos und Röntgenbildern) ermöglicht.

Die Entwicklung einer tragfähigen e-learning-Plattform wird ausdrücklich unterstützt.

Ausgewählte Publikationen

Greiner M, Greiner A, Hirschfelder U (2007) Variance of landmarks in digital evaluations: comparison between CT-based and conventional digital lateral cephalometric radiographs. *J Orofac Orthop*, 68: 290-8

Holst S, Hegenbarth EA, Schlegel KA, Holst AI (2007) Restoration of a nonrestorable central incisor using forced orthodontic eruption, immediate implant placement, and an all-ceramic restoration: A clinical report. *J Prosthet Dent*, 98: 251-5

Lovrov S, Hertrich K, Hirschfelder U (2007) Enamel Demineralization during Fixed Orthodontic Treatment - Incidence and Correlation to Various Oral-hygiene Parameters. *J Orofac Orthop*, 68: 353-363

Stec-Slonicz M, Szczepaska J, Hirschfelder U (2007) Comparison of caries prevalence in two populations of cleft patients. *Cleft Palate Craniofac J*, 44: 532-7

Holzmeier M, Schaubmayr M, Dasch W, Hirschfelder U (2008) A new generation of self-etching adhesives: comparison with traditional acid etch technique. *J Orofac Orthop*, 69: 78-93

Stauber I, Vairaktaris E, Holst A, Schuster M, Hirschfelder U, Neukam FW, Nkenke E (2008) Three-dimensional analysis of facial symmetry in cleft lip and palate patients using optical surface data. *J Orofac Orthop*, 69: 268-82

Kongresse und überregionale Fortbildungen

19.–20.04.2007: Lingualtechnik - Dr. Wiechmann, Erlangen

08.–10.11.2007: Troubleshooting - Prof. Hasund, Erlangen

01.01.–31.12.2007: Kurrikulare Weiterbildung zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie, Erlangen

20.–22.11.2008: Klasse III - Behandlung - Prof. Hasund, Erlangen

01.01.–31.12.2008: Kurrikulare Weiterbildung zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie, Erlangen

Sonderforschungsbereich 423: Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen

Sprecher

Prof. Dr. med. K.-U. Eckardt

Anschrift

Medizinische Klinik 4 -
Nephrologie und Hypertensiologie
Loschgstraße 8
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536259
Fax: +49 9131 85-39202
nina.hauck@uk-erlangen.de
www.sfb423.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Akute und chronische Nierenerkrankungen haben weltweit eine zunehmende medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz. Allein in Deutschland benötigen ca. 85.000 Patienten eine dauerhafte Nierensatztherapie 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 zurzeit kooperieren im Rahmen des SFB 423 an der Universität Erlangen-Nürnberg Wissenschaftler aus neun 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 langfristige 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 Forschungsverbände überhaupt, der sich schwerpunktmäßig mit der Erforschung von Nierenerkrankungen beschäftigt.

Förderperiode: 1999 - 2010

Forschung

Projektbereich A: Pathophysiologie renaler Zellen und initiale Schädigungsmechanismen

Der Projektbereich A umfasst acht Teilprojekte, die sich mit der Pathophysiologie und den Me-

chanismen der frühen Schädigung von glomerulären und tubulären Zellen beschäftigen. Das erste Projekt (A1) analysiert Mechanismen der Entstehung der Lupus-Nephritis, insbesondere die Rolle der anti-DNA Autoantikörper, ihre Bindung an das Glomerulum sowie die anschließende Entzündung und Schädigung. Das zweite Projekt (A2) beschäftigt sich mit der Zell-Matrix-Interaktion im Mesangium und im renalen tubulären Interstitium sowie mit der speziellen Rolle von $\alpha 8$ Integrin. Im Mittelpunkt des Projektes A12 steht die Regulation des epithelialen Natriumkanals (ENaC) in distalen Tubuluszellen.

Dabei werden Mechanismen untersucht, die potentiell relevant sind für die Pathogenese einer sekundären Hypertonie bei Patienten mit einer Nierenerkrankung. Zwei Projekte (A14, A16) beschäftigen sich mit der Regulation und pathophysiologischen Bedeutung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren HIF-1 und HIF-2. Das Projekt A14 untersucht die Regulation der Genexpression sowie die funktionelle Bedeutung von HIF-Prolylhydroxylasen, welche für die sauerstoffabhängige Destabilisierung von HIF wichtig sind. Während das langfristige Ziel dieses Projekts die Validierung des HIF-Signalweges als potentiell neues Ziel für die Nephroprotektion darstellt, befasst sich das Projekt A16 mit den schädlichen Auswirkungen der HIF-Überexpression in Nierentumoren. Zwei Gene, die wegen eines Defekts des VHL-Gens in Nierentumoren verstärkt exprimiert werden und möglicherweise bei der Tumorphoregression eine wichtige Rolle spielen, werden im Detail untersucht. Im Projekt A15 wird die funktionelle Bedeutung des antiapoptotischen Proteins Survivin in der Niere untersucht. Die ausgeprägte Anreicherung dieses Proteins im Bürstensaum proximaler Tubuluszellen wurde in der letzten Förderperiode erstmals beschrieben.

Das Projekt A17 analysiert die Rolle der p38MAPK während der Entwicklung der rapid progredienten Glomerulonephritis. Dabei sollen neue Zielgene für eine medikamentöse Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung identifiziert werden, die bisher nur durch eine unspezifische Immunsuppression beeinflusst werden kann. Das achte Projekt in diesem Bereich (A18) untersucht syndromale Erkrankungen mit kongenitaler oder infantiler Nephrose. Mit Hilfe von komplexen genetischen Ansätzen sollen in diesem Projekt wichtige, pathogenetisch relevante Moleküle identifiziert werden, welche auch bei nichtvererbaren ne-

phrotischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen könnten.

Projektbereich B: Pathomechanismen progredienter Nierenschäden

Im Mittelpunkt des Projektbereiches B stehen die komplexen Mechanismen, die das Fortschreiten von renalen Erkrankungen beeinflussen. Diese Studien beabsichtigen ebenfalls, neue Ziele für eine Intervention zu identifizieren. Im Projekt B5 werden Versuche mit transgenen Tieren sowie Studien am Menschen durchgeführt, um die endotheliale Dysfunktion in der renalen Zirkulation sowie die Rolle von oxidativem Stress bei der Progression der diabetischen Nephropathie zu bestimmen. Das Projekt B6 beschäftigt sich mit der funktionellen Bedeutung von Thrombospondin 1 und 2 für die Regulation von chronischen Nierenerkrankungen und befasst sich in der aktuellen Antragsperiode mit dem Einfluss dieser Moleküle auf die chronische Allograftnephropathie. Zwei weitere Projekte des Projektbereiches B untersuchen verschiedene Modulatoren von Entzündungsprozessen. Das Projekt B12 bearbeitet die funktionelle Relevanz von renalen afferenten Neuronen für Entzündungs- und Vernarbungsmechanismen in der Niere. Dieses Projekt vereint komplexe neurophysiologische Untersuchungen mit der Anwendung pharmakologischer Modulatoren der Freisetzung und Funktion von Neurotransmittern. Im Projekt B13 stehen die Effekte intrauteriner Wachstumsrestriktion und perinataler Programmierung und Reprogrammierung auf die Anfälligkeit für renale Schäden während der nachfolgenden Entwicklung im Mittelpunkt.

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.

Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und Virale Immundefizienz

Sprecher

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein

Anschrift

Virologisches Institut –
Klinische und Molekulare Virologie
Schloßgarten 4
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523563
Fax: +49 9131 8522101
fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de
www.viro.med.uni-erlangen.de/sfb466/
sfb466.htm

Aufgaben und Struktur

Die AIDS-Epidemie ist eine globale Bedrohung. Eine wirksame Impfpflicht wäre nötig; hierzu fehlen jedoch bislang die biologischen Grundlagen. Die antiretrovirale Therapie hat in den zurückliegenden Jahren signifikante Fortschritte erbracht. Sie ist jedoch aufwändig und von einer umfassenden diagnostischen Therapiesteuerung abhängig. Ein Gesundheitsproblem dieser Dimension erfordert weitere Forschung zu den Grundlagen der Virusreplikation und der Immunbiologie. Die Pathogenese-forschung zur Immundefizienz überschneidet sich in zahlreichen Punkten mit den Grundfragen zur Aktivierung, Differenzierung, Wachstumskontrolle und Destruktion lymphatischer Zellen und anderer Elemente des hämatopoetischen Systems. Hieraus ergibt sich eine Verflechtung mit den Mechanismen der onkogenen Transformation durch virale Genprodukte und zelluläre Onkogene im hämatopoetischen System. Das Programm des Sonderforschungsbereiches (SFB) 466 orientiert sich an diesen pathogenetisch relevanten Grundfragen an einem Kreuzungspunkt der Zellbiologie. Der Sonderforschungsbereich hat Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät und der Biologie an der Universität Erlangen-Nürnberg sowie Strukturbiologen der Universität Bayreuth zusammengeführt. Zum SFB 466 zählt die Nachwuchsgruppe von PD Dr. Stefan Pöhlmann, die bis März 2008 im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum angesiedelt war.

Förderperiode: 1996 - 2008

Forschung

Der Sonderforschungsbereich befasst sich mit den Kontrollmechanismen der Lymphozyten-Aktivierung und -Proliferation, mit der Transformation durch virale Genprodukte sowie der Apoptose und Destruktion lymphatischer Zellen. Lymphozyten-Aktivierung und -Destruktion folgen auf weiten Strecken den gleichen Signalketten. Damit findet der Sonderforschungsbereich seine Identität in molekular- und zellbiologischen Forschungsprojekten zur Pathogenese von Immundefizienz und Leukämogenese. Sie zielen auf das molekulare Verständnis der Pathogenese von viraler Immundefizienz und von Mechanismen der kontrollierten und autonomen Lymphozyten-Proliferation. So trägt der Sonderforschungsbereich zum Verständnis der Transformation hämatopoetischer Zellen und der Progression in Tumoren des lymphatischen Systems bei. Der Sonderforschungsbereich 466 ist der einzige deutsche Forschungsverbund dieser Art, der sich auf breiterer Basis mit den molekularen Grundlagen der Biologie der erworbenen Immundefizienz befasst.

Projektbereich A: Struktur und Funktion retroviraler Proteine

Der Projektbereich A beinhaltet fünf Teilprojekte zu Struktur- und Regulatorproteinen der humanen Immundefizienzviren. Ein Teilprojekt zielt auf die Persistenz von HIV unter hochaktiver antiretroviraler Therapie. Es gilt zu verstehen, in welchen Zellkompartimenten die Viren sich aufhalten und wie der Variantenreichtum zustande kommt. Ferner wird die molekulare Struktur und Wirkweise des viralen Polyproteins Pr55Gag und seine Funktionen für die Reifung der humanen Immundefizienzviren und die Interaktion von HIV mit dem nativen Immunsystem analysiert, ebenso wie die pathogenetische Rolle von Dendritischen Zellen (DC) für Mechanismen der Immunevasion von Immundefizienzviren. Auch die Nachwuchsgruppe befasst sich mit der pathogenetischen Rolle von DC. Für die DC-vermittelte HIV-Übertragung ist das Lektin DC-SIGN relevant.

Projektbereich B: Signalketten der T-Zell-Aktivierung und -Destruktion

Der Projektbereich B besteht aus sechs Teilprojekten, die sich mit Fragen der Signaltransduktion in hämatopoetischen Zellen befassen und Abläufe der Aktivierung und Destruktion in hämatopoetischen Zellen aufzeichnen. Ein Teilprojekt untersucht Multiprotein-Komplexe, die mit NFAT-Transkriptionsfaktoren in lymphoiden Zellen gebildet werden, je ein weiteres Teilprojekt untersucht die Funktion des löslichen CD83-Proteins, welches die T-Zell-Aktivierung beeinflusst, und den T-Zell-Response gegen HIV-Proteine. Weitere Teilprojekte konzentrieren sich auf die Aufklärung intrazellulärer Signalketten, welche die proliferative Expansion und Differenzierung früher B-lymphoider Zellen unter Kontrolle des prä-B-Zellrezeptors kontrollieren, und die Analyse der Signaltransduktion von Zytokin-Rezeptoren sowie von Signalkaskaden in B-Lymphozyten.

Projektbereich C: Lymphozytentransformation und maligne Progression

Der Projektbereich C des SFBs besteht aus fünf Teilprojekten und beinhaltet vor allem onkologische Aspekte. Zwei Teilprojekte befassen sich mit Grundlagen der Transformation von T-Lymphozyten durch das menschliche T-Zell-Leukämievirus und Signalketten der T-Zell-Transformation durch Rhadinovirus-Onkoproteine. Auch ein weiteres Teilprojekt untersucht ein Rhadinovirus, das humane Kaposi-Sarkom-assoziierte Herpesvirus 8. Schließlich wird untersucht, wie Epstein-Barr-Virus (EBV) in B-Lymphozyten des Organismus persistiert.

Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Hillen

Anschrift

Lehrstuhl für Mikrobiologie
Department Biologie
Naturwissenschaftliche Fakultät
Stadtplatz 5
91058 Erlangen
Tel.: +49 9131 8528081
Fax: +49 9131 8528082
whillen@biologie.uni-erlangen.de
www.biologie.uni-erlangen.de/mibi/sfb

Aufgaben und Struktur

Transkriptionsfaktoren sind zentrale Regulatoren der Genexpression und bestimmen die Biologie aller Organismen inklusive des Menschen. Aus diesem Grund besitzen sie auch Relevanz für menschliche Erkrankungen. Transkriptionsfaktoren stellen das zentrale Forschungsobjekt des SFB 473 „Schaltvorgänge der Transkription“ dar, der seit 1997 gefördert wird und sich aus 13 Gruppen der Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Fakultäten zusammensetzt. Im SFB 473 werden strukturelle, biochemische und theoretische Ansätze verfolgt, um Regulatorproteine der Transkription und ihre Effekten, Regulationsmechanismen und Integration in Signalwege zu untersuchen. Die analysierten Regulatorproteine stammen aus Bakterien, Pflanzen und Säugetieren und sind entweder Transkriptionsfaktoren oder Sensoren von Proteinen, die Information nach ihrer Verarbeitung an Transkriptionsfaktoren als Antwort auf den physiologischen Status der Zelle, die An- oder Abwesenheit von Signal- und Nahrungsstoffen oder die interzelluläre Kommunikation weiterleiten.

Förderperiode: 1997 – 2009

Forschung

Der interdisziplinäre SFB integriert ein weites Spektrum biologischer und medizinischer Fragestellungen in verschiedenen Organismen. Die Arbeit an verschiedenen Organismen hat sich als sehr fruchtbar herausgestellt, da transkriptionell regulatorische Mechanismen in ihren Grundzügen sehr ähnlich sind und nur die Ausformung durch ihre Verwendung in unterschiedlichen Kommunikationsmustern von Organismus zu Organismus variieren. So kön-

nen auch die einzelnen Arbeitsgruppen vom Austausch mechanistischer Prinzipien und der Methodenvielfalt profitieren und anderweitig entdeckte regulatorische Mechanismen in die Analyse ihrer spezifischen Modellsysteme integrieren. Daraus resultierten in der Vergangenheit zahlreiche neue Erkenntnisse in den einzelnen Projekten. Der SFB ist in drei Projektbereiche unterteilt.

Projektbereich B: Modulation und Interaktion transkriptioneller Regulatoren

Dieser Projektbereich verbindet Forschungsansätze zur molekularen Analyse transkriptioneller Schaltermoleküle. Der Schaltmechanismus kann entweder durch kovalente Modifikation ausgelöst werden, oder aber durch Änderung der Lokalisation bei viralen Transkriptionsfaktoren bzw. im Falle des Tet Repressors durch allosterische Konformationsänderungen. Die gemeinsame Bearbeitung bakterieller und menschlicher Regulatoren macht auch deshalb Sinn, weil der Tet-Repressor mittlerweile in fast allen Organismen zur Genregulation eingesetzt wird. Tetrazyklin-abhängige Genregulation ist eines der meist untersuchten und best verstandenen Systeme der transkriptionellen Regulation. Es stellt folglich ein Paradigma für transkriptionelle Schaltprozesse dar. Außerdem können Untersuchungen am Tet-Repressor dazu dienen, fundamentale Proteineigenschaften aufzudecken, wie z.B. Plastizität von Effektor-Bindestellen, dynamische und konformationelle Änderungen bei allosterischen Proteinen und Protein-Protein Interaktionen. Die Untersuchungen vereinen Ansätze aus der angewandten und der theoretischen Chemie mit solchen der molekularen Genetik in kollaborativem Vorgehen.

Projektbereich C: Signalwege zu transkriptionellen Regulatorproteinen

Die in diesem Projektbereich untersuchten Transkriptionsfaktoren sind alle an Signalwege angeschlossen und in ihrer Aktivität als transkriptioneller Schalter von diversen Signalproteinen abhängig. Molekulargenetische und theoretische Aspekte dieser Signalgebung werden in Kooperation bei der Kataboliten-Repression in Gram-positiven Bakterien, dem Stickstoff-Metabolismus von Corynebakterien und der Rolle von β -Catenin bei Tumoren untersucht. Den Projekten gemein ist ein mehr oder weniger komplexer Signalweg, der vom physiologischen oder proliferativen Status aus zum Transkriptionsfaktor führt. Vor allem die mole-

kularen Aspekte dieser Vorgänge sollen im Projektbereich C untersucht werden.

Projektbereich D: Transkriptionsfaktoren bei der Differenzierung

Die in diesem Projektbereich zusammengeführten Ansätze verfolgen das gemeinsame Ziel, auf molekularer Ebene solche Transkriptionsfaktoren zu verstehen, die an Differenzierungsprozessen beteiligt sind. In den Projekten werden vor allem Differenzierungsprozesse in Säugetieren inklusive des Menschen untersucht, einschließlich des MLL/ENL Onkoproteins in Hämatopoese und Leukämien, des GCM-Proteins in Embryonalentwicklung und Erkrankungen des Menschen und des Sox8-Faktors bei mesodermalen Differenzierungsprozessen. Weiterhin soll verstanden werden, wie Änderungen der DNA-Topologie von Transkriptionsfaktoren zur transkriptionellen Steuerung eingesetzt werden und wie mittels snoRNAs auch nach der Transkription durch alternatives Spleißen Genexpression reguliert werden kann. Gerade letzteres besitzt erhebliche Implikationen im Kontext menschlicher Erkrankungen.

Lehre

Alle am SFB beteiligten Gruppen sind an der curricularen Lehre ihrer Fakultäten beteiligt. Der SFB bietet seit seiner Bewilligung ein attraktives Umfeld zur Erstellung zahlreicher Diplom-, Master- sowie medizinischer und naturwissenschaftlicher Doktorarbeiten. Gemeinsame Ausbildungs- und Lehrveranstaltungen schließen ein wöchentlich stattfindendes Seminar, ein Gastwissenschaftler-Programm und internationale Symposia ein, die alle zwei Jahre mit Beteiligung führender Forscherpersönlichkeiten durchgeführt werden.

Sonderforschungsbereich 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom

Sprecher

Prof. Dr. med. Elke Lütjen-Drecoll

Anschrift

Institut für Anatomie, Lehrstuhl II
Universitätsstraße 19
91054 Erlangen
Tel. +49 9131 8522864
Fax. +49 9131 8522862
anat2.gl@anatomie2.med.uni-erlangen.de
www.anatomie2.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Glaukome sind chronisch-neurodegenerative Erkrankungen, die unbehandelt durch einen langsam progredienten, irreversiblen Verlust retinaler Ganglienzellen und Sehnervenfasern zur Erblindung führen. Der seit 1997 geförderte SFB 539 integriert eine Klinik (Augenklinik) und fünf klinisch-theoretische Institute (Institut für Anatomie II, Institut für Biochemie und Molekulare Medizin, Institut für Humangenetik, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie) der Medizinischen Fakultät, den Lehrstuhl für Tierphysiologie der Naturwissenschaftlichen Fakultät sowie den Lehrstuhl für Informatik 5 (Mustererkennung) der Technischen Fakultät. Er repräsentiert den bislang einzigen SFB in der Augenheilkunde.

Zielsetzung des SFB 539 ist es, die diagnostischen Methoden der Früherkennung und Verlaufskontrolle chronischer Glaukomerkrankungen zu verbessern und die an den multifaktoriellen Glaukomsursachen und Glaukomschäden beteiligten pathogenetischen Faktoren zu analysieren, um langfristig rationale Therapieansätze entwickeln zu können.

Förderperiode: 1997 – 2009.

Forschung

Projektbereich A: Glaukomschäden an Sehnerv und Netzhaut

Dieser Projektbereich befasst sich mit den morphologischen sowie funktionell-sensorischen Glaukomschäden an Sehnerv und Netzhaut. Zur frühdiagnostischen Beurteilung struktureller Papillenschäden und Messung funktioneller Ausfälle wurden neue sensitivere und spezifischere Imaging- und Testverfahren etabliert und in der klinischen Routine-Diagnostik implementiert (z.B. Spectral Domain-OCT,

FDT-Perimetrie), teilweise auch zum kommerziell erhältlichen Gerät weiterentwickelt (z.B. Erlanger Flimmertest; RETI-Port). Weiterhin wurde auf der Grundlage telemedizinischer und musteranalytischer Methoden ein systematisches Glaukom-Screeningverfahren zur bevölkerungsbasierten Früherkennung von Glaukomen entwickelt. In grundlagenwissenschaftlichen Projekten wurden die am retinalen Ganglienzelluntergang beteiligten molekularen Pathomechanismen, wie z.B. Rezeptormechanismen neurotoxischer Prozesse, Mechanismen oxidativer Zellschädigung, Ionentransportmechanismen sowie Veränderungen in der Protein- und Genexpression glaukomatös geschädigter Ganglienzellen analysiert.

Projektbereich B: Pathogenetische Faktoren

Der Projektbereich widmet sich der Erforschung der Glaukomsursachen im Bereich der Kammerwasserabflussstrukturen und der okulären Mikrozirkulation. Dabei konnten zentrale molekulare Pathomechanismen der Erhöhung des Augeninnendrucks, dem Hauptrisikofaktor für die Entstehung der meisten Glaukomerkrankungen, anhand von humanen Glaukospenderaugen, in vitro-Modellsystemen sowie etablierten Mausmodellen identifiziert werden. Insbesondere wurde die Bedeutung von extrazellulärer Matrix, Wachstumsfaktoren, oxidativem Stress, Immunmechanismen und COX-2-regulierten Prostaglandinen und Matrixmetalloproteinasen für die Druckerhöhung analysiert. Die molekulare Analyse des Pseudoexfoliationssyndroms, einer generalisierten Erkrankung der extrazellulären Matrix und häufige Glaukomsursache, führte zu einem schlüssigen Pathogenese-konzept einer stress-induzierten Elastose. Veränderungen der intraokularen Gefäßgebiete einschließlich der zugehörigen Innervation wurden an Glaukospenderaugen sowie an Tiermodellen analysiert. Die Ergebnisse lieferten zahlreiche konkrete Ansatzpunkte für weiterführende translationale klinische Forschungsprojekte und neue Therapieansätze.

Projektbereich C: Klinische Biometrie und genetische Untersuchungen

Die Analyse genetischer Faktoren sowie die medizinisch-bioinformatische Datenintegration und -auswertung ist Inhalt des dritten Projektbereichs. Mittels molekulargenetischer Kopplungsanalysen und genomweiter Assoziationsstudien konnten sowohl neue Mutationen in bekannten Glaukomenen sowie neue Glau-

komene 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 seit 1991 dezentral erhobenen medizinischen Daten von über 1500 Glaukopatienten 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, v.a. die Evaluierung des prognostischen und prädiktiven Werts diagnostischer Verfahren in Langzeit-Verlaufsanalysen, wirkungsvoll unterstützt wurden.

Lehre

Die in den SFB 539 integrierten Arbeitsgruppen beteiligten sich an der Doktorandenausbildung von Medizinern, Molekularmedizinern, Naturwissenschaftlern und Ingenieuren. Die Betreuung der Dissertationen erfolgt z.T. im Rahmen der Graduiertenschule „Advanced Optical Technologies“. Zudem sind die Projektleiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studenten verschiedener Fachrichtungen (Medizin, Biologie, Technik) und an dem forschungsorientierten Studiengang Molekulare Medizin sowie am Mentoringprogramm ARIADNEMed für Nachwuchswissenschaftlerinnen beteiligt.

Sonderforschungsbereich 603: Modellbasierte Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten

Sprecher

Prof. Dr. Ing. Günther Greiner

Anschrift

Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung
Technische Fakultät
Am Weichselgarten
91058 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529199
Fax: +49 9131 8529131
greiner@informatik.uni-erlangen.de
www9.informatik.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Beteiligte Einrichtungen an der Technischen Fakultät: Lehrstuhl für Mustererkennung, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Lehrstuhl für Fertigungstechnologie, Lehrstuhl für Strömungsmechanik, Lehrstuhl für Qualitätsmanagement und Fertigungsmesstechnik, Lehrstuhl für Sensorik.

Beteiligte Einrichtungen an der Naturwissenschaftlichen Fakultät: Lehrstuhl für Optik.

Beteiligte Einrichtungen an der Medizinischen Fakultät: Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik, Chirurgische Klinik, Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik.

Förderperiode: 1998 – 2007.

Forschung

Der Sonderforschungsbereich strebt eine einheitliche und praktisch erprobte Methodik für Analyse und Entwurf von informationsverarbeitenden Systemen an, die Bilder, Sensordaten und Szenenbeschreibungen von realistischer Komplexität interpretieren und visualisieren. Dazu werden Anwendungsbeispiele aus Medizin und Technik exemplarisch aufgegriffen. An Systeme, die reale Objekte und Beziehungen zwischen Objekten in allen wichtigen Details selbstständig erkennen, analysieren, auf ein dreidimensionales Modell abbilden, in der Bewegung verfolgen oder als Maßstab für eine Simulation verwenden sollen, sind hohe Anforderungen zu stellen. Innovative Lösungen der damit verbundenen Probleme sollen für Bildverarbeitung und Computergraphik gleichermaßen anwendbar sein. Kernthemen des langfristigen Forschungsprogramms sind modellbasierte Ansätze, Optimierungsverfahren, Auflösungshierarchien und Fusion von Sensordaten. In den drei Projektbereichen werden Modelle für zeitinvariante 3D-Oberflächen, für zeitveränderliche 3D-Oberflächen sowie für Volumina und höherdimensionale Strukturen untersucht.

Sonderforschungsbereich 643: Strategien der zellulären Immunintervention

Sprecher:

Prof. Dr. med. Gerold Schuler

Anschrift:

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533819
Fax: +49 9131 8533701
brigitte.woelfel@uk-erlangen.de
www.sfb643.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Der SFB 643 „Strategien der zellulären Immunintervention“ besteht seit Juli 2004 und befindet sich zurzeit in der zweiten Förderperiode. Das gemeinsame langfristige Forschungsziel ist die erfolgreiche Umsetzung immunologischen Wissens in Behandlungsverfahren, die auf einer Manipulation des Immunsystems, d.h. auf Immunintervention beruhen. Die Umsetzung von Ergebnissen der immunologischen Grundlagen- und präklinischen Forschung in die Klinik ist von beträchtlicher sozialer und ökonomischer Bedeutung. Immunologische Mechanismen spielen bei vielen Erkrankungen eine zentrale Rolle. Sie stellen einen Ansatzpunkt zur Entwicklung neuer Therapien von Krebs, entzündlichen und Autoimmunerkrankungen dar, die sicherer, effektiver und kostengünstiger sein werden als die zurzeit zur Verfügung stehenden Strategien. Das Forschungsprogramm umfasst drei stark vernetzte Schwerpunkte: A) die immunologischen Grundlagen, B) die Immunintervention im Tiermodell und C) die therapeutische Applikation im Menschen. Förderperiode: seit 2004.

Forschung

In Folge werden repräsentativ einige Projekte kurz dargestellt. Im Teilprojekt von Prof. U. Schubert wird die Bedeutung des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) für die Präsentation von antigenen Peptiden über den Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I)-Pathway untersucht.

Frau Prof. D. Dudziak entwickelt in ihrem Teilprojekt neue Strategien zur Antigenbeladung von Dendritischen Zellen (DZ). Diese Untersuchungen sollen wichtige Erkenntnisse für das Verständnis von DZ-Subpopulationen im humanen Gewebe sowie neue Möglichkeiten in der Tumor-Therapie beim Menschen aufzeigen.

Im Teilprojekt von Herrn Prof. F. Nimmerjahn stehen Antikörper im Mittelpunkt. Diese sind ein essentieller Bestandteil des körpereigenen Verteidigungssystems gegen eingedrungene pathogene Mikroorganismen und zeigen vielversprechende Resultate in der Tumorthherapie. Die Zelltypen, welche hierbei die entscheidende Rolle spielen, sollen unter Verwendung von *in vivo* Modellsystemen näher charakterisiert werden. Als Modellsystem für die Antikörpervermittelte Zytotoxizität wird ein Melanoma-Tumormodell verwendet (siehe Abb. 1).

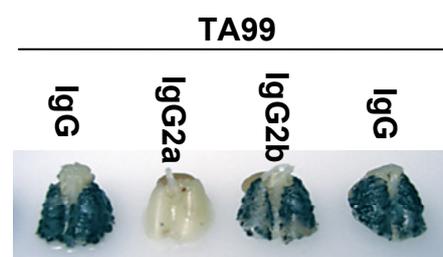


Abb. 1: Gezeigt sind Lungenmetastasen von Mäusen nach Injektion von Melanomzellen, die mit verschiedenen Varianten eines therapeutischen Antikörpers (TA99) behandelt wurden.

Das Teilprojekt von Prof. T. Winkler und Prof. M. Mach beschäftigt sich mit dem adoptiven Zelltransfer von Gedächtnis B-Lymphozyten als ein neues Zelltherapeutikum bei Infektionen mit Zytomegalievirus (CMV) nach Transplantation. Ein wesentliches Ziel der Transplantationsmedizin ist, das Immunsystem im Kampf gegen das Virus zu unterstützen. Um die humorale Immunität der Patienten zu stärken, werden hierbei neuartige zell-basierte Therapieformen untersucht. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Gedächtnis B-Lymphozyten das Virus sehr schnell kontrollieren können (siehe Abb.2). Dies stellt die Basis zur Umsetzung dieser Strategie im Menschen dar.

Im Teilprojekt von Prof. L. Nitschke werden neu entwickelte Liganden-Analoga für CD22, einem mit dem B-Zellrezeptor assoziierten inhibitorischen Ko-Rezeptor, im Hinblick auf eine therapeutische Manipulation von B-Zellen, untersucht. CD22 spielt wahrscheinlich beim „homing“ von zirkulierenden B-Zellen und Plasmazellen ins Knochenmark eine wichtige Rolle. Die Blockade des „homings“ wird als neuer Therapieansatz für das Multiple Myelom exploriert.

Im Teilprojekt von Frau Dr. E. Zinser und Herrn Prof. A. Steinkasserer steht das immunmodulatorische Potential des löslichen CD83-Moleküls im Mittelpunkt. Dieses Molekül ist in der Lage, die Lähmungserscheinungen der Experimentellen-Autoimmun-Enzephalomyelitis (= Modell für die humane Multiple Sklerose) effizient zu hemmen und die Abstoßungsreaktion von Transplantaten deutlich zu verringern. Diese Befunde stellen die Basis für die weitere präklinische und klinische Entwicklung dar.

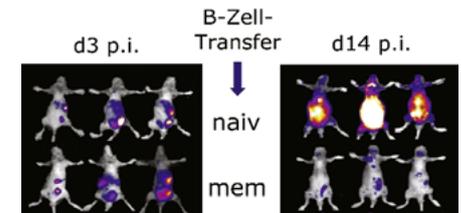


Abb. 2: Gedächtnis B-Lymphozyten können immundefiziente Mäuse vor einer CMV Infektion schützen (in vivo Biolumineszenz-Analysen).

Ziel des Projekts von Frau PD Dr. B. Schuler-Thurner, Herrn Dr. N. Schaft und Herrn Prof. G. Schuler ist die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer immunologischer Therapieansätze insbesondere zur Behandlung maligner Tumoren mittels modifizierter, autologer DZ. Es wurden bereits mehrere klinische Phase I-Studien mit Peptid-beladenen DZ durchgeführt und eine weitere Studie, bei welcher die DZ mit RNAs für die Tumorantigene MAGE-3, MelanA und Survivin beladen wurden, wurde initiiert. Darüber hinaus werden neue und verbesserte Methoden zur Antigenbeladung und DZ-Modulation mittels RNA-Transfektion entwickelt. Im Teilprojekt von Herrn Prof. A. Mackensen steht der adoptive T-Zell-Transfer im Mittelpunkt. In einer ersten klinischen Phase I/II-Studie zum adoptiven Transfer von TAA-spezifischen T-Zellen wurde die Machbarkeit und Antitumoraktivität bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom gezeigt. Voraussetzung für eine effektive T-Zelltherapie ist die *in vivo* Persistenz und/oder Expansion der transferierten T-Zellen und ein Homing in den Tumor. Daher werden verschiedene Strategien entwickelt, um die Proliferation, Migration und Persistenz infundierter T-Zellen zu verbessern.

Klinische Forschergruppe 106: Endorganschäden bei arterieller Hypertonie

Sprecher

Prof. Dr. med. Roland E. Schmieder

Anschrift

Medizinische Klinik 4 - Nephrologie und Hypertensiologie
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536245
Fax: +49 9131 8539209
roland.schmieder@uk-erlangen.de
www.crc-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Beteiligte Institute und Lehrstühle sind Abteilung für Nephropathologie, Augenklinik, Medizinische Klinik 2, Medizinische Klinik 4 und die Nuklearmedizinische Klinik.

Forschung

Forschungsschwerpunkt des Programms sind Endorganschäden an Herz, Nieren, Auge, Gefäße und Endothel. Da die Ausprägung dieser Schäden individuell sehr unterschiedlich ist, wurden in der klinischen Forschergruppe die nicht-hämodynamischen Faktoren identifiziert, die bei der arteriellen Hypertonie zur Ausprägung der Endorganschädigung führen bzw. diese verstärken. Weiterhin wurden neben der pathophysiologischen Rolle die therapeutische Beeinflussung humoraler, nervaler und proinflammatorischer Faktoren interdisziplinär analysiert.

Im Rahmen der klinischen Forschergruppe (KFO 106) wurde an der Medizinischen Klinik 4 eine klinische Forschungseinheit (Clinical Research Unit) speziell für die Durchführung der klinischen Untersuchung bei Hypertonikern und vaskulär erkrankten Patienten aufgebaut. Nach Beendigung der Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft wurde die Klinische Forschungsstation in den Universitäts-Klinikumshaushalt überführt. Dieses Clinical Research Center mit Fokus auf die patientennahe klinische Forschung wird weiterhin eine Plattform darstellen, um Forschungsansätze mit dem Schwerpunkt Hypertensiologie und vaskuläre Medizin bei Probanden und Patienten entsprechend den Qualitätsanforderungen und Regularien für klinische Arzneimittelstudien nach Arzneimittelgesetz und universitär in-

itierten Studien zu realisieren. Gleichmaßen werden aber auch experimentelle Forschungsansätze in Laboratorien verfolgt, um translationale Ansätze vor Ort in einer Forschungsgruppe zu realisieren.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der translationalen Ansätze der KFO, dass nicht-hämodynamische Faktoren eine sehr wichtige Rolle für die Ausprägung der Organschäden bei arterieller Hypertonie spielen. Dabei wurden methodische Fortschritte in der Erfassung der gestörten Endothelfunktion als Prognoseparameter in Zielorganen (Nieren, Retina) erzielt.

Es konnten Erkenntnisse zur Rolle des Hormons Aldosteron für die Entstehung von Endorganschäden dabei gewonnen werden. In einer Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit therapieresistenter Hypertonie konnte gezeigt werden, dass ein Blocker des Mineralkortikoid-Rezeptors blutdruckunabhängig die linksventrikuläre Hypertrophie der Patienten verbessert.

Weiterhin wurden Endothelfunktion und Inflammation bei arterieller Hypertonie untersucht. Dabei wurden methodische Fortschritte in der Erfassung von Struktur und Endothelfunktion kleiner Widerstandsgefäße am Menschen erzielt: die Laser-Doppler Flow Messung retinaler Arteriolen erwies sich als geeignete Technik, um die bei der Hypertonie gestörte Endothelfunktion in diesem wichtigen Gefäßbett ebenso zu erfassen, wie ihre Modifikation durch Hemmer des Renin-Angiotensin Systems. Es konnte gezeigt werden, dass strukturelle Veränderungen dieser Arteriolen mit einem erhöhten Gefäßrisiko einhergeht. Weiterhin wurden Hinweise auf die Bedeutung einer verminderten Aufnahme von L-Arginin gewonnen, ein Phänomen, das sich sowohl am Patienten als auch in vitro an isolierten Zellen nachweisen ließ.

Erhöhte Marker inflammatorischer Aktivität im Blut ließen sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie erst bei einer deutlichen Erhöhung des Blutdruckes nachweisen. Tierversimentell ergaben sich aber klare Hinweise, dass der lokalen Entzündungsreaktion, insbesondere der Infiltration von Makrophagen, eine erhebliche pathophysiologische Rolle bei der Entstehung von Organschäden zukommt, und dass eine Verminderung dieser Infiltration durch einen milden inflammatorischen Ansatz (Statine) zu einer Organprotektion führte. Dabei scheint dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System



eine besondere Bedeutung für die Stimulation der lokalen Inflammation zuzukommen, die über die Blutdruckeffekte dieses Hormonsystems hinausgeht.

Auch die Innervation der Niere trägt zur lokalen Entzündungsreaktion bei arterieller Hypertonie bei. Dabei spielen nicht nur sympathische efferente Fasern eine Rolle, sondern auch die Freisetzung proinflammatorisch wirkender Neuropeptide aus geschädigten Fasern, die lokal parakrin entzündungsfördernd wirken. Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie wird die perkutane transluminale Hochfrequenz-Katheterablation der Innervation der Niere als einen innovativen Therapieansatz getestet (Clinical Trials.gov NCT00551304).

Lehre

Die Integration klinischer Nachwuchsforscher wurde durch Rotationsstellen auf der klinischen Forschungsstation gewährleistet. Kontinuierlich wurden 1,5 bis 2,0 ärztliche Mitarbeiter pro Jahr in der patientennahen klinischen Forschung ausgebildet. Mehrere dieser Nachwuchsforscher haben ihre Weiterbildung mittels eines DFG-Forschungsstipendiums realisiert und sind z. T. nach ihrer Rückkehr Projektleiter der zweiten Antragsperiode geworden. Die Rotationsstelle der KFO wurde genutzt, um sowohl den jüngeren Teilprojektleitern als auch Nachwuchsforschern, die bei den Projekten der KFO mitarbeiten wollten, eine Freistellung von der Routine Krankenversorgung und für die Nachwuchsforscher eine Struktur der Ausbildung in der patientennahen klinischen Forschung zu ermöglichen. Kontinuierlich waren mindestens 2 Doktoranden in die Forschung eingebunden.

Klinische Forschergruppe 130: Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzverarbeitung

Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

Anschrift

Anästhesiologische Klinik
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533677
Fax: +49 9131 8539191
Juergen.Schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de
www.anaesthesie.uk-erlangen.de/e169/e2368

Aufgaben und Struktur

Beteiligte Einrichtungen sind: Anästhesiologische Klinik, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie, Neurologische Klinik, Humangenetisches Institut, Physiologische Psychologie der Universität Bamberg, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich. Die Klinische Forschergruppe (KFO) 130 wurde im August 2005 an der Anästhesiologischen Klinik eingerichtet. Im Juli 2008 wurde nach einem erneuten Antrags- und Begutachtungsverfahren der Förderung der Klinischen Forschergruppe in einer zweiten Förderphase für die Jahre 2008 – 2011 zugestimmt.

Forschung

Forschungsthema des Programms sind Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen, die über die Akutphase und die erwartete normale Heilungszeit hinaus bestehen bleiben. Solche persistierenden Schmerzen haben in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der Operation eine Inzidenz von bis zu 50 %. Andauernde inflammatorische Prozesse oder – wahrscheinlich häufiger – versehentliche oder in Kauf genommene intraoperative Nervenverletzungen tragen zur Pathobiologie persistierender postoperativer Schmerzen bei. Als Risikofaktoren für persistierende Schmerzen gelten vorbestehende Schmerzen, wiederholte Operationen und starke postoperative Schmerzen. Unbekannt ist der Einfluss intra- und postoperativ verabreichter Anästhetika und Analgetika, genetischer Faktoren und der psychologischen Suszeptibilität. In der interdisziplinären, translationalen Forschergruppe werden in insgesamt 6 Teilprojekten grundlagen-, krankheits- und patientenorientierte Aspekte der klinischen Forschung verfolgt, um neurobiologische, pharmakologische, genetische und psychosoziale Faktoren der postoperativen Schmerzverarbeitung zu identifizieren und Konstellationen zu charakterisieren, die akute postoperative Schmerzen determinieren und den Übergang von akuten zu persistierenden Schmerzen begünstigen. Auf dieser Grundlage können erkenntnisbasierte perioperative Screeningparameter, Therapieansätze und Interventionsstrategien entwickelt werden, um postoperative Schmerzen effektiver zu behandeln und der Entwicklung persistierender Schmerzen bei entsprechenden Risikopopulationen vorzubeugen. Die wissenschaftliche Leitung hat Frau Prof. Dr. med. Carla Nau inne.

Lehre

Die Klinische Forschergruppe hat im Dezember 2007 eine internationale Winter School „Methods in Pain Research“ ausgerichtet. Ziel war es, Studierenden und NachwuchswissenschaftlerInnen ein interdisziplinäres Training in Methoden der Schmerzforschung zu bieten sowie Inspiration für eine effektivere Translation präklinischen Wissens in die klinische Praxis. Die Klinische Forschergruppe veranstaltet außerdem regelmäßig Forschungskolloquien und Journal Clubs für beteiligte Wissenschaftler/innen und Gäste.

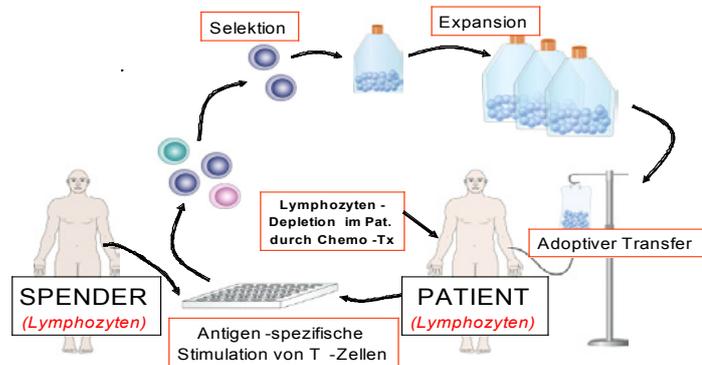
Klinische Forschergruppe Bayerisches Immuntherapie – Netzwerk (BayImmuNet): Adoptive Immuntherapie

Sprecher

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

Anschrift

Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und
Internistische Onkologie
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535954
Fax.: +49 9131 8535958
andreas.mackensen@uk-erlangen.de
www.bayimmunet.de



Schematische Darstellung der Ziele der klinischen Forschergruppe Adoptive Immuntherapie

Aufgaben und Struktur

Das Bayerische Immuntherapie-Netzwerk (Bay-ImmuNet) ist ein bayernweites Forschungsnetzwerk, das sich mit verschiedenen Teilgebieten der Immuntherapie beschäftigt. Das Netzwerk besteht seit 2008 und wird von der Bayerischen Staatsregierung mit einer Anschubfinanzierung von 10 Millionen Euro unterstützt. Ziel des Netzwerkes ist eine rasche Translation von Forschungserkenntnissen auf dem Gebiet der Immuntherapie aus dem Labor in die klinische Anwendung. Dabei erfolgt eine enge Vernetzung der Wissenschaftler in Bayern untereinander und mit Unternehmen der Pharma- und Biotechnologiebranche. Mitglieder des Netzwerkes sind Wissenschaftler der fünf bayerischen Medizinischen Fakultäten, die im Rahmen von BayImmuNet geförderte Projekte umsetzen. Hierzu gehören fünf Forschergruppen „Translationale Immuntherapie“, die an den Universitätskliniken in Erlangen, Regensburg, Würzburg, an der Ludwig-Maximilians-Universität München und an der Technischen Universität München ansässig sind.

Forschung

Das Konzept der adoptiven zellulären Immuntherapie gegen Tumore wurde erstmalig vor 50 Jahren von Mitchison präsentiert und verfolgt das Ziel der Elimination bösartiger Zellen durch die Übertragung (Transfer) von Immunzellen (T-Lymphozyten). Eine eindrucksvolle Bestätigung der Wirksamkeit transferierter Lymphozyten liefert die allogene Knochenmarktransplantation (KMT). Bei akuten und besonders chronischen myeloischen Leukämien (CML) ist die Spender-gegen-Leukämie Reaktion, die überwiegend von T-Lymphozyten vermittelt wird, das zentrale therapeutische Prinzip der

KMT. Die Charakterisierung sogenannten tumor-assoziierten Antigene (TAA), das sind kurze Peptide, die von Tumorzellen präsentiert und von den Immunzellen erkannt werden, hat die Möglichkeit der Gewinnung und Vermehrung tumor-spezifischer T-Lymphozyten für eine adoptive Immuntherapie erweitert. Die ersten klinischen Studien zum adoptiven Lymphozyten-Transfer u.a. auch durch unsere Arbeitsgruppe zeigen in der Tat eine therapeutische Beeinflussung des Tumorwachstums. Bislang ist allerdings die therapeutische Effektivität begrenzt, so dass eine Weiterentwicklung dieser Ansätze bzw. zusätzliche Verfahren geprüft werden müssen.

Ziel des Projektes ist die Selektion und Vermehrung von tumor-reaktiven T-Lymphozyten unter den sogenannten Good Manufacturing Practice (GMP) Richtlinien, die einen Einsatz von solchen Zellprodukten im Rahmen klinischer Studien erlauben. So sollen zunächst neue Strategien entwickelt werden, um die Antigen-spezifität zu erweitern sowie die Funktion der *in vitro* gewonnenen T-Lymphozyten zu verbessern. Es gibt weiterhin Hinweise, dass eine Lymphozyten-depletierende Chemotherapie als Vorbehandlung zur eigentlichen adoptiven Immuntherapie die Erfolgsaussichten eines solchen Ansatzes erheblich verbessern kann. Durch die Elimination der Immunzellen wird im Patienten gewissermaßen Platz für die zu übertragenden Lymphozyten geschaffen, damit diese sich vermehren können. Langfristig sollen die gewonnenen Ergebnisse die Basis für ein neues Studienprotokoll für eine adopti-

ve T-Lymphozyten-Therapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen sein.

Da in der ersten klinischen T-Zellstudie mit dem Transfer von T-Zellen, die nur ein Tumorantigen erkennen, Antigenverlustvarianten in den Metastasen beobachtet wurden, sollen T-Zellen mit einem breiteren Antigen-spektrum durch den Einsatz von überlappenden Peptiden bzw. Proteinen gewonnen werden. Weiterhin sollen über Magnetanreicherung die geeigneten tumor-reaktiven Lymphozyten isoliert und anschließend über ein neuartiges Verfahren mit sogenannten künstlichen Stimulatorzellen (artifizielle antigenpräsentierende Zellen) vermehrt werden. In der klinischen Studie sollen Patienten mit fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs (malignes Melanom) außerhalb vom Körper gewonnene tumor-reaktive Immunzellen nach einer vorbereitenden Chemotherapie verabreicht und das Überleben, die Einwanderung in den Tumor und die Wirkung auf den Tumor untersucht werden.

Lehre

Die an den klinischen Forschergruppen des BayImmuNet beteiligten Arbeitsgruppen betreuen sowohl grundlagen- als auch klinisch-orientierte medizinische und biologische Dissertationen.

Zudem sind die Leiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studenten verschiedener Fachrichtungen (Medizin, Molekulare Medizin) beteiligt.

Forschergruppe 661: Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung

Sprecher

Prof. Dr. habil. Dr. med. h. c. Willi A. Kalender

Anschrift

Institut für Medizinische Physik

Henkestraße 91

91052 Erlangen

Tel.: +49 9131 8522310

Fax: +49 9131 8522824

E-Mail: willi.kalender@imp.uni-erlangen.de

www.imp.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert von Oktober 2006 bis September 2009 mit insgesamt ca. 3,5 Mio. € eine aus Wissenschaftlern verschiedenster Fachrichtungen und Forschungsgebieten bestehende Forschergruppe zum Thema „Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung mit den Schwerpunkten Computertomographie und Kleintierbildgebung“.

Die Forschergruppe 661 beinhaltet folgende Teilprojekte:

TP1: Kontrast, Dosis, räumliche und zeitliche Auflösung in der CT mit Schwerpunkt auf Mikro-CT an Kleintieren (W.A. Kalender, Institut für Medizinische Physik)

TP2: 3D und 4D statistische CT-Bildrekonstruktion (M. Kachelrieß, Institut für Medizinische Physik)

TP3: Multimodale Bildgebung in der Akutphase der zerebralen Ischämie: Mikro-CT und Mikro-MR am fokalen Ischämiemodell (A. Dörfler, T. Engelhorn, Abteilung für Neuroradiologie)

TP4: Optimierte multimodale Gehirngefäßdarstellung zur Verbesserung der funktionellen Bildgebung schmerzinduzierter kortikaler Aktivitätsmuster (A. Hess, K. Brune, Institut für Pharmakologie und Toxikologie)

TP5: Entwicklung und Erprobung von Ultraschall-Bildgebungsmodalitäten für die Anwendung an Kleintieren (H. Ermert, Institut für Hochfrequenztechnik, Ruhr-Universität Bochum)

TP6: Kombination optischer Fluoreszenzbildgebung mit Mikro-CT-Verfahren zur Fusionsbildgebung an Kleintieren (A. Langenbacher, Institut für Medizinische Physik)

TP7: Die Interaktion von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) bei der struk-

turellen Schädigung von Gelenken im Rahmen von entzündlichen Gelenkerkrankungen (G. Schett, Medizinische Klinik 3 Fachbereich: Immunologie/Rheumatologie; K. Engelke, Institut für Medizinische Physik)

Forschung

Zentraler Forschungsgegenstand ist die Kombination verschiedener, teils neuartiger bildgebender Verfahren wie der Mikro-Computertomographie (Micro-CT), Magnetresonanztomographie (MR), Ultraschall (US) und Fluoreszenzbildgebung (OI), um aus der kombinierten Bildgebung genauere Aussagen über Auswirkungen neuartiger Therapiestrategien bei chronischen Schmerzen, Schlaganfall und bösartigen Tumoren machen zu können. Durch die Zusammenarbeit der beteiligten Institutionen ergeben sich wesentliche Synergieeffekte durch die Verknüpfung von theoretischer Grundlagenforschung (P1, P2, P5 und P6) und klinischer Anwendung (P3, P4 und P7). Diese Ziele sollen am Beispiel der Kleintierbildgebung realisiert werden; hier kann an einem Ort (Organ bzw. pathologischer Prozess) durch den Einsatz von CT, MR, PET, US und OI am gleichen Tier unter gleichen Bedingungen und in repetitiven Sequenzen eine Verbesserung in der Darstellung von Struktur-Funktionsbeziehungen erreicht werden.

Am Institut für Medizinische Physik stehen methodische und technische Fragestellungen der CT-Bildgebung, insbesondere der Mikro-CT, im Mittelpunkt wie die Optimierung der Bildqualität bei minimaler Dosis, die Implementierung von Zwei-Spektren-Verfahren oder die Entwicklung von Möglichkeiten zu dynamischer Mikro-CT, z.B. für CT-Angiographie und Perfusionsmessungen am Gehirn. Die Kombination eines modernen molekularoptischen Verfahrens wie der Fluoreszenzbildgebung, die eine minimal-invasive Darstellung molekularer, zellulärer und physiologischer Prozesse *in vivo* erlauben, mit der Mikro-CT und deren Potenzial im Hinblick auf die anatomisch zugeordnete Darstellung von physiologischen Prozessen *in vivo* ist ein weiteres Projekt. Am Institut für Hochfrequenztechnik der Universität Bochum wird neben der Anwendung verschiedener Ultraschall-Bildgebungsmodalitäten auf die Kleintierbildgebung auch die gerätetechnische Kombination des Ultraschalls mit der Mikro-CT in einem multimodalen System untersucht, um die räumliche Auflösung der Mikro-CT mit

der Weichgewebe-Kontrastauflösung des Ultraschalls sinnvoll zu ergänzen.

In der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Erlangen und am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie wird im Bereich medizinisch-biologischer Grundlagenforschung und klinischer Anwendung gearbeitet. Ein Thema ist die Sensitivität der Mikro-CT-Technik in Korrelation zum 64-Zeilen-CT und der Kleintier-MRT in der Akutphase der zerebralen Ischämie zu untersuchen. Ziel ist, die CT, die breit verfügbar ist, nutzen zu können, um frühzeitig das ischämische, aber noch nicht irreversibel geschädigte und damit einer Therapie noch zugängliche Gewebe abzugrenzen. Die Verbesserung der funktionellen Bildgebung (fMRI) bzw. Gefäßdarstellung soll erreicht werden, indem die Daten von Gefäßbäumen des Gehirns eines Nagers aus den unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten registriert, fusioniert und in optimierte Modellbildung einfließen. Hierdurch wird neben der reinen Auflösung auch das Verständnis der Translation neuronaler Aktivität in Signale, die im MR erfassbar sind, verbessert. Ein weiteres Projektthema ist die hochauflösende Darstellung von Knochenveränderungen bei Arthritis durch Untersuchungen mit Mikro-CT und Mikro-MR am Kleintier. Erweitert wird der Fokus auf die Quantifizierung der Vaskulogenese bei arthritiszündeten Gelenken in Bezug auf Architektur und Ausdehnung des Gefäßnetzes.

Forscherguppe 832: Regulatoren der humoralen Immunität

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Winkler
Naturwissenschaftliche Fakultät
Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck
Medizinische Fakultät

Anschrift

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum
Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529136 und
+49 9131 8535912
Fax: +49 9131 8529106 und
+49 9131 8539343
elang@molmed.uni-erlangen.de
www.for832.uni-erlangen.de/

Aufgaben und Struktur

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat seit 2007 eine neue fakultätenübergreifende Forschergruppe mit dem Themenschwerpunkt „Regulatoren der humoralen Immunantwort“ mit einem Gesamtvolumen von 2 Mio. Euro bewilligt. An der Forschergruppe beteiligen sich 8 Wissenschaftler aus dem Institut für Biologie (3 Projekte) der Naturwissenschaftlichen Fakultät und dem Universitätsklinikum (5 Projekte). Fünf der acht beteiligten Projektleiter sind im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin angesiedelt. Die 8 Projekte erforschen in enger Kooperation die molekularen Schaltkreise, die an der Kontrolle und Regulation der Antikörper-produzierenden B-Lymphozyten beteiligt sind. Zellkultur- und Mausmodelle werden verwendet. Regelmäßige Treffen (z.B. im monatlichen B-Zell-Club), ein gemeinsames Konzept der Doktorandenausbildung analog dem Programm des Graduiertenkollegs 592, die Mitarbeit an Betreuungskommissionen für Doktoranden sowie wissenschaftliche Kolloquien fördern zusätzlich das gemeinsame wissenschaftliche Ziel.

Als Besonderheit kann das Ausbildungskonzept für die in der Forschergruppe arbeitenden Doktoranden angesehen werden. Die strukturierte Doktorandenausbildung erfolgt zusammen mit dem Graduiertenkolleg 592 „Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation“, und die Doktoranden der Forschergruppe nehmen an allen Veranstaltungen und Kursen des Graduiertenkollegs teil. Dies soll eine auch im internationalen Vergleich exzellente Ausbil-

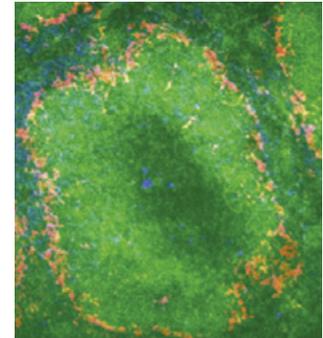
dung des wissenschaftlichen Nachwuchses gewährleisten.

Forschung

Im Zentrum der Forschergruppe steht die B-Zelle. Während ihrer Reifung im Knochenmark werden die Gene für Antikörpermoleküle durch Umlagerung von DNA-Abschnitten zusammengebaut. Dabei entstehen Millionen von B-Zellen, die alle einen anderen Typ von Antikörper produzieren. Dieses Molekül ist entweder auf einen bestimmten Krankheitserreger oder auf eine molekulare Struktur ausgerichtet, die generell einen Angriff signalisiert. Die reife B-Zelle trägt ihren Antikörper zuerst auf der Zelloberfläche und kann damit ein passendes Signal auffangen. In diesem Fall wird die B-Zelle in peripheren lymphatischen Organen (Abb.) aktiviert und gibt lösliche protektive Antikörper in großen Mengen ins Blut ab. Die Forschergruppe konzentriert ihre Arbeiten auf diese komplexen Regulationen während der Reifung und Aktivierung von B-Zellen.

Angeborene und erworbene Störungen dieses vielschichtigen Differenzierungsschemas können einerseits zur Immunschwäche - das heißt zur besonderen Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten bis hin zu lebensbedrohlichen Immundefekten - führen. Aber auch überschießende und fehlgeleitete Immunantworten, wie zum Beispiel bei Allergien und Autoimmunerkrankungen, werden durch Störungen in der Regulation der Immunantwort verursacht. In autoimmunen Patienten bildet das Immunsystem oftmals Antikörper aus, die auf Strukturen des eigenen Körpers statt auf Pathogene ansprechen. Die Forschergruppe legt einen Fokus ihrer Arbeit auf die Aufklärung solcher Fehlentwicklungen. Der Ansatz der Forschergruppe liegt hier zunächst in der Grundlagenforschung, denn nur durch ein besseres Verständnis der an der Antikörper-vermittelten Immunabwehr beteiligten molekularen Schaltkreise und komplexen Zell-Zell-Wechselwirkungen wird es möglich sein, neue Therapieformen zu entwickeln.

Eine effiziente humorale Immunantwort kann derzeit „im Reagenzglas“ nicht adäquat nachgestellt werden. Die hohe Komplexität und die Vielzahl an zellulären und molekularen Interaktionen zwischen B-Zellen und anderen Zellen des Immunsystems erfordern Untersuchungen am lebenden Organismus, an Gewebeschnitten sowie an Zellen, die aus geeigneten Tier-



Histologie eines Milz-B-Zellfollikels

modellen durch entsprechende Zellsortiermethoden isoliert werden. Ein experimenteller Schwerpunkt der Forschergruppe ist daher die Verwendung der Maus als Tiermodell für die humorale Immunantwort. Die Forschungen der vergangenen Jahre haben klar gezeigt, dass die Prozesse der Antikörperbildung in Maus und Mensch in sehr ähnlicher Weise ablaufen. Die Möglichkeit, „genetisch maßgeschneiderte“ Mausmodelle zu verwenden und auch hier in Erlangen zu etablieren, wird die Forschergruppe in besonderer Weise dazu nutzen, vor allem solche molekularen und zellulären Vorgänge während der humoralen Immunantwort besser zu verstehen, die weder in Zellkulturen, noch am Menschen gezielt untersucht werden können.

Lehre

Neben klassischen Vorlesungen (z.B. Konzepte der Immunologie, Literaturseminare etc.) und praktischen Kursen im Rahmen von Bachelor- (Biologie und Molekularmedizin), Master- (Zell- und Molekularbiologie im Department für Biologie) und Bachelor/Master-Studiengängen (Molekularmedizin, Medizinische Fakultät) beteiligten sich alle Projektleiter auch an einem von den Doktoranden organisierten Methodenseminar. Weiterhin sind die Projektleiter als Mitglieder von Promotionsbetreuungskommissionen direkt und aktiv in der Betreuung der jeweiligen Doktoranden eingebunden. Alle Mitglieder des Kollegs beteiligen sich auch aktiv an der Öffentlichkeitsarbeit des Kollegs (z.B. Internationaler Tag der Immunologie 2008).

Forschergruppe 894: Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Ulrich Eysholdt

Anschrift

Phoniatriche und Pädaudiologische
Abteilung in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Bohlenplatz 21
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8532782
Fax: +49 9131 8532687
ulrich.eysholdt@uk-erlangen.de
for894.forschung.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Beteiligte Einrichtungen: Phoniatriche und Pädaudiologische Abteilung, Lehrstuhl für Angewandte Mathematik II, Lehrstuhl für Sensorik, Lehrstuhl für Strömungsmechanik; Institut für Mechanik und Fluidodynamik (TU Bergakademie Freiberg); Lehrstuhl für Angewandte Mechatronik (Alpen-Adria Universität Klagenfurt). Förderperiode seit 2008.

Der Prozess der Stimmstehung und auftretende Kausalitäten sind weder bei der gesunden noch bei der erkrankten Stimme völlig verstanden. Das Ziel der interdisziplinären Forschergruppe (FOR) 894 ist es, ein fundiertes physikalisches Verständnis normaler und pathologischer Stimmlippendynamik und des daraus resultierenden akustischen Signals zu erhalten. Die menschliche Stimmgebung ist ein Schallmuster, das von einem komplexen Strömungsvorgang mit bewegter Geometrie erzeugt wird. In der physikalischen Analyse solcher Vorgänge gibt es nicht immer einen einzelnen, umkehrbar eindeutigen Weg der Modellbildung. Die methodische Vorgehensweise soll aus Sicht verschiedener Fachgebiete den Schlüssel zum Verständnis der Gesamtheit liefern. Die Erkenntnisse aus den Ergebnissen lassen sich somit gegenseitig ergänzen, überprüfen und verifizieren. In der internationalen Strömungsforschung und Stimmbildung stehen diese unterschiedlichen Ansätze derzeit isoliert nebeneinander. Die FOR 894 hat somit eine internationale Vorreiterrolle inne. Zur Koordination und Leitung der höchst interdisziplinären Gruppe wurde im Zentralprojekt eine von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanzierte W2-Forschungsprofessur Computational Medicine etabliert. Die wissenschaftliche Leitung hat Herr Prof. Dr. Ing. Michael Döllinger inne.

Forschung

Die Strategie der Forschergruppe ist der Einsatz unterschiedlicher experimenteller und numerischer Modelle, deren Erkenntnisse in eine umfassende Beschreibung der Stimmgebung münden sollen.

Ausgangspunkt für die Modellbildung sind endoskopische Hochgeschwindigkeitsvideoaufnahmen von gesunden und kranken Patienten. An der Phoniatriche und Pädaudiologische Abteilung werden diese direkt mit biomechanischen Modellen angepasst, um quantitative Aussagen über die Schwere von Stimmerkrankungen zu treffen.

Zur Klärung dynamisch-strömungsmechanischer Kausalitäten wird am Lehrstuhl für Strömungsmechanik ein Luft-Strömungskanal (Abb.) entwickelt, der ein realitätsnahes Modell der Stimmerzeugung darstellt. Silikon-Stimmlippen werden durch einen Massenstrom zu Schwingungen angeregt und bilden die gesamte Kette der Fluid-Struktur-Akustik-Interaktion ab. Die synthetischen Stimmlippen werden durch numerische Modellrechnungen optimiert und der Elastizität von lebendem Gewebe angepasst. Im Modell werden die Anregungsgrößen (Druck und Volumenstrom) sowie die elastischen Eigenschaften der künstlichen Stimmlippen variiert. Damit werden die Auswirkungen auf die Schwingungen und die physikalische Schallbildung beobachtet. Irregularitäten können hier jedoch nicht in ihrer Ursache und Wirkung getrennt untersucht werden. Um definierte, klinisch beobachtete Irregularitäten und deren strömungsphysikalische Auswirkungen auf die Stimmqualität zu untersuchen, wird ein am Institut für Mechanik und Fluidodynamik in Freiberg entwickeltes dynamisches Modell in einem Wasserkanal entwickelt. Die resultierenden Strömungsformen sind experimentell einfacher im Detail zu beobachten, da die Zeitskala deutlich gedehnt ist. Das Freiburger Modell ist besonders für die Untersuchung der wirbelinduzierten Schallanteile geeignet.

Die experimentellen Arbeiten werden durch ein numerisches Finite-Elemente-Modell des Lehrstuhls für Sensorik ergänzt. Damit lassen sich sowohl der durch die Strömung direkt wirbelinduzierte Schall als auch der durch die Stimmlippen-Schwingungen masseninduzierte und volumenmodulierte Schall analysieren.

Mit Hilfe dieser Ansätze können gezielt die unterschiedlichen Schallanteile in ihrer Entste-



Strömungskanal mit Silikonstimmlippen: Einjustieren der Laserdoppler-Anemometrie (LDA) zur supraglottalen Volumenstrommessung (Quelle: Lehrstuhl für Strömungsmechanik)

hung und Wirkung getrennt voneinander analysiert werden. Aufbauend auf der Ursachen-Wirkungskette soll sich in Zukunft eine rationale begründete, optimale Behandlungsstrategie für konservative und phonochirurgische Maßnahmen ableiten lassen.

Lehre

Die an der FOR 894 beteiligten Arbeitsgruppen betreuen sowohl naturwissenschaftliche, ingenieurwissenschaftliche und medizinische Dissertationen, als auch interdisziplinäre Studien- und Diplomarbeiten. Die Leiter der Teilprojekte sind an Vorlesungen zur Ausbildung von Studenten verschiedener Fakultäten (medizinisch, technisch, naturwissenschaftlich) beteiligt.

Nationales Referenzzentrum für Retroviren

Sprecher

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein

Anschrift

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie
Schlossgarten 4
91054 Erlangen
Tel: +49 9131 8526429
Fax: +49 9131 8526485
nrzretro@viro.med.uni-erlangen.de
www.viro.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Im Jahr 1996 wurde das Nationale Referenzzentrum für Retroviren (NRZ Retroviren) erstmals durch das Robert-Koch-Institut (RKI) ausgeschrieben und in der Folge das Institut für Klinische und Molekulare Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg unter der Leitung von Prof. Bernhard Fleckenstein ernannt. Die Schwerpunkte eines NRZ liegen im Wesentlichen in Aufgabenbereichen wie epidemiologischer Überwachung, Standardisierung vor allem von diagnostischen, aber auch von therapeutischen Methoden, der Bereitstellung von Referenzmaterialien sowie nicht zuletzt der Beratung z.B. bei der Abklärung von unklaren Fällen.

Diagnostik

Das NRZ für Retroviren hat eine umfangreiche Expertise im Bereich der Testung der Wirksamkeit von antiretroviralen Substanzen. So wurde in den letzten beiden Jahren das Repertoire um Methoden zur Testung auf die Empfindlichkeit der zuletzt zugelassenen neuen Substanzklassen erweitert, der Integrase-Inhibitoren und CCR5-Korezeptor-Antagonisten. Im letzten Jahr hat sich die Sequenzanalyse des HIV-1-Integrase-Genabschnitts als effizienter Bestandteil des Therapiemonitorings erwiesen, wogegen die Testung auf den Korezeptorgebrauch mittels Sequenzanalyse des Env-Gens (V3-loop von gp120) gemäß der Zulassung der Korezeptor-Antagonisten im Wesentlichen vor Therapiebeginn seine Bedeutung hat. Für diese Stoffklasse erwies sich die Entwicklung eines funktionellen Verfahrens als notwendig, da die internationale Studienlage Diskrepanzen zwischen funktionellen und sequenz-basierten Methoden erkennen ließ. Parallel wurden bundesweit unter Koordination durch das NRZ kli-

nische Daten gesammelt, die zur Validierung der kostengünstigeren und schnelleren Sequenzanalyse beitragen und unlängst zur Empfehlung der genotypischen Methode in den deutschen Therapierichtlinien geführt haben. Gegen Mitte des Jahres ist eine entsprechende Aktualisierung der europäischen Richtlinien für CCR5-Antagonisten zu erwarten.

Des Weiteren hat sich das NRZ erneut an der Initiierung und Durchführung von Ringversuchen beteiligt. Hier ist der Erarbeitung von einer Vorgehensweise zur Durchführung und Auswertung genotypischer Ringversuche zur HIV-1-Resistenzanalyse hervorzuheben. Dieses Verfahren ist prinzipiell übertragbar auf andere Erreger und sollte einen hoch standardisierten Ablauf zukünftiger Ringversuche gewährleisten können. Im Bereich der quantitativen HIV-1-RNA-Nachweismethoden ergaben sich Hinweise auf unzureichende Nachweisgenauigkeit eines kommerziell erhältlichen Systems. Das System wurde mittlerweile ersetzt und die neue Version trägt den nachgewiesenen Ursachen weitestgehend Rechnung. Ein weiterer Schwerpunkt des NRZ für Retroviren lag schon immer auf der Interpretation von HIV-1-Resistenzmutationen. Neben den Aktualisierungen des bioinformatisch unterstützten Interpretationssystem *geno2pheno*, hat sich auch die Zusammenarbeit des Teams deutscher klinischer Virologen bewährt und zur ständigen Verbesserung des deutschen Konsensus-Algorithmus HIV-GRADE geführt. Beide Systeme sind frei online verfügbar (www.geno2pheno.org bzw. www.hiv-grade.de).

Mit der viertel-jährlichen Veröffentlichung des Retrovirus-Bulletin stellt das NRZ die wissenschaftlichen und klinischen Informationen um HIV, AIDS und andere retroviralen Infektionen wie HTLV-1/2 kostenlos zur Verfügung. Das Bulletin hat eine breite und diverse Leserschaft aus den Bereichen der spezialisierten Therapeuten, des öffentlichen Gesundheitssystems und von der Scientific Community.

Forschung

Ende letzten Jahres wurde in Kooperation mit dem HIV-Kompetenznetzwerk eine HIV-1-Sequenz-Datenbank generiert, die die Identifizierung neu auftretender Resistenzmuster in Zukunft erheblich erleichtern kann. Auch die weiteren epidemiologischen Untersuchungen des NRZ sind im Wesentlichen auf das Thema Resistenz fokussiert. In enger Kooperation mit

dem RKI wird im 6. Rahmenprogramm der EU auf internationaler Ebene die Forschung um die Bedeutung der transmittierten HIV-Resistenz fortgesetzt. Schließlich wird die Arbeit des NRZ unterstützt durch die große Zahl an Projekten aus der Grundlagen- und angewandten Forschung, die in vielen Arbeitsgruppen am Institut durchgeführt und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Ministerium für Bildung und Forschung, der Industrie und der Europäischen Union gefördert werden.

Lehre

Die Mitglieder des NRZ bieten Mediziner, Molekularmediziner und Naturwissenschaftlern spezielle Lehrveranstaltungen zum Thema HIV an. Im Semester findet eine Vorlesung zur Replikation, Pathogenese und Therapie von HIV statt. Im HIV-Seminar werden den Studenten die wissenschaftlichen Arbeiten am Institut zum Thema HIV nahe gebracht. Darüber hinaus bietet das NRZ im Praktikum für experimentelle Retrovirologie die Möglichkeit an, direkt im HIV-Labor wichtige Techniken zu erlernen.

Nationales Genomforschungsnetzwerk – Genomnetz Infektion und Entzündung, Arbeitspaket „virale Infektionen“, Standort Erlangen

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Schubert
Virologisches Institut
Prof. Dr. rer. nat. Alexander Steinkasserer
Hautklinik

Anschriften

Virologisches Institut – Klinische und
Molekulare Virologie
Schlossgarten 4
91054 Erlangen
Tel: +49 9131 8526478
Fax: +49 9131 8526182
ulrich.schubert@viro.med.uni-erlangen.de
www.viro.med.uni-erlangen.de

Hautklinik

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536725
Fax: +49 9131 8537999
alexander.steinkasserer@uk-erlangen.de
www.derma.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

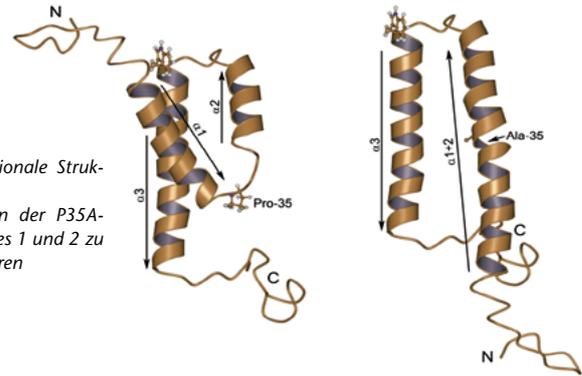
Das Verständnis der sehr spezifischen Wechselwirkungen zwischen viralen und Wirtszellfaktoren bildet eine entscheidende Voraussetzung für die Entwicklung von neuartigen antiviralen Behandlungsmethoden sowie verbesserten Vakzinierungsstrategien. Die genomischen Strukturen vieler Viren sind relativ einfach und für die bekannten humanpathogenen Viren umfassend erforscht. Der Grossteil der viralen Genprodukte wurde bereits molekular charakterisiert. Jedoch besteht eine große Diskrepanz zwischen dem detaillierten Wissen über die virale Genom- und Proteom-Organisation und den komplexen Virus-Wirts-Interaktionen im viralen Replikationszyklus.

Forschung

Es wurden folgende Teilprojekte des Arbeitspaketes „virale Infektionen“ bearbeitet: Das Teilprojekt von Prof. Alexander Steinkasserer (NIE-S10T02) beschäftigte sich mit der Identifizierung neuer zellulärer Zielstrukturen von HSV-1 in dendritischen Zellen (DZ), mit deren Hilfe neue therapeutische Strategien entwickelt werden sollen. Die HSV-Infektion von reifen DZ führt zu einem nahezu vollständigen Abbau des Oberflächenmoleküls CD83. Nach-

Links: Experimentelle dreidimensionale Struktur von Vpr.

Rechts: Berechnete Konformation der P35A-Mutante, bei der die beiden Helices 1 und 2 zu einer antiparallelen Helix fusionieren



dem CD83 sehr rasch abgebaut wird, könnten hierfür evtl. virale IE-Proteine verantwortlich sein. Infektionsexperimente mit verschiedenen HSV-Deletionsmutanten zeigten, dass die Infektion mit einer ICP0-spezifischen Deletionsmutante zu einem deutlich verringerten CD83-Abbau führte, und dies weist darauf hin, dass ICP0 eine wichtige Rolle beim CD83-Abbau spielt. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden Kotransfektionsexperimente mit Plasmiden durchgeführt, welche für CD83 und ICP0 kodierten. Die Kotransfektion von CD83 und ICP0 führte hierbei zu einem deutlichen Abbau des CD83-Moleküls. Im Gegenteil dazu führte die Kotransfektion von CD83 mit einer ICP0-Deletionsmutante, welcher die Ubiquitin-Ligase-Domäne fehlte, zu keiner CD83-Reduktion. Dies untermauert die Bedeutung von ICP0 beim HSV-1-vermittelten CD83-Abbau und weist darauf hin, dass das Ubiquitin Proteasom System (UPS) der Wirtszelle in diesen Abbau involviert ist. Daher wurden als nächstes Infektionsexperimente mit HSV in DZ nach Behandlung mit Proteasom-Inhibitoren durchgeführt. Interessanterweise war trotz HSV Infektion die CD83-Oberflächenexpression unverändert stark. Die Hypothese, dass zellulärer proteasomaler Proteinabbau und das HSV-1-Gentranskript ICP0 eine bedeutende Rolle beim CD83-Abbau spielen, konnte durch diese Experimente eindeutig aufgezeigt werden.

Das Teilprojekt NIE-S10T01 von Prof. Ulrich Schubert analysiert die Wechselwirkung von Wirtszell- und Virusproteinen auf molekularer Ebene, mit dem Ziel der Bestimmung von zellulären Zielstrukturen für die Therapie von Infektionen mit HIV, HCV und Influenza A-Viren. Im Mittelpunkt stehen dabei das UPS und bestimmte Faltungsenzyme. Die folgenden zellulären Faktoren wurden im Vorfeld identifiziert:

(1) das Proteasom, (2) die Ubiquitin-Ligase POSH, (3) die Peptidyl-Prolyl-Isomerase (PPIase) Cyclophilin A (CypA). In diesem Zusammenhang wurden die Studien mit Proteasom-Inhibitoren in zahlreichen Virussystemen fortgeführt.

Die Erkenntnis, dass diese Inhibitoren nicht nur Freisetzung und Reifung von HIV blockieren, sondern auch die Replikation weiterer Viren hemmen, demonstriert die zentrale Rolle des UPS in viralen Replikationszyklen. Bei der Suche nach weiteren Targets wurde in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern die Ubiquitin-Ligase POSH identifiziert, welche den Transport von HIV Gag-Proteinen vom trans-Golgi-Apparat an die Zellmembran reguliert. Entscheidend dabei ist, dass die Inaktivierung dieser E3-Ligase nur leichte toxische Effekte auf die Vitalität der Zelle ausübt, verglichen mit den multiplen Effekten, die das Abschalten des Proteasoms auf verschiedene Aspekte des Zellmetabolismus hat.

Das akzessorische Protein Vpr von HIV-1 übt eine Reihe von Funktionen während des retroviralen Replikationszyklus aus: Vpr vermittelt unter anderem den Transport des Präintegrationskomplexes in den Zellkern und induziert einen G2-Zellzyklusarrest. Unter anderem konnte eine Interaktion von Vpr mit der zellulären PPIase, CypA, nachgewiesen werden. Diese Arbeiten basierten auf vorherigen Strukturanalysen kleiner viraler Proteine und ihrer Bindungspartner. In diesem Zusammenhang wurde unter anderem die Struktur von HIV-1 p6 ermittelt. HIV-1 p6 vermittelt unter anderem durch zwei so genannte late (L)- Domänen die effiziente Freisetzung der Virionen von der Zellmembran.

Nationales Genomforschungsnetzwerk – Genomnetz Mentale Retardierung (MRNET), Standort Erlangen



Logo des MRNET-Verbundes

Sprecher

Prof. Dr. med. André Reis

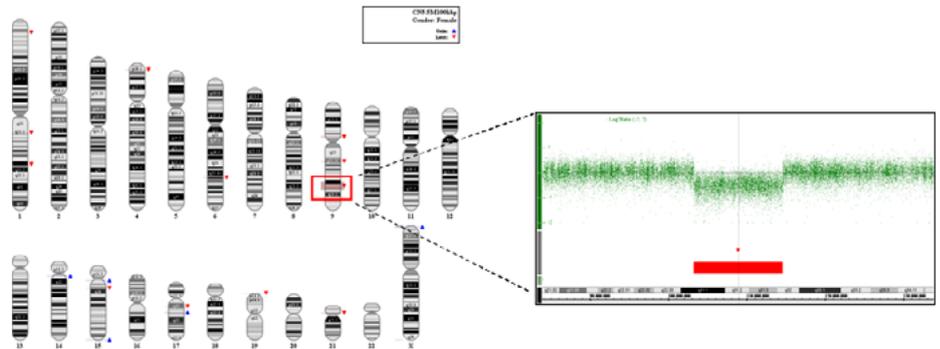
Anschrift

Humangenetisches Institut
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
reis@humgenet.uni-erlangen.de
www.german-mrnet.de

Aufgaben und Struktur

Mentale Retardierung (MR) betrifft etwa 2% der Bevölkerung und ist einer der bedeutendsten Kostenfaktoren im Gesundheitswesen. In den letzten Jahren ist evident geworden, dass genetische Faktoren in der Entstehung der MR eine wesentliche Rolle spielen. Nunmehr widmet sich erstmals ein großer Forschungsverbund, German Mental Retardation Network (MRNET), der systematischen Erforschung der genetischen Grundlagen von MR. Durch Charakterisierung der molekularen Netzwerke sollen Ansätze für therapeutische Maßnahmen entwickelt werden.

Im Rahmen des Programms zur medizinischen Genomforschung (Nationales Genomforschungsnetz, NGFNplus) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) wird MRNET seit 01.04.2008 mit insgesamt 5,8 Mio. € gefördert. Der Forschungsverbund besteht aus 10 Zentren, verteilt über ganz Deutschland sowie eines in den Niederlanden, mit einer zentralen Koordination in Erlangen. Das Netzwerk verbindet die klinische und wissenschaftliche Expertise von Forschern und Ärzten an 7 deutschen Universitäten (Bonn, Dresden, Erlangen, Essen, Heidelberg, Münster, Tübingen), einem



Molekulare Karyotypisierung deckt genomische Aberration auf.

Schematische Chromosomendarstellung (links) einer Patientin mit mentaler Retardierung. Der rot umrandete Bereich auf Chromosom 9 ist rechts vergrößert dargestellt. Der rote Balken deutet auf eine Region mit verringerter Signalintensität hin (grüne Punkte), wo ein Verlust von Erbmateriale (Deletion) vorliegt.

Institut der Max-Planck-Gesellschaft (Berlin), einem Forschungszentrum der Helmholtz-Gemeinschaft (München) sowie der Universität Nijmegen (Niederlande). Über eine eigene Webpage informiert der Forschungsverbund Ärzte, Patienten und Familien über Ziele und Fortschritte des Projektes.

Forschung

In dem Vorhaben werden klinisch genetische Ansätze mit einer systematischen Genomanalyse vereint. In einer multizentrischen Studie werden insgesamt 3.000 Patienten mit MR rekrutiert und systematisch klinisch evaluiert. Die klinische Erfassung erfolgt standardisiert in einer international kompatiblen Nomenklatur. Die Daten werden in einer speziell eingerichteten, pseudonymisierten Datenbank erfasst. Es werden sowohl sporadische als auch familiäre Fälle eingeschlossen.

Bei sporadischen Patienten wird anschließend genomweit nach kleinen und kleinsten genomischen Aberrationen mittels moderner Microarray basierter Verfahren gefahndet. Wir erwarten bei etwa 10-15% der Fälle eine neu entstandene Veränderung nachzuweisen. Bei Patienten mit ähnlichem Phänotyp wie die mit einer genomischen Aberration erfolgt eine Suche nach Punktmutationen in Kandidatengenen, die von der genomischen Aberration betroffen sind.

In familiären Fällen werden Kandidatengene durch gemeinsame Vererbung der entspre-

chenden Merkmale mit genetischen Markern und damit über die Bestimmung des Genortes ermittelt (Kopplungsanalyse). Außerdem wird bei einem Teil der Patienten eine Kompletsequenzierung von großen Teilen des Genoms mit Hilfe massiv-paralleler Sequenzierungstechnologien durchgeführt.

Die Funktion von Kandidatengenen und deren jeweilige Signalwege werden weiterhin mit zellbiologischen Analysen und in Tiermodellen insbesondere der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* untersucht.

Schließlich sollen die klinischen Daten mit den genetischen Daten (Aberrationen, Kandidatengene) verglichen werden um die Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu bestimmen. Hierdurch sollen neue Krankheitsentitäten definiert und auch in ihrem Verlauf beobachtet werden. So gewonnene Erkenntnisse sollen schnell in die klinische Medizin überführt und betroffenen Familien bekannt gemacht werden. Somit soll letztlich auch zur Verbesserung diagnostischer Maßnahmen beigetragen werden.

Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz

Sprecher

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein

Anschrift

Virologisches Institut - Klinische und Molekulare Virologie
Schlossgarten 4
91054 Erlangen
Tel: +49 9131 8523563
Fax: +49 9131 8522101
Email: fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de
www.adwmainz.de/index

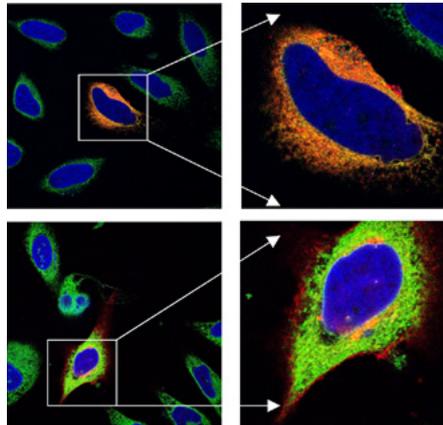
Aufgaben und Struktur

Erregerpersistenz ist das pathogenetische Prinzip bei AIDS und bei virusbedingten Tumoren. Die Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz unterhält, mit Beitrag des Freistaates Bayern, am Institut eine Arbeitsstelle, die mit der Erforschung der pathogenetischen Rolle chronisch persistierender Viren bei Immundefizienz und Tumorkrankheiten des blutbildenden Systems betraut ist.

Forschung

Projektbereich A: Mechanismen der viralen Interferenz zwischen GB Virus C und Immundefizienzviren

Im Rahmen dieses Projektes befasst sich die Arbeitsgruppe von Dr. med. Dr. rer. nat. Heide Reil mit dem Phänomen der viralen Interferenz. Durch ein benignes Virus aus der Flavi-Gruppe, das GB Virus C, kann persistierendes HIV unterdrückt und damit die Entwicklung zu AIDS signifikant verzögert werden. Die Aufklärung des zugrunde liegenden Mechanismus führte zur Identifizierung der einzelnen flaviviralen Komponenten. So konnte gezeigt werden, dass die nicht strukturellen Proteine NS3 und NSSA das HI-Virus nach dem Eintritt in die Wirtszelle hemmen. Im Gegensatz dazu interferiert das Glykoprotein E2 spezifisch mit sehr frühen Replikationsschritten von HIV, wie Bindung, Fusion oder Uncoating. Dieser sogenannte neue HIV „Entry-Inhibitor“ zeigt ein weites HIV-Spektrum und wirkt auf X4- und R5-trope HIV Isolate. Interessanterweise weisen neuere Arbeiten



Konfokale Laser-Rastermikroskopie zur Darstellung der Glykoproteine des Kaposi-Sarkom-assoziierten humanen Herpesvirus Typ 8

darauf hin, dass auf dem HIV-Partikel sich ein E2-ähnliches Epitop befindet, das am „Entry“ beteiligt ist. Bemerkenswerterweise können eine weite Reihe von laboradaptierten und primären HIV-Isolaten durch humanes polyklonales anti-GBV-C E2 positive Seren sowie durch spezifische monoklonale anti-E2-Antikörper neutralisiert werden. Sollten diese kreuzreaktiven Antikörper auch im Tierversuch eine breite und starke Wirksamkeit zeigen, eröffnen diese Erkenntnisse neue und interessante Perspektiven für die Entwicklung von alternativen HIV-Vakzine-Strategien.

Projektbereich B: Onkogenese durch das Kaposi-Sarkom-assoziierte humane Herpesvirus 8

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Frank Neipel beschäftigt sich mit der Krebsentstehung bei AIDS und die ursächliche Rolle von Herpesviren wie z.B. das Kaposi-Sarkom-assoziierte humane Herpesvirus 8. Mittels RNA-Interferenz konnte erstmals gezeigt werden, dass der virale Interferon-regulatorische Faktor 3 (IRF-3) an der Onkogenese durch HHV-8 beteiligt ist. Dabei konnte der Interferon-regulatorische Faktor 5 (IRF-5) als zellulärer Bindungspartner identifiziert werden. Eine 40 Aminosäure umfassende Domäne konnte definiert werden, mit der IRF-3 an IRF-5 bindet, was daraufhin zur Blockierung der Bindung von IRF-5 an bestimmte Promotoren führt. Somit umgeht HHV-8 zum Teil die zelluläre Immunantwort und verhindert die Induktion des pro-

grammierten Zelltds. Im Jahr 2008 konnte die Arbeitsgruppe auch neue Liganden für zwei Glykoproteine dieses Virus identifizieren. Besonders bemerkenswert ist die Interaktion des Komplexes aus den viralen Glykoproteinen H und L mit einem Tyrosinkinase-Rezeptor der Zielzellen. Dieses Molekül ist nicht nur für die Infektion der Zelle wichtig. Die Bindung der viralen Glykoproteine induziert auch Signaltransduktionswege, die bei der Pathogenese des Kaposi-Sarkoms relevant sind. Somit interagiert HHV-8 bereits in den ersten Schritten der Infektion mit potentiellen Onkogenen.

Projektbereich C: Plasmazytoide dendritische Zellen, die native Immunantwort bei Infektionen mit Humanen Immundefizienzviren Typ 1 (HIV-1) und Herpes simplex-Viren Typ 1 (HSV-1)

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Barbara Schmidt arbeitet an der nativen Immunabwehr (PDC) gegen Humane Immundefizienz (HIV)- und einige Herpesviren. Die PDC als Hauptproduzenten von Typ I-Interferonen leisten einen wesentlichen Beitrag für die Kontrolle viraler Pathogene. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl der PDC und der Anzahl der Helferzellen und dem klinischen Status, aber eine inverse Korrelation zu der Viruslast. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass für den Verlust der PDC während der AIDS-Pathogenese nicht in erster Linie die HIV-Infektion mit folgendem zytopathischen Effekt verantwortlich ist, sondern eine Migration der PDC in sekundäre lymphatische Organe. Die PDC-spezifische Interferon-Sekretion wird vor allem durch HIV-infizierte Zellen ausgelöst, wobei die Affinität des HIV-Hüllproteins an den CD4-Rezeptor von entscheidender Bedeutung für diesen Prozess ist. Jedoch ist die Interferoninduktion zweischneidig, da nicht nur der Immunschutz aktiviert wird, sondern auch der programmierte Zelltod von uninfizierten Begleitzellen, was wiederum die Immundefizienz während der HIV-Infektion verstärken kann. Somit werden Inhibitoren der CD4/gp120 Bindung nicht nur die Virusreplikation, sondern auch die Immunstimulation durch HIV-1 wirkungsvoll unterdrücken können.

Graduiertenkolleg 516: Kulturtransfer im europäischen Mittelalter

Sprecher

Prof. Dr. phil. Hartmut Kugler

Anschrift

Department für Germanistik, Lehrstuhl für
Germanische und Deutsche Philologie
Bismarckstraße 1
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522418
Fax: +49 9131 8526997
htkugler@phil.uni-erlangen.de
www.germanistik.phil.uni-erlangen.de

Das Kolleg umfasst ein interdisziplinäres Forschungs- und Studienprogramm, an dem neben der Philosophischen Fakultät Mitglieder des Theologischen Fachbereiches und der Technischen sowie 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 erfuh. Von Seiten der Medizinischen Fakultät ist der Lehrstuhl für Geschichte der Medizin 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. Förderperiode: 1999 – 2008.

Graduiertenkolleg 592: Lymphozyten – Differenzierung, Aktivierung und Deviation

Sprecher:

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck

Anschrift:

Abteilung für Molekulare Immunologie
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum
Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535913
Fax: +49 9131 8539343
elang@molmed.uni-erlangen.de
www.lymphozyten.de

Aufgaben und Struktur

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Land Bayern fördern seit dem 1. Mai 2000 das erste am Klinikum der Universität Erlangen-Nürnberg eingerichtete Graduiertenkolleg (GK) 592 Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation. An dem Kolleg nehmen 16 Hochschullehrer aus der Medizinischen Fakultät und der Naturwissenschaftlichen Fakultät als Mentoren teil. Um sowohl Doktoranden als auch Projektleiter an wichtigen Entscheidungsprozessen des Kollegs zu beteiligen, wurde eine Kollegkommission aus vier gewählten Antragstellern und drei Vertretern der Doktoranden gebildet. Die Kollegkommission entscheidet über die Aufnahme von Stipendiaten und assoziierten Kollegiaten ins Kolleg und über die jährliche Weiterförderung von Stipendiaten sowie das jährliche Budget. Der Forschungsschwerpunkt des Kollegs konzentriert sich auf die Untersuchung der Entwicklung und Aktivierung von Lymphozyten, deren Entgleisungen bei Autoimmunerkrankheiten und chronischen Entzündungsprozessen sowie auf die Entstehung von Tumoren des Immunsystems. Innerhalb dieses Forschungsfeldes wird Doktoranden und Hochschullehrern ein interaktives und berufsorientiertes Ausbildungsprogramm angeboten. Kernelemente sind eine Betreuungskommission für jeden Doktoranden, ein durch das Kolleg etabliertes und finanziertes Trainee-Programm an europäischen sowie nordamerikanischen Institutionen sowie ein- bis zweitägige Workshops, in denen beispielsweise die Anforderungen der Industrie, Elemente der Rhetorik und die Verfassung wissenschaftlicher Manuskripte und Anträge vermittelt werden. Höhepunkte in der 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) sowie das von den GK 592-Doktoranden initiierte 1. und 2. Internationale GK-Symposium Regulators of Adaptive Immunity. Am 2. GK-Symposium nahmen 20 hochkarätige Immunologen aus der ganzen Welt als Sprecher sowie über 400 registrierte Teilnehmer teil. (<http://www.lymphozyten.de/symposium2008>; Kroczek, C., Thiele, S. and Winkelmann, R. (2009). Doctoral students in the limelight at the 2nd Erlanger International Immunology Symposium. Eur J Immunol. 39, 339-341).

Forschung

Die Thematik der Forschungsprojekte konzentriert sich wie in den ersten beiden Förderperioden auf zelluläre, molekulare und funktionelle Aspekte der Differenzierung, Aktivierung und Deviation von Lymphozyten und deren Bedeutung bei Autoimmunität, Allergie und Leukämie. Zudem werden auch immuntherapeutische Ansätze zur Behandlung von Tumoren verfolgt. Das Forschungsprogramm des GK 592 hat sich zum Ziel gesetzt, die molekularen und zellulären Prozesse und Signalkaskaden aufzuklären, die an der Entstehung sowohl von physiologisch erwünschten als auch von pathologischen Lymphozytenpopulationen bei autoimmunen, allergischen und leukämischen Erkrankungen beteiligt sind. Innerhalb dieses Forschungsprogramms, das Grundlagen-orientierte und klinische Aspekte der Lymphozytenbiologie integriert, sollen Kollegiaten zu hochqualifizierten Immunologen herangebildet werden, die fähig sind, selbstständig wissenschaftliche Hypothesen zu entwickeln, diese experimentell zu überprüfen, die Versuchsergebnisse kritisch zu interpretieren und diese unter Berücksichtigung publizierter Daten zu diskutieren. Somit ist das GK 592 bezüglich der Expertise der Projektleiter interdisziplinär angelegt, hinsichtlich der Forschungsthematik konzentriert es sich aber auf die Biologie und Pathophysiologie von Lymphozyten.

Lehre

Neben klassischen Vorlesungen (z.B. Konzepte der Immunologie, Literaturseminare etc.) und praktischen Kursen im Rahmen von Bachelor- (Biologie und Molekularmedizin), Master- (Zell- und Molekularbiologie

Erlanger Tag der Immunologie 2008

im Department für Biologie) und des Bachelor/Master-Studienganges Molekularmedizin (Medizinische Fakultät) beteiligten sich alle Projektleiter auch an einem von den Doktoranden organisierten Methodenseminar. Weiterhin sind die Projektleiter als Mitglieder von Promotionsbetreuungskommissionen direkt und aktiv in die Betreuung der jeweiligen Doktoranden eingebunden. Alle Mitglieder des Kollegs beteiligen sich an der Öffentlichkeitsarbeit des Kollegs (z.B. Internationaler Tag der Immunologie 2008, siehe Abb. 1) und an Projekten, die mit Erlanger Gymnasien durchgeführt wurden. Ein Höhepunkt war dabei sicher die Mitarbeit des GK 592 an einem vom Kultusministerium initiierten und von Frau Brigitte Kraml am Emmy-Nöther-Gymnasium in Erlangen organisierten Pilotprojektes W-Seminar in Immunbiologie im Rahmen der G8-Oberstufenreform. Das Ergebnis dieses über 1,5 Jahre dauernden Projektes wurde von Mitgliedern des Kollegs während eines vom Kultus- und Forschungsministeriums organisierten Symposiums in München mit großer Resonanz vorgetragen.

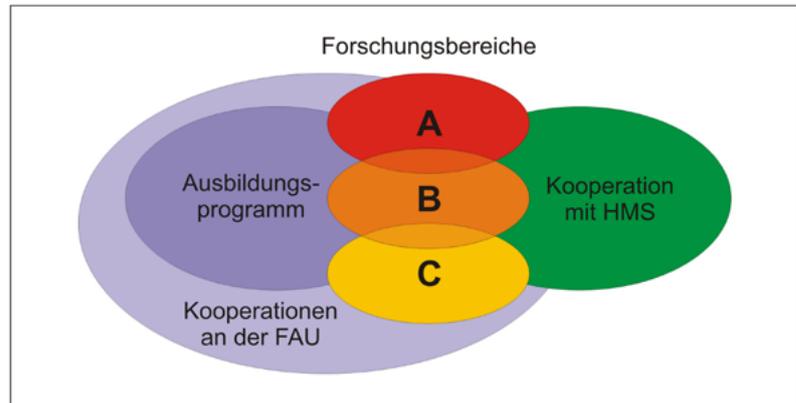
Graduiertenkolleg 1071: Viren des Immunsystems

Sprecher

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein

Anschrift

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie
Schloßgarten 4
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523563
Fax: +49 9131 8522101
fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de
www.grk1071.uni-erlangen.de



Vernetzung des Graduiertenkollegs 1071

Aufgaben und Struktur

Das Graduiertenkolleg „Viren des Immunsystems“ dient der strukturierten, international ausgerichteten Ausbildung naturwissenschaftlicher, aber auch medizinischer Doktoranden. Getragen wird es von einer langjährigen interdisziplinären Kooperation zwischen Wissenschaftlern der Medizinischen und Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Friedrich-Alexander-Universität (FAU). Die Besonderheit des Graduiertenkollegs 1071 ist ein integriertes Austauschprogramm mit der Harvard Medical School (HMS). Dabei können Erlanger Absolventen mit einem naturwissenschaftlichen oder molekularmedizinischen Abschluß ihre Doktorarbeit im Labor eines beteiligten Professors in Boston anfertigen und damit an der FAU promovieren. Gemeinsame Retreats 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.

Erste Förderperiode: 2005 – 2009.

Forschung

Die Forschungsgebiete des Graduiertenkollegs 1071 liegt an der Schnittstelle zwischen Virologie und Immunologie. Die aktuellen Projekte fokussieren sich vor allem auf zwei Gruppen von persistierenden lymphotropen Viren, Herpesviren und Retroviren. Diese besitzen als Erreger von menschlichen Tumorformen und

AIDS auch klinische Relevanz. Die drei inhaltlich vernetzten Themenbereiche spannen den Bogen von den molekularen Grundlagen der Virus-Replikation und -Persistenz über neue Ansätze der Prävention und Therapie hin zur viralen Onkogenese. Dadurch ergänzt dieser Verbund den Forschungsschwerpunkt Infektiologie/Immunologie der Medizinischen Fakultät.

Projektbereich A: Virale Immundefizienz

Die Projekte dieses Bereiches untersuchen die Wechselwirkungen des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) mit seinen Wirtszellen sowie mit anderen Viren. Dadurch sollen Pathogenese-Mechanismen aufgeklärt und potentielle Interventionsmöglichkeiten identifiziert werden.

Projektbereich B: Grundlagen der Prävention und Therapie

Im Vordergrund dieses Bereiches stehen detaillierte Analysen zur humoralen, zellulären und nativen Immunantwort auf virale Infektionen. Das Verständnis der Abwehrmechanismen kann neue Strategien zur spezifischen Prävention und Therapie aufzeigen.

Projektbereich C: Lymphotrope Tumoren

Verschiedene Aspekte der viralen Onkogenese sind Gegenstand dieses Bereiches. Die untersuchten Viren induzieren verschiedene Formen von Lymphomen, die entweder als Erkrankungen beim Menschen oder als Modellsystem der Lymphozyten-Transformation von Interesse sind.

Lehre

Insgesamt zielt das Konzept des Graduiertenkollegs 1071 auf eine umfassende, international konkurrenzfähige Doktorandenausbildung. Die wissenschaftlichen Leistungen werden im Rahmen eines Mentoren-Programms unterstützt. Eine frühe Eigenständigkeit der Promovierenden wird gefördert durch regelmäßige Fortschrittsberichte im Rahmen der Retreats sowie durch eigene Reisemittel der Doktoranden, die eine Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen ermöglichen. Die Entwicklung der Doktoranden wird darüber hinaus durch Aktivitäten gestärkt, 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 International GK Symposium in Erlangen (<http://www.lymphozyten.de/symposium.html>), das im Oktober 2008 bereits zum zweiten Mal mit großem Erfolg gemeinsam mit den Doktoranden des Graduiertenkollegs 592 und der Forschergruppe 832 durchgeführt wurde.

Internationales Doktorandenkolleg des Elitenetzwerks Bayern: Leitstrukturen der Zellfunktion

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Paul Rösch

Anschrift

Lehrstuhl für Biopolymere
Universität Bayreuth
95440 Bayreuth
Tel.: +49 921 553540/1
Fax: +49 921 553544
sekretariat@bigss.de
www.bigss.de

Aufgaben und Struktur

Beteiligte Universitäten sind Bayreuth, Erlangen-Nürnberg und Würzburg.

Mitglieder aus der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg sind 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, Immunologie und Hygiene, 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.
Förderperiode: seit 2004.

Forschung

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 17 Studenten die Möglichkeit gegeben, ihre Promotion unter optimalen Rahmenbedingungen durchzuführen. Diese acht Frauen und neun Männer wurden aus 600 nationalen und internationalen Bewerbern ausgewählt. Die Dauer der Promotionsförderung ist auf drei Jahre beschränkt. Das Doktorandenkolleg basiert auf einer Initiative der BioMedTec Franken e.V., welche ein



Ankündigungspakat der Bayreuther Strukturtagung

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 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, Seminare und Evaluierungen durch unabhängige internationale Gutachter. Zusammen mit der Internationalen Sommerschule des Bayerisch-Kalifornischen Hochschulzentrums und gemeinsam mit der Universität von San Francisco (UCSF, Prof. Dr. Thomas James) sowie unter Beteiligung des ENB-Studienganges Macromolecular Science konnte zum Thema Structure in Biology – Key to Understanding die Veranstaltung einer Sommerschule (Oktober 2008) eingeworben

und durchgeführt werden. Ebenfalls im Jahr 2008 wurden unter Beteiligung international renommierter Wissenschaftler in Kooperation mit dem Forschungszentrum Bio-Makromoleküle der Universität Bayreuth erstmalig die Bayreuther Strukturtagung durchgeführt, welche nun die jährliche Haupttagung des Graduiertenkollegs darstellen wird.

Mit diesen zahlreichen Veranstaltungen ist ein hohes Maß an Interdisziplinarität, ein lebhafter wissenschaftlicher Austausch und eine hohe Qualität der Promotionsarbeiten garantiert. Der Erfolg des Doktorandenkollegs spiegelt sich auch in 14 Publikationen der letzten zwei Jahre in renommierten Zeitschriften wider. Im Jahre 2008 konnten die ersten 5 Mitglieder des Graduiertenkollegs ihre Promotion erfolgreich abschließen und haben zwischenzeitlich weiterführende Positionen in Wissenschaft oder Wirtschaft angenommen.

Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (SAOT)

Sprecher

Prof. Dr.-Ing. Alfred Leipertz

Anschrift

Paul Gordan Straße 6
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8525858
Fax.: +49 9131 8525851
SAOT@aot.uni-erlangen.de
www.aot.uni-erlangen.de
www.exzellenzinitiative.de/erlangen-optical-technologies

Aufgaben und Struktur

Die SAOT wurde an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) im November 2006 im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder zur Förderung von Forschung und Wissenschaft an deutschen Universitäten eingerichtet. Die SAOT bietet ein interdisziplinäres, fakultätsübergreifendes, strukturiertes und englischsprachiges Ausbildungsprogramm für Graduierte mit dem Ziel der Promotion, das eingebunden ist in ein weltumspannendes Netzwerk führender Experten ihres Fachgebietes. An ihr sind die Technische, die Naturwissenschaftliche und die Medizinische Fakultät beteiligt. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der SAOT umfassen die Bereiche Optische Messtechnik, Optische Materialbearbeitung, Optik in der Medizin, Optik in der Kommunikations- und Informationstechnik, Optische Materialien und Systeme und Rechnergestützte Optik.

Forschung

Intensive Forschungsaktivitäten finden in allen genannten Schwerpunktbereichen der SAOT statt, wobei manche Bereiche thematisch überlappend bearbeitet werden. Dies gilt vor allem für den Bereich „Optik in der Medizin“, der auch als ein Anwendungsbereich anderer Schwerpunkte angesehen werden kann, z.B. in der optischen Diagnostik oder der Chirurgie mittels Laserstrahlung. Für eine erfolgreiche Weiterentwicklung der optischen Verfahren in der Medizin ist ein intensiver Austausch zwischen naturwissenschaftlich-technischen und medizinisch-biologischen Wissenschaftsfeldern eine unverzichtbare Voraussetzung. Der Arbeitsbereich „Optik in der Medizin“ beschäftigt sich mit den grundlegenden Funkti-

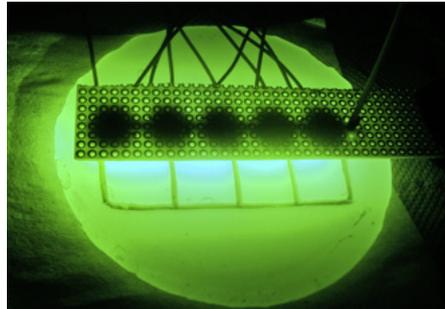


Abb. 1: Messungen an einem Biophantom: Machbarkeitsstudie zum Epithelium Capillary Grid Real Time Monitoring Projektes

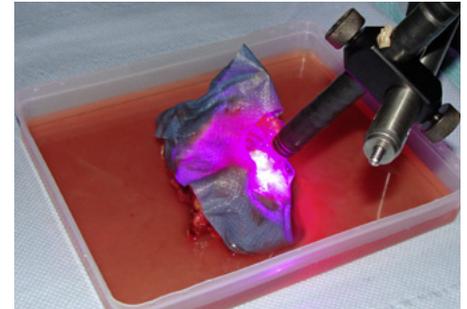


Abb. 2: Entwicklung einer operativen Navigationstechnologie für die Krebsresektion durch Laserabtragung

onsprinzipien des menschlichen Körpers, seiner Organe und Gewebe unter der Einwirkung optischer Strahlung in einem breiten Frequenzbereich und unterschiedlicher Einstrahlstärken. Diese Erkenntnisse führen zu einem tieferen Verständnis spezifischer Wechselwirkungsprozesse zwischen Licht und biologischen Geweben. Die darauf fußenden Forschungsarbeiten führen zu medizinischen Anwendungen, die in Diagnostik und Therapie zielgenauer und wirksamer als bisher arbeiten werden. Weiterhin werden technische Spezifikationen definiert, die künftig als Grundlage für die Entwicklung und Produktion von medizinischen optotechnischen Geräten dienen können. Um dies umsetzen zu können, wurde innerhalb der SAOT zum Beispiel das Clinical Photonics Laboratory (CPL) unter der Leitung von Gastprofessor Dr. Sasha Douplik eingerichtet. Das CPL verfügt über eine weltweit einmalige Laborausstattung zur umfassenden Charakterisierung von menschlichem Gewebe. Forschungsk Kooperationen bestehen mit vielen Forschungsgruppen weltweit und innerhalb Erlangens mit verschiedenen Kliniken und medizinischen Universitätseinrichtungen. Zur Intensivierung dieser Kooperationen werden regelmäßig internationale SAOT Workshops zu allen Themenschwerpunkten veranstaltet, im Schwerpunkt „Optik in der Medizin“ bisher z.B. zu den Themen „Retina image processing“ oder „Advanced Optical Methods for Diagnostics, Assessment and Monitoring of Clinical Therapy and Surgery“.

Lehre

Im Rahmen der SAOT werden während des Semesters standardmäßig Vorlesungen mit Bezug zu der Nutzung optischer Technologien in der

Medizin angeboten. Das von der SAOT hauptsächlich für SAOT-Mitglieder angebotene Weiterbildungsprogramm umfasst weiterhin Seminare, Akademien und Workshops. Seminare beinhalten einstündige Vorträge zu speziellen Themen, wofür Vortragende von international herausragenden Forschungs- und Lehrinrichtungen gewonnen werden. Workshops stehen unter einem bestimmten Thema, wie beispielsweise die bereits oben genannten internationalen Workshops „Retina image processing“ oder „Advanced Optical Methods for Diagnostics, Assessment and Monitoring of Clinical Therapy and Surgery“ und dauern bis zu drei Tagen. Zu den Workshops werden ebenfalls mehrere Vortragende von internationalen Eliteuniversitäten und hochrangigen Forschungseinrichtungen eingeladen. Während der einwöchigen Akademien, die jährlich jeweils einmal im Sommer und einmal im Winter außerhalb Erlangens ausgetragen werden, ist durch Kurzvorträge und Gruppenarbeit das Eigenengagement der SAOT-Mitglieder gefragt. Zusätzlich sind alle SAOT-Mitglieder zur einmaligen Teilnahme an der jährlich angebotenen einwöchigen Eingangsakademie verpflichtet, nach welcher eine Aufnahmeprüfung über alle wissenschaftlichen Schwerpunkte der SAOT zu bestehen ist.

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

Sprecher

Prof. Dr. med. André Reis

Anschrift

IZKF-Geschäftsstelle
Maximiliansplatz 2
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539223
Fax.: +49 9131 8535903
izkf-administration@uk-erlangen.de
www.izkf.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Erlangen wurde zum 01.10.1996 unter dem Leitthema „Genese, Diagnostik und Therapie von Entzündungsprozessen“ gegründet. Über insgesamt 8 Jahre (1996 – 2004) wurde es im Rahmen des Programms „Gesundheitsforschung 2000“ des Bundesministeriums für Forschung und Technologie gefördert. Mit der Förderperiode 2004 – 2007 wurde das IZKF mit einem Jahresetat von ca. 3.600.000 € planmäßig in die vollständige Landesfinanzierung aus dem Zuschuss für Lehre und Forschung des Universitätsklinikums übernommen. Seit einigen Jahren stellt die Universität eine Kofinanzierung in Höhe von derzeit 150.000 € für die am IZKF beteiligten Institute zur Verfügung.

Im Berichtszeitraum waren 150 Wissenschaftler aus 31 Kliniken, Instituten und Abteilungen in über 40 Teilprojekten in 5 wissenschaftlichen Schwerpunkten beteiligt. Durch die Ansiedlung vorwiegend klinisch orientierter wissenschaftlicher Teilprojekte von hoher Qualität und eine Vertiefung der Interaktion zwischen verschiedenen klinischen sowie zwischen klinischen und theoretischen Einrichtungen soll die Vernetzung zwischen den Forschergruppen und die Qualität der klinischen Forschung an der Fakultät verbessert werden. Die Aufnahme neuer Projekte erfolgt im Rahmen der im 3-jährigen Turnus stattfindenden Begutachtungen des Zentrums durch den externen Wissenschaftlichen Beirat des IZKF sowie jährlich im Quereinstieg. Nach einer einmaligen 3-jährigen Förderung sollen die im IZKF geförderten Projekte in eine externe Finanzierung überführt werden. Eine maximal 2-jährige Verlängerung von Projekten wird in Ausnahmefällen ermöglicht. Die Nachwuchsförderung ist weiterhin ein wichtiges Ziel des IZKF. Das IZKF finanziert zwei Nachwuchsgruppen, die im Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin un-

tergebracht sind. Im Berichtszeitraum wurden vom IZKF zwei sehr erfolgreiche Nachwuchsgruppen gefördert - die Nachwuchsgruppe 2 (PD Dr. med. Reinhard Voll) zur Thematik „Die Rolle von NF-kappaB bei der Pathogenese entzündlicher Erkrankungen“ und die Nachwuchsgruppe 3 (PD Dr. med. Michael Wiesener) zur „Bedeutung von Hypoxie-induzierten Transkriptionsfaktoren im Rahmen der Entstehung und Progression von Nierenzellkarzinomen“. Unter maßgeblicher Beteiligung des IZKF konnte 2006 im Rahmen des Bayerischen Genomforschungsnetzes eine Junior-Gruppe nach Erlangen geholt und mit Herrn Prof. Falk Nimmerjahn besetzt werden (assoziierte Nachwuchsgruppe).

Eine weitere Säule der Nachwuchsförderung sind die Rotationsstellen zur Freistellung klinisch tätiger Ärzte, die sich auch an Bewerber außerhalb der IZKF-Projekte richtet. Im Rahmen des IZKF-Doktorandenprogramms können außerdem Medizindoktoranden ein Stipendium erhalten und ein qualifiziertes Ausbildungsprogramm durchlaufen. Mit der Ausrichtung eines jährlichen IZKF-Doktoranden-Workshops fördert das IZKF die Interaktion der Doktoranden der verschiedenen Forschungsverbände.

Ein wichtiges strukturbildendes Element des IZKF stellen die 3 Core Units dar:

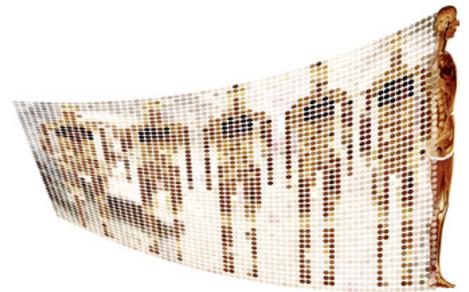
- Z2 – Nichtinvasive hochauflösende Bildgebung an Kleintieren (seit 10/2002)
- Z3 – Affymetrix-Plattform (seit 10/2007)
- Z4 – DNA-Extraktions Plattform (Biobank) (seit 01/2009)

Die zentrumsfördernden Mechanismen werden abgerundet durch das Visiting Professor-Programm sowie durch die Planung eines alle drei Jahre stattfindenden internationalen wissenschaftlichen Kolloquiums.

Forschung

Grundsätzlich stehen dem IZKF thematisch alle Forschungsschwerpunkte in der Fakultät offen. Derzeit werden Projekte zu folgenden Schwerpunkten gefördert:

- A: „Entzündung und Autoimmunität“ (seit 2004), „Osteoarthritis“ (1998 bis 2008)
- B: „Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen“ (seit 1996)
- C: „Osteoarthritis“ (1998 - 2008)



Die das IZKF darstellende Graphik

- D: „Inflammation und zelluläre Plastizität in Tumoren“ (seit 2005)
- E: „Pathomechanismen der neuronalen Signaltransduktion“ (seit 2007)

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung hat sich in der Forschungslandschaft der Medizinischen Fakultät fest als eine zentrale Institution etabliert. Die zunächst vorrangig auf die Entzündungsforschung fokussierte Thematik des IZKF wurde ohne Verzicht auf diesen profilbildenden Schwerpunkt flexibel um weitere Themen fortentwickelt, die es einer steigenden Anzahl von Einrichtungen der Medizinischen Fakultät ermöglicht, erfolgreich Anträge in das IZKF einzubringen. Fast die Hälfte der Projekte sind Tandemprojekte zwischen einem theoretischen Institut und einer Klinik, zwei weitere Teilprojekte werden gemeinsam von Antragstellern aus verschiedenen Kliniken bearbeitet. Das stringente, streng an wissenschaftlichen Kriterien orientierte zweistufige (interne und externe) Begutachtungsverfahren mit derzeitigen Förderquoten von ca. 50% sichert die wissenschaftliche Qualität der geförderten Projekte. Dadurch konnte die Akzeptanz für eine interne Evaluierung von Forschungsvorhaben erheblich verbessert und erweitert werden. Dieses wiederum stellt eine wichtige Grundlage für die Einwerbung von Drittmitteln dar. Die Nachwuchsgruppen des IZKF sowie im IZKF geförderten Projekte erwiesen sich dabei in den vergangenen Jahren als sehr erfolgreich. Der hohe Standard der im IZKF geleisteten Arbeit wird auch durch die namhafte Zahl von Berufungen von IZKF-Teilprojektleitern auf externe Lehrstühle und Professuren dokumentiert.

Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH)

Sprecher

Prof. Dr. med. Hans Drexler

Kontakt

PD Dr. med. Peter Kolominsky-Rabas, MBA

Anschrift

Schwabachanlage 6

91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 8535855

Fax.: +49 9131 8535854

peter.kolominsky@uk-erlangen.de

www.public-health.de

Aufgaben und Struktur

Effizienzsteigerung und Kostensenkungen im Zeichen des demographischen Wandels stellen für das Gesundheitssystem in Deutschland die größten Herausforderungen dar. Die wissenschaftlichen Grundlagen zur Lösung dieser Herausforderungen liefert die interdisziplinäre Versorgungsforschung.

Mit der Gründung des Interdisziplinären Zentrums für Public Health (IZPH) der Friedrich-Alexander-Universität hat sich im Jahr 2001 bislang erstmalig in Deutschland ein thematischer Verbund zur Versorgungsforschung gegründet. Zielsetzung des IZPH sind die Bereitstellung von Planungsdaten und die Analyse der Gesundheitsversorgung unter Alltagsbedingungen.

„Vorsprung durch Vernetzung“ – ist das herausragende Strukturprofil des IZPH. Das IZPH bündelt innerhalb der europäischen Metropolregion Nürnberg die wichtigsten ‚Stakeholder‘ der Gesundheitswirtschaft - Leistungserbringer (Ärzte, Krankenträger, ambulanter Bereich); Kostenträger (AOK, Betriebskrankenkassen); Anbieter von ‚Health Technology‘ (globale Unternehmen der Medizintechnik wie Siemens Healthcare und der Pharmaindustrie) sowie Patienten und deren Angehörige. Das IZPH bildet die wissenschaftliche Kompetenzplattform für Fragestellungen und Projekte zur Versorgungsforschung an der Friedrich-Alexander-Universität und hat im Berichtszeitraum Drittmittel in Höhe von 2,5 Mio. Euro einge-
worden.

Forschung

Innerhalb des Zentrums arbeiten Forschungsgruppen verschiedener Fakultäten gemeinsam



Erfolgreiche Begutachtung des IZPH durch die Hochschulleitung:

Der Vorstand des IZPH (Sprecher: Prof. Drexler; Geschäftsführer: PD Dr. Kolominsky-Rabas; Prof. Gräßel) mit der Hochschulleitung der Universität Erlangen-Nürnberg (Vize-Präsident Prof. Steinrück; Dipl.-Ing. Kramp) und den Gutachtern (Prof. Siebert, Österreich; Prof. Röllinghoff, Deutschland).

an gesellschaftlich relevanten Fragen der Versorgungsforschung. Den Schwerpunkt bilden Projekte zur Gesundheitsförderung/Prävention, Health Technology Assessment (HTA)/Gesundheitsökonomie und Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Projektbereich A: Gesundheitsförderung/Prävention

Die Wirtschaft sieht sich heute mit großen Herausforderungen konfrontiert: der demographische Wandel mit dem einhergehenden Fachkräftemangel, alternde Belegschaften und die Sicherstellung ihrer Arbeitskraft sowie die veränderte Arbeitswelt mit den erhöhten Leistungsanforderungen an die Mitarbeiter entscheiden über die Wettbewerbsfähigkeit in der Zukunft. Gesundheitsförderung und Prävention werden daher bereits von vielen Unternehmen als moderne Unternehmensstrategie verstanden, die die eigene Wettbewerbsfähigkeit auf Dauer sichern kann. In Kooperation mit dem Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit (StMUG) wird das Projekt „Erlanger Modell betrieblicher Gesundheitsförderung“ durchgeführt. Ziel des Projekts ist eine nachhaltige gesundheitsfördernde Kultur in Unternehmen, bei der die klassischen Felder der Verhältnis- und Verhaltensprävention mit modernen Managementinstrumenten verbunden werden.

Projektbereich B: Health Technology Assessment/Gesundheitsökonomie

Demenz und Schlaganfall sind die Epidemien des 21. Jahrhunderts. Bereits heute leiden rund 1 Millionen Bundesbürger an den Folgen eines Schlaganfalls und rund 1,2 Millionen an einer Demenz. Mit der Zunahme der Demenz- und Schlaganfallpatienten wird sich auch die Zahl der Pflegebedürftigen erhöhen. Das Projekt IDA ist eines der größten Versorgungsforschungsstudien zu Demenzen weltweit und evaluiert Konzepte zur Verbesserung

der Versorgungssituation von Demenzpatienten und Entlastung der Angehörigen. Mit dem Projekt ‚Versorgungskosten des Schlaganfalls in Deutschland‘ ist das IZPH am Kompetenznetz Schlaganfall (KNS) des BMBF beteiligt. Ergebnis dieses Vorhabens war die erstmalige Bereitstellung von Langzeit-Kostendaten der Volkskrankheit Schlaganfall für das deutsche Gesundheitswesen.

Projektbereich C: Gesundheitsberichterstattung/Epidemiologie

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) werden auf Grundlage der Datenerhebung zur Gesundheitsberichterstattung erstmalig Qualitätsindikatoren für die stationäre Behandlung von Schlaganfallpatienten erarbeitet. Im Rahmen eines EU-Projekts werden Behandlungsvariationen in der stationären Akutversorgung von Schlaganfallpatienten in EU-Mitgliedstaaten evaluiert.

Lehre

Die am IZPH beteiligten Wissenschaftler und Forschungsgruppen führen eine Reihe von interdisziplinären Veranstaltungen durch. Dazu gehören die Querschnittsvorlesungen in den Bereichen „Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem, öffentliche Gesundheitspflege (Q3) und Prävention und Gesundheitsförderung (Q10)“.

Einen besonderen Fokus stellen zudem die interdisziplinären Lehrveranstaltungen für Studierende der Rechts- und Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät „Krankheitslehre für Gesundheitsmanager“ und „Medizin für Gesundheitsmanager“ sowie der Masterstudiengang „Medical Process Management“ für Absolventen technischer Studiengänge dar.

Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie (IZG)

Sprecher

Prof. Dr. phil. Frieder R. Lang

Anschrift

Nägelsbachstraße 25
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526526
Fax: +49 9131 8526554
izg@geronto.uni-erlangen.de
www.izg.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das Interdisziplinäre Zentrum für Gerontologie ist seit seiner Gründung im Jahr 2003 im Bereich der biologischen, medizinischen, psychiatrischen, psychologischen, bewegungs-, sozial-, geistes-, und wirtschaftswissenschaftlichen sowie der medizintechnischen Altersforschung tätig. Das Zentrum zielt auf die Initiierung, Förderung und Durchführung von Forschungsvorhaben in der Gerontologie. Darüber hinaus bestehen auch zahlreiche Kooperationen mit gerontologischen Einrichtungen außerhalb der FAU, insbesondere im Bereich der klinischen und pflegerischen Versorgung. Aktuell arbeiten im IZG 27 Mitglieder aus 4 Fakultäten sowie die Vertreter von 4 assoziierten Institutionen zusammen.

Forschung

Das IZG ist auf gesundheitliche Prävention und Intervention mit den Forschungsfeldern Ernährung, Bewegung sowie Beziehungen und Sozialkontakt ausgerichtet. Jedes der Forschungsfelder wird im Kontext spezifischer gesellschaftlicher, institutioneller und technologischer Umweltbedingungen in seinen Wirkungen auf die Gesundheitserhaltung, Selbstständigkeit und Eigenverantwortung im Alter hin untersucht.

Projektbereich „Ernährung“

In Kenntnis der besonderen Gefährdung älterer Menschen für das Auftreten einer Mangelernährung und deren negativen Konsequenzen wurden im Bereich von Akutgeriatrie und Altenheim Analysen zu verschiedenen Screening-Verfahren des Ernährungszustandes durchgeführt (Projekt „MNA“). Eine einjährige Longitudinalstudie in einer Altenheimpopulation zeigte eine deutlich verbesserte Überlebensrate der adipösen Bewohner (> 30 kg/m²) gegenüber solchen mit niedrigem Body Mass

Index (< 20 kg/m²) und solchen mit Normalgewicht. Die besondere Disposition älterer Menschen für die Entstehung einer Mangelernährung scheint unter anderem in altersassoziierten Veränderungen der Appetitregulation begründet zu sein, wobei sich insbesondere auch hormonelle Einflüsse (z.B. Ghrelin) als bedeutsam erweisen.

Projektbereich „Bewegung“

Gezielte Bewegungsförderung kann die Leistungsfähigkeit älterer Menschen erheblich verbessern und den Erhalt der Selbständigkeit unterstützen (Projekt „EUNAAPA“). Strategien zur Implementierung und Strukturen zur Verbesserung der Angebote und intersektorale Ansätze untersucht das „PASEO“ Projekt. Bewegung spielt auch eine Rolle in der Behandlung und Bewältigung von kognitiven Einschränkungen (Projekt „Sport und Kognition“).

Unbestritten ist auch, dass bewegungsbezogene Interventionsprogramme zur Reduzierung von Stürzen beitragen, aber auch zur Stärkung physischer Funktionsparameter wie z. B. Kraft und Gleichgewicht. Empfohlen wird in der Regel ein multifaktorieller Ansatz, um mehrere Risikofaktoren angreifen zu können (Projekt „Standfest im Alter“). Noch kaum untersucht ist der Transfer und die Implementierung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in die Praxis (Projekt „Mobil und Standfest im Alter“). Aufgrund physiologischer und krankheitsspezifischer Prozesse steigt das Risiko zu stürzen mit zunehmendem Alter an. So stürzen 50% der selbständig lebenden Menschen über 80 Jahre mindestens einmal im Jahr. Ein erster wesentlicher Schritt zur Vermeidung dieser Kette ist die Identifizierung von sturzgefährdeten älteren Menschen (Projekt „Stürze in der Metropolregion“).

Projektbereich „Beziehungen und Sozialkontakt“

Es ist unbestritten, dass die Qualität eines funktionierenden sozialen Umfelds maßgeblich zu Gesundheit und damit zu einer möglichst langen selbstständigen Lebensführung im eigenen Haushalt beiträgt. So ist bekannt, dass ein intaktes und funktionierendes Netzwerk das Risiko einer demenziellen Erkrankung im Alter deutlich reduziert. Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass auch der Zusammenhang von Bewegung und Ernährung in seinen gesundheitlichen und autonomiefördernden Wirkungen in hohem Maße durch eine gute soziale und familiäre Einbettung gefördert wird. Von

Interesse sind dabei insbesondere auch die biomedizinischen (hormonellen, immunologischen), psychischen und kognitiven Prozesse, die sich in den Sozialbeziehungen und Sozialkontakten älterer Menschen manifestieren („RELATE“-Projekt).

Ein besonderer Stellenwert kommt der Situation von Angehörigen älterer Menschen zu, insbesondere im Hinblick auf die Pflegebedürftigkeit und die daraus resultierenden Belastungen, Herausforderungen und Risiken („Gesam“-Projekt, „Maks-Aktiv“ Projekt). Daneben bildet auch die Situation und Lebensqualität der in stationären Einrichtungen lebenden älteren Menschen einen inhaltlichen Themenschwerpunkt (z.B. „EZIS“-Projekt, „HL-PDL“-Projekt).

In weiteren themenübergreifenden Forschungsprojekten geht es um Fragen der Prävention und Intervention bei demenziellen Erkrankungen sowie im Hinblick auf das altersspezifische Syndrom der „Frailty“ (Gebrechlichkeit). In außerklinischen interdisziplinären Verbundprojekten (z. B. „Fit4Age“) geht es um den Beitrag technischer Assistenzsysteme zur Erhaltung von Gesundheit, Mobilität und Autonomie im Alter.

Lehre

Die Mehrzahl der Mitglieder des IZG ist am fakultätsübergreifenden Lehrangebot des Master-Studiengangs Gerontologie (M.Sc.) beteiligt. Vereinzelt Lehrangebote, insbesondere in den praxisbezogenen Veranstaltungen, werden auch in Zusammenarbeit mit den assoziierten Mitgliedern des IZG durchgeführt.

Im Rahmen des Studiums der Humanmedizin wird die Vorlesungsreihe Q7 – Medizin des Alterns unter der Mitwirkung von zahlreichen Mitgliedern des IZG durchgeführt. Hier werden Inhalte aus den Bereichen Medizin und Ethik vermittelt.

Die Mitglieder des IZG unterhalten eine gemeinsame Graduiertenschule für Gerontologie, in der strukturierte Lehrangebote für Doktoranden im Fach Gerontologie und den Nachbarfächern (Psychologie, Psychiatrie, Sportwissenschaft) angeboten werden.

Interdisziplinäres Zentrum für Funktionelle Genomik (FUGE)

Sprecher

Prof. Dr. med. André Reis

Anschrift

Humangenetisches Institut
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
reis@humgenet.uni-erlangen.de
www.fuge.uni-erlangen.de/

Aufgaben und Struktur

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 Friedrich-Alexander-Universität bei. Als methodisch orientierte Plattform macht FUGE die aufwendige Methodik der Genomforschung den auf 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 beteiligt. Mitglieder aus der Medizinischen Fakultät stammen aus den Instituten für Biochemie, Experimentelle Medizin I und II, Humangenetik, Neuro-pathologie, Mikrobiologie, Pathologie, Pharmakologie und Virologie sowie der Frauenklinik und der Medizinischen Klinik 3 sowie den Abteilungen für Experimentelle Chirurgie und Experimentelle Immunologie. Aus der Naturwissenschaftlichen Fakultät sind die Lehrstühle für Biotechnik, Genetik, Mikrobiologie und Molekulare Pflanzenphysiologie beteiligt; aus der Technischen Fakultät der Lehrstuhl für Bioverfahrenstechnik und der Lehrstuhl für Programmiersprachen und Programmiermethodik.

Seit Oktober 2007 ist die „Microarray Facility“ in Betrieb gegangen, die im Rahmen eines HBFG-Antrags von Mitgliedern der FUGE unter Federführung des Sprechers eingeworben worden war. Das Labor ist am Humangenetischen Institut angesiedelt, wird aber organisatorisch unter dem Dach des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) geführt, welches auch bis Ende 2008 die Zwischenfinanzierung des Personals bis zur Bereitstellung der Stellen aus dem Bayerischen Innovationsfonds übernimmt. Diese Mittel waren vom Sprecher zusammen mit Herrn Prof. Sticht (Institut für Biochemie) ebenfalls in der Vorberichtsperiode eingeworben worden, um die Geräteplattform als Core Unit zu betreiben. Das Labor führte im Berichtszeitraum zahlreiche Analysen für eine Vielzahl von Gruppen durch, sowohl systematische Genexpressionsanalysen als auch genomweite Genotypisierungen mittels DNA-Chips. Die Core Unit war entscheidend für die erfolgreiche Einwerbung des „German Mental Retardation Networks“ (MRNET) im Rahmen des vom BMBF geförderten Nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFN). Mit Hilfe eines nationalen Netzwerks soll eine systematische Erforschung der genetischen Ursachen der mentalen Retardierung erfolgen. Die an-

gewandte Methodik der Analyse von Kopienzahl-Varianten (CNV, copy number variant) erlaubt es neue Gene für mentale Retardierung zu identifizieren. Das Netzwerk wird vom FUGE-Sprecher koordiniert. Ein ausführlicher Bericht ist auf Seite 150 abgedruckt.

Im Berichtszeitraum fanden unter Beteiligung der FUGE auch verschiedene Seminarveranstaltungen statt, u.a. zur Thematik der Next-Generation-Sequencing Technologie. Nach intensiven Erörterungen der verschiedenen technischen Plattformen haben mehrere FUGE Mitglieder der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät ein Konzept für die Implementierung dieser Plattform in Erlangen erarbeitet sowie einen diesbezüglichen HBFG-Antrag vorbereitet. Die FUGE bietet für dieses fakultätsübergreifende Konzept eine ideale Plattform.

ELAN-Programm – Fonds für Forschung und Lehre am Klinikum

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

Anschrift

Forschungsreferat Medizinische Fakultät
Dr. Annette Pfeiffer
Östliche Stadtmauerstraße 30a
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523708
Fax: +49 9131 8522224
annette.pfeiffer@zuv.uni-erlangen.de
www.elan.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

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, Nachwuchsförderung, die Förderung von innovativen Lehrmodellen und die Internationalisierung des klinischen Unterrichts, sowie die Koordination und Evaluierung der klinischen Lehre.

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 Per-



„Spannungsfeld“ von Silvia Stabel

sonal- und Sachmitteln. Von Mitte 1998 bis Ende 2008 wurden 616 Anträge an den ELAN-Fonds gestellt (2007: 63, 2008: 47). 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 2007 im Schnitt bei fast 33.000 € und stiegen in 2008 auf 39.000 €, wenigstens zum Teil aufgrund der gesteigerten Personalkosten. Die Gesamtsumme der beantragten Mittel belief sich in 2007 auf 2.1 Mio. € und fiel in 2008 auf 1.8 Mio. €. Die Summe der bewilligten Mittel pendelte, entsprechend der gleich bleibenden zur Verfügung stehenden Mittel, um 1.2 Mio. € pro Jahr. 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 422 bewilligten Projekten 405 abgeschlossen werden, die mit einer Summe von insgesamt 9.5 Mio. € unterstützt worden waren. Aus diesen abgeschlosse-

nen Projekten sind 223 Publikationen (davon in 2007: 37, 2008: 20), größtenteils in führenden oder angesehenen Fachjournals, hervorgegangen; in 90 Fällen (2007: 8, 2008: 8) erfolgte eine Weiterförderung (2007: 1.1 Mio. €, 2008: 2.8 Mio. €) durch einen externen Drittmittelgeber (2007: DFG 153.400 €, DGI 30.000 €, IZKF 45.000 €, EU 247.000 €; 2008: DFG 826.000 €, ITI-Foundation 110.000 €, Wilhelm-Sander-Stiftung 248.200 €, IZKF 150.000 €, BMBF 1.5 Mio. €). Insgesamt steht einer ELAN-Fördersumme seit 1998 von etwa 9.4 Mio. € eine Summe an neu eingeworbenen Drittmitteln von etwa 13.5 Mio. € gegenüber.

Der Ansporn, der von der Existenz des ELAN-Fonds ausgeht, hat seit seinem Bestehen zu einer Zunahme der Zahl der Anträge geführt. Die kritische Bewertung durch die Vergabekommission und externen Gutachter hat zusätzlich auch die Qualität der Anträge gesteigert. 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.

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Friedrich W. Neukam

Anschrift

Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgische Klinik
Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
friedrich.neukam@uk-erlangen.de
www.mkg-chirurgie.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Zweck der ‚Johannes und Frieda Marohn-Stiftung‘ ist entsprechend dem Willen der Stifter die Förderung der innovativen wissenschaftlichen Forschung an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg, die der Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Erkrankungen dient. Vornehmlich sollen Forschungen auf den Gebieten der Gastroenterologie einschließlich aller Lebererkrankungen, der Pankreasforschung einschließlich des Diabetes, der Krebsbehandlung sowie der medizinischen Informationsverarbeitung gefördert werden. Die Stifter haben dabei ausdrücklich vorgesehen, dass der Stiftungszweck den modernen Entwicklungen in der Medizin und den Bedürfnissen der Medizinischen Fakultät angepasst werden kann.

Nach der Satzung wird aus den Mitgliedern des Fachbereichsrates eine Kommission von 5 Mitgliedern der Medizinischen Fakultät für 3 Jahre gewählt. Für jedes Mitglied der Kommission wird für den Fall der Verhinderung ein Stellvertreter gewählt. Anträge auf Geldmittel werden grundsätzlich für genau bezeichnete, wissenschaftliche Forschungsvorhaben vergeben. Dabei können Mittel für Personal, für die Beschaffung von Apparaten, für Verbrauchsmaterial und andere, für die Durchführung der Untersuchungen erforderliche Mittel, z.B. für Kooperation mit anderen Instituten und Kliniken bewilligt werden.

Anträge an die/den Vorsitzende(n) der Vergabekommission können jederzeit eingereicht werden. Richtlinien für die Vergabe der Mittel können beim Sekretariat der/des Vorsitzenden der Vergabekommission angefordert werden.

Bewilligte Projekte (2007 – 2008)

Haushaltsjahr	Zur Verfügung stehende Mittel	Anzahl der Bewilligungen
2007	360.199,- €	12 = 337.375,- €
2008	341.194,- €	6 = 150.565,- €

Abgeschlossene Projekte (2004 – 2006)

Anzahl der Projekte	Anzahl der Publikationen	Weiterförderung durch andere Drittmittelgeber *
31	50 (von 26 Projekten)	13

* DFG = 7 Projekte; andere Drittmittelgeber = 6 Projekte
18 Projekte haben keine Weiterförderung erfahren

Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung

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-Fonds fördert die wissenschaftlich-medizinische Forschung, insbesondere in den operativen Fächern an der Friedrich-Alexander-Universität. Alle drei Jahre erfolgt die Vergabe des weltweit hoch angesehenen Dr. Fritz Erler-Wissenschaftspreises an eine auf dem Gebiet der operativen Medizin international anerkannte Persönlichkeit. 2005 erhielt Herr Prof. Dr. Friedrich Magerl, St. Gallen, Schweiz, den Preis in Würdigung seiner herausragenden und wegweisenden Forschung auf dem Gebiet der Wirbelsäulenchirurgie. Herr Prof. Dr. med. Stephan Ensminger, Herzchirurgische Klinik, wurde mit dem neu eingerichteten Dr. Fritz Erler-Juniorepreis 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 Ophthalmopathologischer Korrelationen und der Mikrochirurgie des Auges. In einem Rhythmus von vier Jahren wird ein herausragender Forscher zu dieser Thematik mit dem wissenschaftlichen Preis ausgezeichnet. Erstmals 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 molekulargenetischen Ursachen der Retinitis pigmentosa vergeben. Die Dr. Norbert-Henning-Stiftung vergibt alle zwei Jahre einen Preis für außergewöhnliche wissenschaftliche

Arbeiten auf dem Gebiet der Gastroenterologie. 2007 wurde Herr Prof. Dr. Robert Thimme vom Universitätsklinikum Freiburg für seine wissenschaftlichen Leistungen auf dem Gebiet der Immunpathogenese der Hepatitis B und C Virusinfektion ausgezeichnet.

Ende 2007 wurde die „Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen“ auf Initiative von Professorinnen und Professoren des Universitätsklinikums Erlangen und der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg gegründet. Stiftungszweck ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung in allen Bereichen der grundlagenorientierten und klinischen Medizin, ferner die Förderung von Ausbildung und Weiterbildung sowohl von Studierenden wie von Ärzten und Wissenschaftlern, die Förderung des öffentlichen Gesundheitswesens (insbesondere im Bereich von Prävention und Früherkennung von Erkrankungen) und Mildtätigkeit im Rahmen der medizinischen Versorgung bedürftiger Patienten. Außerdem ist geplant, dass die Stiftung Preise für herausragende Leistungen von Wissenschaftlern vergibt sowie Stipendien und Ausbildungsbeihilfen für Hochbegabte.

Im Jahr 2006 wurde die Dr. Kurt und Margarete Groß-Stiftung zur Förderung besonderer Leistungen auf dem Gebiet der Kardiologie, Kardio-Physiologie oder der Herzchirurgie ins Leben gerufen. Durch die Ria Freifrau von Fritsch-Stiftung (Ansprechpartner Herr V. Paul, Ref. F3, ZUV) wird der gleichnamige Preis an junge Wissenschaftler zur Förderung eines Forschungsvorhabens auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung vergeben. Auch die Sofie Wallner-Stiftung (Ansprechpartner Herr H. Riepel, Ref. F3, ZUV) 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 J. Hubert, Ref. F3, ZUV). Aus Mitteln der Stiftung konnte 2007 das Projekt „Umweltmedizinische Bleibelastung von Hobbyschützen durch das Sportschießen“ von Herrn Prof. Dr. H. Drexler, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, gefördert werden. Forschungsvorhaben zu klinischer Immunologie (insbesondere Rheu-

matologie) können eine Unterstützung durch die Wilhelm und Helene Dörfler-Stiftung erfahren (Ansprechpartner: Prof. Dr. G. Schett, Medizinische Klinik 3). Die Johanna Prey-Stiftung dient der Förderung der Alzheimer Forschung (Ansprechpartner: Prof. Dr. J. Kornhuber, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik), 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. Zur Förderung und Verbesserung der universitären Lehre und der Ausbildung von jungen Medizinern wurde die Stiftung für Lehre an der Medizinischen Fakultät eingerichtet. (www.stiftung-lehre.de)

Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen

Sprecher

Prof. Dr. habil. Dr. med. h. c. Willi A. Kalender

Anschrift

Institut für Medizinische Physik

Henkestraße 91

91052 Erlangen

Tel: +49 9131 8522310

Fax: +49 9131 8522824

E-Mail: willi.kalender@imp.uni-erlangen.de

www.imp.uni-erlangen.de/Physicomedita



Aufgaben und Struktur

Die Physikalisch-Medizinische Sozietät zu Erlangen, auch bekannt als Societas physico-medica Erlangensis, 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 zurzeit ca. 490 Mitglieder im In- und Ausland, davon sechs Ehrenmitglieder und 55 korrespondierende Mitglieder.

In jedem Semester hält die Physikalisch-Medizinische Sozietät 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 1984-2008 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.

Am 18. Juni 2008 beging die Physikalisch-Medizinische Sozietät zu Erlangen ihren 200. Geburtstag mit einem Festakt im Schloss der Universität Erlangen. Nach einem Grußwort von Herrn Prof. Dr. Karl-Dieter Gröske, Rektor der Universität Erlangen-Nürnberg, und einem Vortrag von Frau Prof. Dr. Renate Wittern-Sterzel, Inhaberin des Lehrstuhls für Geschichte der Medizin, zur Frühgeschichte der Physico-Medica, hielt Herr Prof. Dr. Vasilis Ntziachristos, Direktor des Instituts für Biologische und Medizinische Bildgebung am GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, den Festvortrag zum Thema „Illuminating Post-Genome Biology with Tomographic Photonic Imaging“. Wie zu allen größeren Festen der Physico-Medica seit 200 Jahren legte sie auch zu ihrem 200. Geburtstag eine Festschrift vor (Ritter, Marco: Isidor Rosenthal. Forscher - Arzt - Politiker. Festschrift zur 200-Jahrfeier der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen. Verlag Palm & Enke, Jena und Erlangen 2008 (ISBN 978-3-7896-0441-6)). Dr. Marco Ritter

beschreibt darin das Leben von Isidor Rosenthal (1836-1915), der von 1872 bis 1913 der erste eigenständige Physiologe an der Universität Erlangen war, und außerdem bis 1897 das damals ebenfalls junge Fach „Hygiene“ in Forschung und Lehre vertrat. In dieser Schrift werden nicht nur alle Aspekte des Lebens und reichen Wirkens des aus der Nähe von Bydgosz/Bromberg stammenden Isidor Rosenthal gewürdigt, sondern sie bringt dazu viele Hintergrundinformationen zu den damaligen Verhältnissen im heutigen Polen, in Berlin, in Erlangen und im deutsch-französischen Krieg 1870/71.

Im Jahr des 200-jährigen Bestehens haben sich die Medizinische Gesellschaft, die sich 1958 im Anschluss an die 150-Jahr-Feier der Physikalisch-Medizinischen Sozietät getrennt hatte, und die Physikalisch-Medizinische Sozietät wieder unter dem alten Namen vereint.

Studiengang Humanmedizin

Sprecher

Prof. Dr. med. Hans Drexler
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin, Klinische Studienphase

Prof. Dr. med. Winfried Neuhuber
Anatomisches Institut I,
Vorklinische Studienphase

Anschrift

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin
Schillerstraße 25/29
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522312
Fax: +49 9131 8522317
Hans.Drexler@rzmail.uni-erlangen.de
www.studiendekanat.med.uni-erlangen.de

Anatomisches Institut I
Krankenhausstraße 9
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522265
Fax: +49 9131 8522863
winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-
erlangen.de
www.studiendekanat.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Im Wintersemester 2007/2008 und Sommersemester 2008 wurden an der Medizinischen Fakultät die drei Studiengänge Humanmedizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin angeboten. Die Gesamtzahl der Studierenden an der Medizinischen Fakultät lag zum WS 07/08 bei 2.680 Studierenden, davon sind 1.660 Frauen. Damit ist der Frauenanteil im Vergleich zum WS 06/07 in etwa gleich geblieben und lag bei ca. 62 %. In den drei Studiengängen waren im WS 07/08 227 Studierende ausländischer Herkunft immatrikuliert. Der Ausländeranteil betrug damit zum WS 07/08 insgesamt 8,5 % und stieg im Vergleich zum Vorjahr um 2,5 Prozentpunkte.

Zum ersten Fachsemester wurden im WS 07/08 273 Studierende zugelassen, auf die einzelnen Studiengänge bezogen fanden sich folgende Zahlenangaben: 176 Humanmediziner, 62 Zahnmediziner sowie 35 Molekularmediziner. Die Zulassung zum Studium der Human- und Zahnmedizin erfolgte weiterhin über die ZVS. Die Kapazität der medizinischen Studiengänge wird in jedem Semester, ausgelöst durch Klagen von Studienplatzbewerbern, vom Verwal-



Auskultationsübung an einem Phantom der PERLE

tungsgericht Ansbach überprüft. Auch im Falle der Molekularen Medizin erfolgte die universitäre Zulassung nach ZVS-Kriterien.

Bewertung der Lehrveranstaltungen – Evaluationen

Das Studiendekanat führt in jedem Semester Evaluationen des curricularen Lehrangebots mit Hilfe einer Online-Befragung der Studierenden durch. Hierzu wird ein spezielles Internetportal/EVALuna (Dr. Ganslandt, Lehrstuhl für Medizinische Informatik) verwendet. Die Ergebnisse der Evaluierung werden einmal pro Semester in der Sitzung des Fakultätsrates dargestellt und diskutiert. Im Bereich der Klinik wird ein erheblicher Teil der Mittel nach den Ergebnissen der Evaluation verteilt. Die Kliniken und Institute, deren Hochschullehrer bei der Evaluation der Lehrveranstaltungen am besten abschneiden, erhalten Lehrpreise. Die 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 klini-

schen 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 20% der Studierenden einer Semesterkohorte ein Votum abgegeben haben. Die Finanzierung der Lehrpreise erfolgt über die leistungsorientierte Mittelvergabe (LOM).

Insgesamt nahmen an der Evaluierung im Wintersemester 07/08 2015 Studierende aus allen Semestern teil. In den Semestern 1. bis 10. haben 1414 Studierende der Humanmedizin, 471 Studierende der Zahnmedizin und 130 Studierende der Molekularen Medizin ihre Lehrveranstaltungen evaluiert. Die Medizinische Fakultät führt somit eine flächendeckende Evaluierung aller Studiensemester über Online-Evaluierung durch. In analoger Weise wird die Lehre während des praktischen Jahres in den Kliniken evaluiert.

Das Skills Lab PERLE

Mit Einführung der Studienbeiträge im Sommersemester 2007 hat die Medizinische Fakultät das Skills Lab PERLE (Praxis Erfahren und Lernen) ins Leben gerufen. Im Studienjahr 2007/2008 wurden die Aktivitäten im Skills Lab weiter ausgebaut und in den curricularen Unterricht (Untersuchungskurs für Studierende im 5. Semester) integriert. Damit hat die Medizinische Fakultät einen weiteren Schritt getan und die Forderung der Ärztlichen Approbationsordnung nach einer besseren Ausbildung der Me-



Chirurgische Nahtübung in der PERLE

dizinstudierenden im Bereich der praktischen Fertigkeiten umgesetzt. Im Skills Lab PERLE können sich Studierende, unterstützt von besonders ausgebildeten studentischen Tutoren und Fachärzten, auf praktische Prüfungen vorbereiten und praktische, ärztliche Fertigkeiten üben. Dazu gehören Techniken wie etwa die Blutentnahme, die Auskultation, die Katheterisierung der Harnblase oder das chirurgische Nähen.

Das Skills Lab wird zu 100% durch Studienbeiträge finanziert und ist ein wichtiges Beispiel für die, auch für die Studierenden unmittelbar und deutlich spürbare, Verbesserung der Lehre seit der Einführung der Studienbeiträge. Die Humanmedizinierenden aus allen Semestern haben im Skills Lab die Möglichkeit, in verschiedenen Kursen an Modellen und Simulatoren zu üben. Das alles geschieht entweder in fortlaufenden Kursen während des Semesters und in den Semesterferien oder während der freien Übungszeit.

Das Kursangebot im Skills Lab PERLE soll in den kommenden Semestern ausgeweitet werden, auch für Studierende der Zahnmedizin sollen Kurse, z.B. spezielle Nahtkurse, angeboten werden.

Ergebnisse im Staatsexamen

Erlangen hat auch im Jahr 2008 in Vorklinik und Klinik sehr gut abgeschnitten und zählt hinsichtlich der objektivierbaren Ausbildungsleistung zu den Spitzenfakultäten im Lande. Laut der Statistiken des Instituts für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen IMPP liegen die Ergebnisse der Erlanger Medizinstudenten im ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung seit vielen Jahren stabil im Oberfeld, regelmäßig werden Spitzenplätze belegt. Auch im zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung liegt Erlangen stabil auf den oberen Plätzen.

Studiengang Zahnmedizin

Sprecher

Prof. Dr. med. dent. Anselm Petschelt

Anschrift

Zahnklinik 1 - Zahnerhaltung und
Parodontologie
Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533602
Fax: +49 9131 8533603
petschelt@dent.uni-erlangen.de
www.studiendekanat.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die Universität Erlangen-Nürnberg bildet pro Jahr mittlerweile 110 Studierende der Zahnmedizin aus, obwohl die Klinik auf 100 Studenten jährlich ausgelegt ist. Der Anteil der kurrikularen Lehre und der Prüfungszeiten ist vor allem durch den Praxisanteil im Vergleich mit den Fächern der medizinischen Fakultät außerordentlich hoch. Obwohl der Entwurf einer neuen Approbationsordnung vorliegt, wird sie in absehbarer Zeit nicht verwirklicht.

Da im Medizinstudium bereits eine neue Approbationsordnung umgesetzt wurde, hat sich die Ausbildung in der Zahnmedizin deutlich von der der Mediziner abgetrennt.

Die Berechnung der Zulassungszahlen basiert wie beim ersten Studienabschnitt der Medizin – auf den Deputaten des akademischen Personals der gesamten Zahnklinik. Diese Parameter sind nach wie vor deutlich ungünstiger als in der Humanmedizin (z. B. Betreuungsfaktoren bei klinischen Praktika – Studenten behandeln Patienten – 6 statt 3-6 Studierende pro Dozent, wie in der Humanmedizin; Anrechnungsfaktoren bei Praktika von 0,3 statt 0,5 usw.) Die fehlerhaften Berechnungen aufgrund von verlorenen Numerus clausus-Prozessen haben sich in den letzten Jahren verringert, so dass keine weitere Erhöhung der Zulassungszahlen eingetreten ist. Die Finanzierung der kurrikularen Lehre in der Zahnmedizin unter den Bedingungen der leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) hat sich gebessert, da jetzt die

Finanzierung der akademischen Stellen langfristig gewährleistet ist und das nichtakademische Personal, was in jedem Fall dringend für die Lehre benötigt wird, ebenfalls hiervon finanziert wird. 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, was zu einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung der Lehre führt.

Die Ausstattung der Zahnklinik ist nach wie vor auf hohem technischem Niveau, so dass die Unterrichtsbelastung bewältigt werden kann. Sie ist im Hinblick auf die Lehre im nationalen und internationalen Vergleich sehr gut, alle Voraussetzungen für eine moderne, klinisch orientierte zahnmedizinische Ausbildung sind vorhanden. Die Erlanger Zahnmedizin nimmt unverändert im bundesweiten CHE-Ranking (Centrum für Hochschulentwicklung) unter allen Universitätsstandorten einen hervorragenden vorderen Platz ein.

Studiengang Molekulare Medizin

Sprecher

Prof. Dr. med. Cord-Michael Becker

Anschrift

Institut für Biochemie
Emil-Fischer-Zentrum
Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524190
Fax: +49 9131 8522485
MolMed@biochem.uni-erlangen.de
www.MolMed.de

Aufgaben und Struktur

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 34 Studenten zugelassen, denen zuletzt ca. 700 Bewerber gegenüberstanden. Im Wintersemester 2007/2008 wurden die Studienanfänger erstmalig in den neuen Bachelor-Studiengang zugelassen, an den sich nach dem Bologna-Schema ein Master-Studiengang anschließen wird. Der bisherige, sehr erfolgreiche Diplomstudiengang läuft dementsprechend aus.

Ziele des Studiengangs Molekulare Medizin

Während sich die Medizin unter dem Einfluss molekularer und zellbiologischer Methoden nachhaltig gewandelt hat, 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 zweistufige Studiengang Molekulare Medizin trägt diesen Entwicklungen mit einem interdisziplinären Kurikulum Rechnung, in das auch klinische Lehrangebote integriert sind. Der Bachelor-Studiengang umfasst 6 Fachsemester, wobei Wert auf eine gründliche und thematisch breite Ausbildung in den Grundlagenfächern der Molekularen Medizin gelegt wird. In den ersten Semestern erfolgen umfangreiche Lehrimporte aus den Naturwissenschaften (Physik, anorganische / physikalische / organische Chemie). Während im zweiten Studienjahr die vorklinischen Fächer im Vordergrund stehen, wird das Kurikulum im dritten Studienjahr um Fragestellungen der Pathogenese und experimentellen Therapie erweitert. Mit einer wissenschaftlichen 'Thesis' (Abschlussarbeit) endet das Bachelor-Studium.

Wenn die ersten Absolventen des Studiengangs Molekulare Medizin ihren Abschluss als Bachelor of Science erhalten haben, wird ihnen, aber auch ähnlich qualifizierten externen Bewerbern, ab dem Wintersemester 2010/2011 der konsekutive Master-Studiengang Molekulare Medizin angeboten. Ausbildungsziel dieser viersemestrigen Studienphase ist der an aktuellen Originalpublikationen und anspruchsvollen Laborpraktika orientierte Erwerb von wissenschaftlichen Erfahrungen. Gegenüber dem fachlich strukturierten Bachelor-Studiengang sollen in dieser Studienphase eher interdisziplinäre Inhalte im Vordergrund stehen, die in von verschiedenen Einrichtungen gemeinsam getragenen Querschnittskursen vermittelt werden. Beispielhaft ist dieser Ansatz bereits im Kurs 'Molekulare Pathomechanismen' verwirklicht, der von den Fächern Biochemie, Pathologie und Physiologie gemeinsam getragen wird. Beendet wird das Studium mit einer 'Master-Thesis' von 6 Monaten Dauer.

Gegenüber dem bisherigen Diplomstudium wird der zweistufige Studiengang durch Zuwendungen aus dem Innovationsfonds der

Universität Erlangen-Nürnberg auch eine thematische Erweiterung erfahren: durch die Einrichtung einer neuen Professur kann das Kurikulum des Hauptstudiums um ein neues Modul 'Molekulare Bildgebung' erweitert werden. Dieses Modul soll eine weitere wissenschaftliche Stärke des Standorts Erlangen widerspiegeln und den Studiengang an einer interdisziplinären Schnittstelle mit industriellen Applikationen vernetzen. Somit werden im Master-Studiengang Molekulare Medizin vier Fachgruppen A bis D angeboten, aus denen je ein Wahlpflichtfach gewählt werden muss. Ein Wahlpflichtfach wird als Hauptfach vertieft

- A. Struktur und Entwicklung
- B. Signalketten und Wirkstoffe
- C. Infektion und Pathogenese
- D. Molekulare Bildgebung (in Vorbereitung)

Während ihres gesamten Studiums werden die Studierenden engmaschig betreut. Bereits die neu zugelassenen Bachelor-Studenten werden durch ein Symposium begrüßt, das ihnen 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 für jeden Studenten ein am Grundstudium beteiligter Dozent als Betreuer ausgestellt wird. Diese 'Dozentenlotterie' gilt bei den Studierenden als einer der humorvollen Höhepunkte der ersten Studientage. In der Praxis gewährleistet das Mentorenprogramm eine enge Rückmeldung von Studierenden zu Dozenten.

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 zuletzt im Wintersemester 2008/2009 durch sehr strenge Zulassungskriterien ausgezeichnet. 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.

Seit dem Wintersemester 2007/2008 wird Studienanfängern der neue 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.

Im bisherigen Diplomstudiengang wurde das Grundstudium der Molekularen Medizin mit dem Vordiplom abgeschlossen; die letzten Vordiplomprüfungen fanden im Wintersemester 2008/2009 statt. Der Anteil von Studenten, der diese Prüfung bereits nach der Mindeststudienzeit erfolgreich abgelegt hat, war mit über 80 % erfreulich hoch. Die erste Studentengeneration der Molekularen Medizin konnte ihr Studium bereits 2004 mit dem Diplom erfolgreich abschließen. In jedem Abschlussjahr konnten exzellente Diplomarbeiten durch

Preise der Universität oder externe Stifter ausgezeichnet werden.

Gegenüber dem Diplomstudiengang zeichnet sich der neue Bachelor-Studiengang Molekulare Medizin den Bologna-Vorgaben entsprechend durch engmaschige, studienbegleitende Prüfungen aus, die in einem elektronischen Verwaltungssystem der Universität fortlaufend erfasst werden. Viele Studierende – darunter auch sehr leistungsfähige Kursteilnehmer – empfinden diese Situation als sehr belastend. Da zudem die im früheren Diplomstudiengang vielfach bestehenden zeitlichen Gestaltungsmöglichkeiten nicht mehr verfügbar sind, sollten die formalen Studienvorgaben und die Leistungserfassung dringend liberalisiert werden. Anderenfalls dürfte eine spürbare Zunahme der Abbrecherquoten zu erwarten sein.

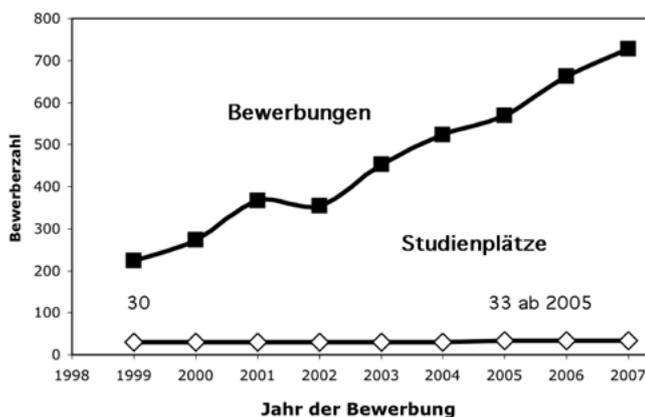
Das Kerncurriculum des Studiengangs Molekulare Medizin wird überwiegend durch die Institute der Vorklinik, die Theoretischen Institute sowie das Nikolaus-Fiebiger-Zentrum getragen. Nachdem im ersten Jahrzehnt des Studiengangs Molekulare Medizin keine zusätzlichen Haushalts- oder Personalmittel zur Verfügung standen, konnte inzwischen aus dem Innovationsfonds des Freistaats Bayern eine Professur für Molekulare Bildgebung erworben werden. Zudem wird die aufwendige Umstrukturierung des bisherigen Diplomstudiengangs Molekulare Medizin in das zweistufige Bologna-Schema von der Medizinischen Fakultät mit einer halben Verwaltungsstelle unterstützt.

Dem interdisziplinären Ansatz der Molekularen Medizin entsprechend ergeben sich direkte Vernetzungen mit den Studienangeboten

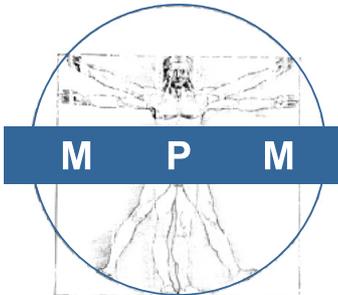
der Naturwissenschaftlichen Fakultät. So bietet der Masterstudiengang Molecular Science ein komplementäres Lehrangebot auf den Gebieten Life Science, Biotechnologie und Nanotechnologie. Dem Erlanger Modell folgende Studienangebote wurden inzwischen auch an den Universitäten Freiburg, Würzburg, Bonn, Göttingen und Ulm eingeführt.

Perspektiven

An den Studiengang Molekulare Medizin schließen hochwertige Promotionsmöglichkeiten der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg an. In Zusammenarbeit mit der Naturwissenschaftlichen Fakultät 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.



Medical Process Management



Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jürgen Schüttler

Anschrift

Anästhesiologische Klinik
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533676
Fax: +49 9131 8539191
www.mpm.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Medical Process Management ist ein nicht konsekutiver Masterstudiengang (Vollzeit- und Präsenzstudium), der sich an Studierende mit einem ersten akademischen Abschluss (Bachelor, Diplom oder gleichwertiger Abschluss) in Naturwissenschaften, Informatik, Technik oder Ingenieurwesen, Rechts-, Wirtschafts- oder Sozialwissenschaften, Medizin, Zahnmedizin oder Molekularer Medizin richtet. Das Masterstudium umfasst eine Studienzeit von drei Semestern und die Zeit zur Anfertigung der Masterarbeit; die Regelstudienzeit beträgt vier Semester. Im ersten Jahrgang studieren 20 Studierende, von denen etwa die Hälfte bereits Berufserfahrung hat. Der Anteil der kurrikularen Lehre und der Prüfungszeiten ist vor allem durch das stärker anwendungsorientierte Profil des Masterstudiengangs mit 24 SWS relativ hoch. Für den erfolgreichen Abschluss sind 120 ECTS-Punkte erforderlich. Das Studium wird mit der Masterprüfung abgeschlossen. Sie besteht aus den studienbegleitend abzulegenden Klausuren in sämtlichen dem Masterstudium zugeordneten Modulen einschließlich des Moduls Masterarbeit.

Inhaltlich verbindet das Masterstudium die Medizin und das Gesundheitswesen mit dem Business Process Management und der Informationstechnik unter den Aspekten stärkerer Patientenorientierung, besserer Qualität und höhe-

rer Effizienz. Die dazu notwendigen Kenntnisse und Fähigkeiten können nur durch eine ausgeprägte interdisziplinäre Vernetzung der Lehrveranstaltungen erreicht werden: An den 30 verschiedenen Lehrveranstaltungen sind drei Fakultäten beteiligt. Gewichtet nach ECTS-Punkten, verteilt sich die Lehre zu 52 % auf die Medizinische, zu 15 % auf die Wirtschaftswissenschaftliche und zu 4 % auf die Technische Fakultät. 29 % der Lehrveranstaltungen werden von mindestens zwei Fakultäten gemeinsam bestritten. Medical Process Management ist nicht nur ein neuer Studiengang, sondern auch ein innovativer Ansatz zur Bewältigung der Herausforderungen, denen die Gesundheitssysteme der reichen Länder gegenüber stehen. In Deutschland existiert derzeit noch an keiner Hochschule ein vergleichbares Lehrangebot. Der zweite Jahrgang startet zum Wintersemester 2009/10.

Ehrenpromotionen

Ehrenpromotion 2007

Prof. Dr. Hermona Soreq

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Hebräischen Universität Jerusalem, Israel

Ehrenpromotion 2008

Prof. Dr. Donscho Kerjaschki

Medizinische Universität Wien, Österreich

Auswahl von Preisen 2007 – 2008

Ernst Jung-Karriere-Förderpreis für Medizinische Forschung 2007

Dr. med. Jörg Distler
Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie und Immunologie

Ferdinand Sauerbruch Forschungspreis der Berliner Chirurgischen Gesellschaft

PD Dr. med. Ulrich Kneser
Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Innovationspreis der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)

Prof. Dr. med. Hans Drexler, Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Angerer und
Dipl.-Chem. Karl-Heinz Schaller
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

BRAHMS-Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin

Herr cand. med. Daniel Bläser
Nuklearmedizinische Klinik

Helen-Keller-Prize for Vision Research

Prof. Dr. med. Elke Lütjen-Drecoll, Lehrstuhl für Anatomie II
Prof. emerit. Dr. med. Johannes Wilhelm Rohen,
Lehrstuhl für Anatomie II

Innovations-Preis 2007 der Familie-Klee-Stiftung

Prof. Dr. med. Georg Michelson
Augenklinik

Wissenschaftspreis 2007 der Deutschen Gesellschaft der Plastischen-, Rekonstruktiven- und Ästhetischen Chirurgen und der Vereinigung der Deutschen Ästhetischen Plastischen Chirurgen (Habilitationsschrift)

PD Dr. med. Alexander Bach
Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen

Prof. Dr. med. Raymund Horch
Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Auszeichnung der Habilitationsschrift mit dem Wissenschaftspreis 2007 der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Hypnose (DGZH) e.V.

PD Dr. med. dent. Stephan Eitner
Zahnklinik 2 – Zahnärztliche Prothetik

Hans-Jörg Weitbrecht-Preis für Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. med. Rolf Schröder
Neuropathologisches Institut

Gerhard-Fürst-Preis des Statistischen Bundesamtes

Dr. rer. nat. Matthias Schmid
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Zweiter Preis der Kategorie Grundlagenforschung des Förderpreises für Schmerzforschung

Dr. med. Katharina Zimmermann
Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
Dr. med. Andreas Leffler
Anästhesiologische Klinik

XVI. International Blindness Prevention Award

Prof. emerit. Dr. med. h. c. mult. Gottfried O.H. Naumann
Lehrstuhl für Augenheilkunde

Latsis-Preis der Europäischen Wissenschaftsstiftung ESF

Prof. Dr. med. Dr. habil. Willi Kalender, Ph.D.
Lehrstuhl für Medizinische Physik

Pettenkofer-Preis

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hensel
Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie,
Immunologie und Hygiene

Innovationspreis und Wissenschaftlicher Vortragspreis der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie (DAM)

Dr. med. Justus Beier
Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Forschungsförderungspreis der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie

Prof. Dr. med. Karl G. Gassmann
Klinik für Geriatrie und geriatrische Rehabilitation im
Waldkrankenhaus St. Marien

Ehrenpreis der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie

Dr. med. Jürgen Bauer
Institut für Biomedizin des Alterns

Hans J. Dengler-Preis für Klinische Pharmakologie

Dr. rer. nat. Hartmut Gläser
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und
Toxikologie

Wilhelm-Feuerlein-Forschungspreis 2007

Prof. Dr. med. Stefan Bleich
Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Sertürner-Preis 2007

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kay Brune
Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und
Verbraucherschutz

Innovationspreis eHealth 2008

Prof. Dr. med. Georg Michelson
Augenklinik

Ernst-Derra-Preis 2008

Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar
Herzchirurgische Klinik

Forschungspreis 2008 der Dr. Geisenhofer-Stiftung

Dr. med. Tamme Goecke

Frauenklinik

Dr. med. Udo Reulbach

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Ted Stanley Award for Innovation in Anaesthetic Pharmacology

Prof. Dr. med. Dr. Dipl.-Phys. Helmut Schwilden

Anästhesiologische Klinik

Auszeichnung der Diplomarbeit mit dem Werner von Siemens Excellence Award 2008

Philip Stenner

Institut für Medizinische Physik

Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit aller Bayerischen Frauenkliniken

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Dittrich

Frauenklinik

Preis für gute Lehre an Bayerns Universitäten

Dr. med. Wolfgang Frobenius

Frauenklinik

Forschungspreis für geburtshilfliche Forschung in Europa 2008

Dr. med. Tamme W. Goecke

Frauenklinik

Dr. med. Udo Reulbach

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Franz Kölsch-Preis 2008

Dr. med. Gintautas Korinth

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Georges-Koehler-Preis der Deutschen Gesellschaft für Immunologie

Prof. Dr. rer. nat. Diana Dudziak

Hautklinik

PHOENIX-Pharmazie-Wissenschaftspreis 2008

Prof. Dr. med. Torsten Kuwert

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Hauptpreis 2008 der Stiftung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hensel

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Forschungsförderungspreis der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft e. V. 2008

PD Dr. rer. nat. Walburga Dieterich und Dr. Birgit Esslinger

Medizinische Klinik 1 - Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

Erster Preis der Kategorie Grundlagenforschung des Förderpreises für Schmerzforschung 2008

PD Dr. rer. nat. Andreas Hess

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Sir Hans Krebs-Preis 2008

Prof. Dr. med. Anita Rauch

Humangenetisches Institut

Kulturpreis Bayern der E.ON Bayern AG

Dr. med. Teja W. Groemer

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Auszeichnung der Diplomarbeit mit dem Friedrich-Wingert-Nachwuchspreis

Herr cand. Dipl. Inf. Andreas Beck

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Förderpreis 2008 der Albert-J.B.-Sturm Stiftung

Dr. med. Frank Unglaub

Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Preis der Union of European Neonatal and Perinatal Societies (UENPS)

Prof. Dr. Holm Schneider

Kinder- und Jugendklinik

Promotionen, Facharzttausbildungen, Zusatzausbildungen, Habilitationen

Anatomisches Institut Lehrstuhl für Anatomie I

Promotionen

- Ganns, Daniela, Dr. med. (2007): *Untersuchung allgemeiner und zytoskelettaler Marker zur quantitativen Bestimmung von Neuronenpopulationen im menschlichen Darm*
- Kapp, Sonja, Dr. med. (2007): *Chemische Kodierung der submukösen Typ V-Neuronen im Ileum des Schweins*
- Lennerz, Jochen, Dr. med. Dipl. Mol. Med. (2007): *Elektrophysiologische Charakterisierung vagaler Afferenzen im oberen Ösophagus der Ratte - Relevanz für die mukosale Nozizeption*
- Ewald, Philipp, Dr. med. (2008): *Immunreaktivität des vesikulären Glutamattransporter 1 in der extrinsischen und intrinsischen Innervation des Rattenösophagus*
- Kallmünzer, Bernd, Dr. med. (2008): *Energetische Co-Innervation von quergestreifter Muskulatur im menschlichen Ösophagus*
- Kraus, Tobias, Dr. med. (2008): *Distribution of vesicular glutamate transporter 1 in the mouse esophagus*
- Weidmann, Simone, Dr. med. dent. (2008): *Quantifizierung des Anteils der mutmaßlichen primär-afferenten Neuronen im Plexus myentericus des menschlichen Dünndarms*
- Wolf, Matthias, Dr. med. (2008): *Calcitonin gene-related Peptide: Ein Marker für mutmaßliche primär-afferente Neuronen im Plexus myentericus des Schweinedünndarms*

Institut für Physiologie und Pathophysiologie Lehrstuhl für Physiologie

Promotionen

- Denekas, Thomas, Dr. med. (2007): *Inhibition of stimulated meningeal blood flow by a calcitonin gene-related peptide binding mirror-image RNA oligonucleotide*
- Derow, Alexandra, Dr. med. (2007): *Prostaglandine steigern die Hitzeantwort von Nozizeptoren, nicht aber deren CGRP-Freisetzung in isolierter Rattenhaut*
- Engel, Matthias, Dr. med. (2007): *Cannabinoide hemmen und faszilitieren konzentrationsabhängig die reizinduzierte calcitonin gene-related peptide-Freisetzung aus Ratten- und Maushaut*
- Hullard-Pulstinger, Caroline, Dr. med. dent. (2007): *Darstellung und Vergleich der kortikalen Repräsentation von sowohl willkürlich-aktiv als auch unwillkürlich-passiv provoziertem Tiefenschmerz mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie und eines computergestützten Hirnatlas*
- Kaschka, Miriam, Dr. med. dent. (2007): *Vergleich der Lokalisationen der durch Oberfläch- und Tiefenschmerz aktivierten Hirnareale*

mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie

- Lennerz, Jochen, Dipl. Mol. Med. (2007): *Elektrophysiologische Charakterisierung vagaler Afferenzen im oberen Ösophagus der Ratte – Relevanz für die mukosale Nozizeption*
- Mayer, Stephanie, Dr. med. (2007): *Bradykinin-induzierte Nozizeptorsensibilisierung gegen Hitze hängt ab von COX-1 und COX-2-Aktivität in isolierter Rattenhaut*
- Rickeheer, Sebastian, Dr. med. (2007): *Signalanalyse in der funktionellen Kernspintomographie (fMRI): Detektion schmerzinduzierter Aktivität im Gehirn durch Klassifikation von BOLD-Signalen ohne Vorkenntnis des Stimulationsmusters*
- Schödel, Andrea, Dr. med. (2007): *Der Einfluss von Rating auf BOLD Effekte in verschiedenen Regionen des menschlichen Kortex während taktiler und schmerzhafter mechanischer Stimulation*
- Spitzer, Martin, Dr. med. (2007): *Mechanismen der stimulierten axonalen Neuropeptid-Freisetzung aus isolierten Ischiasnerven der Ratte*
- Tröltzsch, Markus, Dr. med. (2007): *The calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist BIBN4096BS reduces neurogenic increases in dural blood flow*
- De Col, Roberto, Dr. med. (2008): *Die Leitungsgeschwindigkeit unmyelinisierter Nervenfasern der Dura mater encephali wird von der Verfügbarkeit der spannungsgesteuerten Natriumkanäle bestimmt*
- Hager, Ulrich, Dr. med. (2008): *Die morphologische Charakterisierung des MrgC-Rezeptors der Ratte und eine funktionelle Analyse von Rezeptorantagonisten*
- Herde, Lina, Dr. med. (2008): *Juckreiz, der durch eine neue Methode induziert wird, führt zur limbischen Deaktivierung - Eine Untersuchung mit funktionellem Kernspin*
- Langhammer, Andreas, Dr. med. (2008): *Forward and Backward Enhancement“ bei ballistischer Stoßreizung der Haut – eine taktile Sinnestäuschung?*
- Rühle, Belinda, Dr. med. (2008): *Zentrale Repräsentation von mechano sensitiven versus mechano insensitiven C-Nozizeptoren – funktionelle Kernspintomographie am menschlichen Gehirn*

Habilitation

- Fischer, Michael, Dr. med. habil. (2008): *Beiträge zur Sensibilität und Sensibilisierbarkeit primärer nozizeptiver Afferenzen mit Fokus auf Calcitonin Gene-Related Peptide*

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

Promotionen

- Grömer, Teja Wolfgang, Dr. med (2007): *Vesikel-Populationen bei spontaner und aktivitätsabhängiger synaptischer Übertragung*
- Meiselbach, Heike, Dr. rer. nat. (2007): *Computergestützte Untersuchung der Struktur, Dynamik und Energetik von Proteininteraktionen*
- Müller, Wolfgang, Dr. rer. nat. (2007): *Struktur-basierte Bewertungsfunktionen zur Vorhersage neuer Protein-Protein-Interaktionen*
- Braune, Marlen, Dr. rer. nat. (2008): *Die hypertone Bewegungsstörung der Mausmutante spastic*
- Dinkel, Holger, Dr. rer. nat. (2008): *A computational strategy for the prediction of functional interaction motifs*
- Homeyer, Nadine, Dr. rer. nat. (2008): *Untersuchung des Einflusses von Phosphorylierung auf Struktur, Dynamik und Funktion des HPr-Proteins*

Habilitation

- Schiebel, Katrin, Prof. Dr. rer. nat. (2007): *DNA-Polymorphismen und ihre pathobiochemische Bedeutung (Erweiterung der Lehrbefähigung für die Fächer Biochemie und Molekularbiologie)*

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

Promotionen

- Kosian, Thomas, Dr. rer. nat. (2007): *Interaktion und Modifikation des HMG-Box Transkriptionsfaktors Sox10*
- Werner, Torsten, Dr. rer. nat. (2007): *Untersuchungen zur genregulatorischen Aktivität evolutionär konservierter, nicht-kodierender Regionen im Sox10 Locus*
- Zoubek, Robert, Dr. rer. nat. (2007): *Subzelluläre Verteilung von Thymosin-b4 in Abhängigkeit seiner G-Aktin-Bindungssequenz*
- Hoser, Melanie, Dr. rer. nat. (2008): *Entwicklungsbiologische Studien zur Funktion von SoxC-Proteinen während der Mausembryogenese*
- Schubert, Steffen, Dr. rer. nat. (2008): *Identifikation der mit dem Transkriptionsfaktor GCMA assoziierten Signalwege und die Herstellung eines konditionalen GCMA-Knockout-Mausmodells*

Habilitationen

- Stolt, Claus, PD Dr. rer. nat. (2007): *Sox-Proteine in der Entwicklung von Oligodendrozyten*
- Schlierf, Beate, PD Dr. rer. nat. (2008): *Untersuchungen zur transkriptionellen Regulation durch Sox10*

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie

Promotionen

- Adler, Werner, Dr. rer. biol. hum. (2007): *Development and evaluation of an automated classification method for early detection of glaucoma*
- Menezes de Pádua, Cristiane Aparecida, Dr. rer. biol. hum. (2007): *Allergic Contact Dermatitis to Topical Drugs - Epidemiological Risk Assessment*
- Tartler, Bärbel, Dr. med. (2007): *Diagnostik von Kontaktallergien gegen Inhaltsstoffe von Haarkosmetika*
- Rabe, Christina, Dr. rer. biol. hum. (2008): *Verfahren zur Schätzung partieller attributabler Risiken bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen*
- Wolf, Carmen Christine, Dr. med. (2008): *Sonnenschutz bei Kindern. Die Erlanger Kindergarten-Studie -- aktueller Wissensstand und daraus resultierende Präventionskampagnen im weltweiten Kontext*

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Stiftungslehrstuhl für Medizinische Informatik

Promotionen

- Dumitru, Corina, Dr. med. (2007): *A systematic approach for the evaluation of Web-based personal health records in Germany*
- Gerdson, Frederic, Dr. hum. biol. (2007): *Entwicklung eines Referenzmodells zur Unterstützung von integrierter Glaukomversorgung und -forschung durch standardisierte Kommunikation auf Basis der Clinical Document Architecture*
- Jantsch, Stefan, Dr. med. (2008): *Evaluation von Pathifier. Ein zeitstrahlbasiertes Präsentationsprogramm integrierter Patientendaten als Basis für vielseitige klinische Anwendungen*
- Klein, Andreas, Dr. hum. biol. (2008): *Ein generischer Ansatz zur Realisierung verteilter Datenerfassung in der vernetzten klinischen Verbundforschung*
- Lang, Martin, Dr. hum. biol. (2008): *Prozessmining und Prozessoptimierung zur Verbesserung klinischer Workflows im Umfeld bilderzeugender Fächer*
- Pálffy, Péter, Dr. hum. biol. (2008): *Konzeption und Einführung eines DV-basierten OP-*

Planungs- und OP-Dokumentationssystems in einem Universitätsklinikum

- Sojer, Reinhold, Dr. hum. biol. (2008): *Transformation des Arzneimittelsicherheitsystems KLASSE in eine standardisierte Wissensrepräsentation*

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

Promotionen

- Krüger, Dorothea Irene Edith, Dr. phil. (2007): *„Zwangssterilisationen im Nationalsozialismus: Das „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ vom 14. Juli 1933 und seine Durchführung an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen“*
- Schlee, Steffen Dieter, Dr. phil. (2007): *Maximilian Anton Wintrich (1812-1882) Die Einführung der physikalischen Diagnostik an der Universität Erlangen im 19. Jahrhundert*

Habilitation

- Steger, Florian, PD Dr. phil. (2008): *„Keine Stoffwechselstörung im Gehirn, sondern eine persönliche Geschichte“ Geschichte und Ethik der Psychiatrie und Psychotherapie im 20. und 21. Jahrhundert*

Pathologisches Institut

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Promotionen

- Frangou, Phroso, Dr. med. (2007): *Epstein-Barr Virus-Replikation in Epithelzellen in vivo*
- Greiner, Axel, Dr. med. (2007): *Expression von B-Zell-Differenzierungsantigenen in Hodgkin Lymphomen*
- Grimm, Roland, Dr. med. (2007): *Auswirkungen von Anämie und Urämie auf das Myokard: Strukturelle und hämodynamische Veränderungen im Modell der subtotal nephrektomierten Ratte*
- Kolb, Jochen, Dr. med. (2007): *Reduktion der Cdx2-Expression in kolorektalen Karzinomen durch β 1-Integrin Stimulation*
- Lange, Oliver, Dr. med. (2007): *Morphometrische Veränderungen in der Frühphase der STZ-induzierten experimentellen Diabetischen Nephropathie nach 5 und 15 Tagen*
- Porzner, Marc, Dr. med. (2007): *Die Bedeutung von Mutationen im APC-Gen für die subzelluläre Lokalisation von APC und β -Catenin in humanen kolorektalen Karzinomen*
- Pätzolt, Doreen, Dr. med. (2007): *Expression von TH2 Zytokinen und Chemokinen beim Hodgkin Lymphom und beim Nasopharynxkarzinom*

- Tyralla, Karin, Dr. med. (2007): *Untersuchung des regressiven Einflusses einer hochdosierten Behandlung mit dem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Enalapril auf kardiovaskuläre Veränderungen im experimentellen Modell der chronischen Niereninsuffizienz*

Walcher, Felix, Dr. med. (2007): *Einfluß von humanem Endothelin-2 auf die myokardiale Schädigung bei Diabetes mellitus am Tiermodell der ET-2 transgenen Ratten*

Wernicke, Konstanze, Dr. med. (2007): *Der Einfluß von nativem und modifiziertem C-reaktiven Protein auf die Atherosklerose Entwicklung in Apolipoprotein E-knockout-Mäusen*

Bacmann, David, Dr. med. (2008): *Die Herunterregulierung des TGF-beta-Rezeptor 2 in tumorassoziiertem Stroma verschlechtert die Prognose und High-grade Tumore zeigen mehr tumorassoziierte Makrophagen und geringere Expression von TGF-beta 1 in kolorektalen Karzinomen*

Casper, Sandra, Dr. med. (2008): *Systemische Wirkung von Tabak- und Asbestexposition auf Niere und Gefäßsystem im Tierversuch*

Forster, Christian, Dr. med. (2008): *Morphologische und stereologische Untersuchungen der Mesangiolyse in der murinen Habutoxin Nephropathie der Maus*

Friebel, Daniela, Dr. med. (2008): *Prognostische Bedeutung tumorinfiltrierender T-Zellen beim klassischen Hodgkin Lymphom*

Koch, Stefan, Dr. med. (2008): *Auswirkungen einer oralen Therapie mit Atorvastatin auf renale Schäden im Tiermodell der ApoE-/Knock out Maus*

Lang, Katrin, Dr. med. (2008): *Einfluss des P2Y1-Rezeptors mit und ohne adjuvante Gabe des P2Y12 Rezeptorblockers Clopidogrel auf den Krankheitsverlauf im anti-GBM-Glomerulonephritis-Mausmodell*

Lill, Maria, Dr. med. (2008): *Auswirkungen einer oralen Therapie mit Perindopril, Candesartan und S 18886 auf renale Schäden im Tiermodell der unilateral nephrektomierten obese Zucker Ratte (OZR)*

Sachs, Albrecht, Dr. med. (2008): *Die Butyrat-induzierte Expression des Zellzyklusinhibitors p21 Cip1/Waf1 erfolgt unabhängig von CDX2*

Neuropathologisches Institut

Lehrstuhl für Neuropathologie

Promotionen

- Siebzehnrübl, Florian A., Dr. rer. nat. (2007): *Therapeutic applicability of adult brain stem cells*
- Coras, Roland, Dr. med. (2008): *The peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist troglitazone inhibits transforming growth factor- β -mediated glioma cell cell migration and brain invasion*

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie

Promotionen

- Eckert, Melanie, Dr. rer. nat. (2007): *Untersuchungen zur Expression und Funktion von murinem bactericidal/permeability increasing protein (BPI)*
- Gerlach, Roman, Dr. rer. nat. (2007): *Characterization of Virulence Genes in Salmonella Pathogenicity Island 4*
- Halici, Serkan, Dr. rer. nat. (2007): *Molekulare Mechanismen der Interferenz von intrazellulären Salmonellen mit der Antigen-Präsentation von murinen Dendritischen Zellen*
- Aichele, Diana, Dr. rer. nat. (2008): *Analysis of the function of human bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and of the expression of selected BPI-family members*
- Braun, Tobias, Dr. med. (2008): *Charakterisierung Lipid-reaktiver T-Zell-Subpopulationen beim Menschen*
- Braun, Joachim, Dr. med. (2008): *Untersuchungen zur Expression und Regulation zytotoxischer Effektormoleküle in Lymphozyten*
- Groer, Gerhard, Dr. rer. nat. (2008): *Immunotagmine (IMTAGs)-Struktur, calciumabhängige Lipidbindung und Expression in Lymphozyten*
- Henning, Dorothee, Dr. med. (2008): *Die entzündungshemmende Wirkung einer niedrigdosierten Strahlentherapie beinhaltet eine verminderte CCL20-Chemokin-Expression und Adhäsion von Granulozyten an Endothel*
- Saake, Marc, Dr. med. (2008): *Analyse der Expression der Komponenten des Prostaglandinsystems bei der Mukoviszidose und der experimentellen Pseudomonas aeruginosa-Pneumonie*

Facharztausbildung

- Lang, Roland, PD Dr. med. (2007): *Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie*

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Lehrstuhl für Klinische Virologie

Promotionen

- Gramberg, Thomas, Dr. rer. nat. (2007): *Analyse der Interaktion viraler Hüllproteine mit zellulären Anheftungsfaktoren*
- Hochstein, Norbert, Dr. rer. nat. (2007): *Der epigenetische Status eines Transgenoms in Hamsterzellen*
- Hülsmann, Peter, Dr. rer. nat. (2007): *RNA-Interferenz und das Suizidgen tBid als neue Ansätze gentherapeutischer Strategien gegen HIV-1*

- Klinger, Patricia, Dr. rer. nat. (2007): *Rolle des UPS in der HIV-1-Virusassemblierung*
- Marzi, Andrea, Dr. rer. nat. (2007): *Die Bedeutung zellulärer Anheftungsfaktoren für die Filovirus-Infektion*
- Tschochner, Monika, Dr. rer. nat. (2007): *Korrelation von Replikationskapazität und Pathogenität zum Resistenzmuster von HIV-1-Varianten*
- Wucherpfennig, Frank, Dr. rer. nat. (2007): *Transfer und Freisetzung von Episomen für die somatische Gentherapie durch einen Herpesvirus/Adenovirus-Hybridvektor*
- Alberter, Barbara, Dr. rer. nat. (2008): *Die Epigenetik des Herpesvirus saimiri-Genoms*
- Berndt, Anja, Dr. rer. nat. (2008): *Characterization of covalent and non-covalent interactions of the cellular ubiquitin-homologous protein SUMO with the major immediate-early transactivator IE2p86 of human cytomegalovirus*
- Gack, Michaela, Dr. rer. nat. (2008): *Regulation of RIG-I-mediated anti-viral innate immunity*
- Glanz, Anja, Dr. rer. nat. (2008): *Wechselwirkungen von StpC mit Signalwegen der T-Zell-Aktivierung*
- Kaiser, Nina, Dr. rer. nat. (2008): *Selektion und Charakterisierung von pUL84-bindenden Peptid-Aptameren zur Hemmung der Cytomegalovirus-Replikation*
- Kittan, Nicolai, Dr. med. (2008): *Native Immunabwehr plasmazytoider dendritischer Zellen (PDC) bei Patienten mit akuter retinaler Nekrose (ARN) durch Herpesviren*
- Knöpfel, Stefanie, Dr. rer. nat. (2008): *Einfluss der Prozessivität der Reversen Transkriptase des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 auf die G-zu-A Mutationsrate induziert durch APOBEC3-Proteine*
- Silbermann, Katrin, Dr. rer. nat. (2008): *Antiaoptose durch das Onkoprotein Tax menschlicher T-Zell-Leukämieviren*
- Tavalai, Nina, Dr. rer. nat. (2008): *Analysis of the role of the cellular subnuclear structure ND10 for human cytomegalovirus replication*

Habilitation

- Metzner, Karin, PD Dr. med. (2007): *Genomic diversity and population dynamics of simian and human immunodeficiency viruses (SIV/HIV)*

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Promotionen

- Blaich, Anna, Dr. rer. nat. (2008): *Untersuchung der Rolle des Schrittmacherkanals HCN4 im Gehirn adulter Mäuse*
- Erhardt, Annette, Dr. rer. nat. (2008): *Toleranzinduktion in der Leber nach T- und NKT-Zellaktivierung*

- Hoesl, Evelyn, Dr. rer. nat. (2008): *Konditionelle Gendelektion im Reizleitungssystem der Maus*
- Vogel, Eva-Maria, Dr. rer. nat. (2008): *Bedeutung der autonomen renalen Innervation für Entzündungsvorgänge bei experimentellen Nephritiden*

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Promotionen

- Gradhand, Ulrike, Dr. rer. nat. (2007): *Expression, Lokalisation und Regulation der ABC-Transporter Multidrug Resistance Protein 3 und Multidrug Resistance Protein 4 in der humanen Leber*
- Neuwald, Sebastian, Dr. med. (2007): *Pharmakokinetische und pharmakodynamische Effekte von Etoricoxib und Valdecoxib im experimentellen Schmerzmodell*
- Stadelmann, Alexander, Dr. med. (2007): *Interaktion von Geruch und Geschmack unter besonderer Berücksichtigung des Sättigungszustands*
- Eberl, Sonja, Dr. rer. nat. (2008): *Die Inhibition des OATP1B3- und P-Glykoprotein-vermittelten Arzneimitteltransports: Untersuchungen zur Relevanz bei Arzneimittelinteraktionen*
- Krajcik, Rastislav, Dr. rer. nat. (2008): *Funktionalisierte Kohlenstoffnanoröhren als neuartiges Transfektionsmittel für effizientes gene silencing in Rattenkardiomyozyten*
- Seithel, Annick, Dr. rer. nat. (2008): *Der humane Aufnahmetransporter OATP1B1: Bedeutung für Arzneimittelinteraktionen und funktionelle Charakterisierung von Sequenzvariationen*

Facharztausbildungen Klinische Pharmakologie

- Zolk, Oliver, Dr. med. (2007)
- Bachmakov, Iouri, Dr. med. (2008)

Habilitation

- Zolk, Oliver, PD Dr. med. (2007): *Bedeutung der humoralen Faktoren Endothelin-1 und Cardiotrophin-1 für die Entwicklung der Herzinsuffizienz*

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz

Promotionen

- Eichele, Karin, Dr. rer. nat. (2007): *Decisive role of cyclooxygenase-2 and lipocalin-type prostaglandin D synthase in R(+)-methanandamide-*

and chemotherapeutics-induced apoptosis of human cancer cells.

Hille, Sandra, Dr. rer. nat. (2007): *Die Rolle von Caspasen bei der T-Zell-Aktivierung und der Pathogenese des Asthma*

Puljic, Ruzica, Dr. rer. nat. (2007): *Anti-Zytokin Strategien zur Therapie von COPD*

Amon, Annette, Dr. rer. nat. (2008): *Die Rolle des MAP-Kinase-Signalwegs bei der anti-entzündlichen Wirkung von Glucocorticoiden und PDE4-Inhibitoren*

Besz, Dominika, Dr. med. (2008): *Untersuchung der Zyklusoxigenasehemmwirkungen von Naproxen: Kardioprotektion im Gegensatz zu gastrointestinaler Toxizität*

Humangenetisches Institut Lehrstuhl für Humangenetik

Promotionen

Chavarria Soley, Gabriela, Dr. rer. nat. (2008): *Genome-wide identification and characterization of well-defined genes involved in glaucoma and pterygium corneae*

Lascorz Puertolas, Jesús, Dr. hum. biol. (2008): *Systematic association studies and functional characterization of positional and functional candidate genes for psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris*

Institut für Rechtsmedizin Lehrstuhl für Rechtsmedizin

Promotionen

Eckardt, Gerlinde, Dr. rer. biol. hum. (2008): *Quantifizierung von Betäubungsmitteln in Haaren – Praktische Untersuchungen zur Aufnahme von Betäubungsmitteln in Haare bei beruflich exponierten Personen im Vergleich zu Drogenkonsumenten*

Meier, Maria, Dr. med. (2008): *Entwicklung und Validierung eines Short Tandem Repeat Multiplex Systems für die Typisierung degradierter DNA-Proben*

Facharztausbildung

Bock, Horst, Dr. med. (2007): *Rechtsmedizin*

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

Promotionen

Krückert, Kerstin, Dr. med. (2007): *Frühdiagnostik asbestbedingter Bronchialkarzinome mit Hilfe der low-dose Spiral-CT Wertigkeit einer 3D-Software zur Detektion kleiner pulmonaler Rundherde in einem ehemals Asbest-exponierten Hochrisikokollektiv.*

Förster, Katrin, Dr. rer. nat. (2008): *Entwicklung und Anwendung analytischer Verfahren für ein Human-Biomonitoring von Naphthalin im Rahmen arbeits- und umweltmedizinischer Fragestellungen*

Jacobs, Stephanie Elisabeth, Dr. med. (2008): *Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität mit dem Prototyp eines „stand-alone“-Plethysmographen: Validierung der implementierten Algorithmen mit einem „gold-standard“.*

Korinth, Gintautas, Dr. med. (2008): *Vergleich von in-vivo- und in-vitro-Methoden zur Erfassung der dermalen Penetration von Arbeitsstoffen durch exzidierte Humanhaut und bei der Ratte am Beispiel von 2-Butoxyethanol und Toluol.*

Facharztausbildungen Arbeitsmedizin

Zöbelein, Petra, Dr. med. (2007)

Ochsmann, Elke, Dr. med. (2008)

Institut für Medizinische Physik Lehrstuhl für Medizinische Physik

Promotionen

Henke, Maria, Dr. rer. biol. hum. (2008): *Multi-dimensionale adaptive Filterung zur Rauschreduktion in der Computertomographie: Vergleich und Kombination faltungs- und splinebasierter Verfahren*

Niebler, Christine, Dr. rer. biol. hum. (2008): *Vermessung und Korrektur des Misalignments robotergeführter C-Bogen-Systeme*

Reinhart, Christian, Dr. rer. biol. hum. (2008): *Bild- versus rohdatenbasierte Zwei-Spektren-Computertomographie*

Vollmar, Sabrina, Dr. rer. biol. hum. (2008): *Dosisreduktion in der weiblichen Brust bei Thorax CT*

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)

Promotionen

Surmann-Schmitt, Cordula, Dr. rer. nat. (2007): *Struktur, Funktion und Expression von UCMA, einem neuen Knorpelspezifischen Protein*

Mühle, Christiane, Dr. rer. nat. (2008): *Molecular basis and characteristics of the polyclonal antibody response to exogenous coagulation factor VIII in patients with hemophilia A*

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)

Promotionen

Bauer, Katja, Dr. rer. nat. (2007): *Untersuchung molekularer Mechanismen der transendothelien Migration von Tumorzellen: Bedeutung von Integrin $\beta 3$ und EVA1*

Stemmer, Volker, Dr. rer. nat. (2007): *Interaktion von Snail mit beta-Catenin und deren Bedeutung für den Wnt-Signalweg*

Wacker, Ingrid, Dr. rer. nat. (2007): *Activin B - ein Schlüsselmolekül in der zellulären Transformation infolge Inaktivierung des von Hippel-Lindau Tumorsuppressors*

Dehner, Manuel, Dr. rer. nat. (2008): *Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von SGK1 als neues Zielgen der Wnt-Signaltransduktion*

Kohler, Eva Maria, Dr. rer. nat. (2008): *A general model that explains the complex pattern of biallelic APC mutations in colorectal carcinoma, duodenal and desmoid tumours*

Institut für Biomedizin des Alterns Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatric)

Facharztausbildung

Singler, Katrin, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie*

Zusatzausbildungen Notfallmedizin

Heppner, Hans-Jürgen, Dr. med. (2007)

Singler, Katrin, Dr. med. (2007)

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

Promotionen

Betz, Tobias Oliver, Dr. med. (2007): *Langzeituntersuchungen zur knöchernen Reaktion auf einen zementfreien Hüftendoprothesenschaft mittels CT-gestützter Osteodensitometrie*

Böhm, Roland Alexander, Dr. med. (2007): *Langzeitergebnisse mit der Wagner Metall-Metall Schalenprothese*

Forster, Silvia Irene Maria, Dr. med. (2007): *Morphologische Veränderungen des Tractus iliotalialis und des Septum intermusculare femoris laterale bei Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie*

Kandemir, Bahadır, Dr. med. (2007): *Spätergebnisse knöcherner Eingriffe am Hüftgelenk des Zerebralparetischen Kindes Beschreibung der Behandlungsmethoden und Analyse der Ergebnisse von knöcherner Eingriffe, funktioneller*

- Behandlung und Hilfsmittelversorgung von 73 Patienten
- Nowak, Tobias Eckhard, Dr. med. (2007): Computertomographie-gestützte Osteodensitometrie nach Implantation eines zementfreien Hüftendoprothesenschaftes - Untersuchungen 3 Jahre postoperativ -
- Peykan-Sepahi, Nilufar, Dr. med. (2007): MRT-basierte Darstellung der Knorpelverteilung im Hüftgelenk bei Patienten nach sphärischer Hüftpfannenosteotomie nach WAGNER
- Vornlachner, Michael Paul, Dr. med. (2007): Das Beschwerdebild nach Halswirbelsäulendistorsion Zeitliche Dynamik und Einflussfaktoren
- Pfützner, Tilman, Dr. med. (2008): Die operative Rekonstruktion der rupturierten Rotatorenmanschette - klinische, radiologische und magnetresonanztomographische Analyse
- Röhr, Markus, Dr. med. (2008): Ergebnisse der operativen Therapie der juvenilen Knochenzyste unter Berücksichtigung der Rezidivrate
- Facharztausbildung**
- Müller, Lutz Arne, PD Dr. med. (2007): Orthopädie und Unfallchirurgie
- Habilitation**
- Müller, Lutz Arne, PD Dr. med. (2007): Die femorale und periacetabuläre Knochendichte nach Hüfttotalendoprothesen - Implantation: Validität der Methodik, Reproduzierbarkeit der Messung und in-vivo Langzeitergebnisse mittels CT-gestützter Osteodensitometrie
- Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus**
Orthopädisch – Rheumatologische Abteilung
- Zusatzausbildung**
- Eichinger, Stephan, Dr. med. (2008): Orthopädische Rheumatologie
- Habilitation**
- Carl, Hans-Dieter, PD Dr. med. (2007): Untersuchungen zur Effizienz orthopädisch-rheumatologischer Interventionen
- Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie**
Lehrstuhl für Innere Medizin I
- Promotionen**
- Ackermann, Andreas, Dr. med. (2007): Computergestützte Detektion unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf der Basis von Laborwerten, Medikation und Diagnosen
- Asshoff, Gerald, Dr. med. (2007): Oszillometrie versus Ösophagusdruckmessung zur Früherkennung einer Atemwegsobstruktion unter nasaler nCPAP-Überdruckbehandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms
- Batz, Hans-Bernd, Dr. med. (2007): Schlafbezogene Atemstörungen und diastolische Dysfunktion - Hat die nächtliche Beatmung bei Patienten mit schlafbezogener Atemstörung einen Effekt auf die diastolische linksventrikuläre Funktion des Herzens?
- Brückner-Schmutter, Kerstin, Dr. med. (2007): Effekte einer continuous positive airway pressure-Therapie auf die sekundäre Insulinresistenz bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und Diabetes mellitus Typ 2
- Bölükbas, Servet, Dr. med. (2007): Untersuchung zur Pharmakokinetik von Ceftazidim (Fortum i.v.(R)) bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen unter kontinuierlicher venöser Hämofiltration (CVHF) und hämofiltrationsfreien Intervall
- Döltz, Stefanie, Dr. med. (2007): Häufigkeit und Prognose von ambulant erworbenen Pneumonien 2002
- Döltz, Thomas, Dr. med. (2007): Retrospektive Erfassung von Prädiktoren für das Überleben nach PEG-Anlage
- Frank, Michael, Dr. med. (2007): Untersuchungen zur Induktion von Arousalreaktionen durch Variationen des Therapiedruckes während einer APAP-Therapie bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom
- Freiin Marschall von Bieberstein, Kerstin, Dr. med. (2007): Einführung eines Behandlungspfades für ambulant erworbene Pneumonie. Bedeutung für die Dauer der intravenösen und oralen Antibiose
- Karakurt, Zeynep, Dr. med. (2007): Auswirkungen der Einführung eines klinischen Behandlungspfades für ambulant erworbene Pneumonie unter besonderer Berücksichtigung der Effekte auf die Wahl und Dauer der initialen Antibiotikatherapie und der Häufigkeit peroraler Sequenztherapie
- Kleinecke, Caroline, Dr. med. (2007): Vaskularisationsmuster hepatozellulärer Karzinome in der dynamischen Kontrastmittelsonographie in Korrelation zum Goldstandard Histologie
- Ludwig, Rayk, Dr. med. (2007): Identifikation von Helicobacter spezieis in Leberbiopsaten ägyptischer Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion mit und ohne hepatozellulärem Karzinom
- Matthes, Kai, Dr. med. (2007): Prospektive Evaluation von zusätzlichen praktischen Trainingskursen an einem Simulationsmodell (CompactEASIE) im Vergleich zur rein klinischen Ausbildung in endoskopischer Blutstillung - Ein Pilotprojekt an neun New Yorker Kliniken
- Neukirchner, Claudia, Dr. med. (2007): Objektive und subjektive Effektivität einer oszillometrisch gesteuerten Auto-CPAP-Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms während der Therapieeinleitung im Schlaflabor
- Otto, Patrick, Dr. med. (2007): Das Eosinophile Kationische Protein im Serum als Aktivitätsparameter bei Morbus Crohn nach resektiver Operation
- Peter, Gisela, Dr. med. (2007): Beeinflussung des Wachstumshepatozellulärer Karzinomzellen durch Inhibitoren der Angiogenese, der Histondeazetylase und zyklin-abhängiger Kinasen in vitro
- Premm, Wolfgang, Dr. med. (2007): Untersuchungen zur mittleren Apnoedauer beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom
- Rößner, Elke, Dr. med. (2007): Diagnostische Bedeutung von Natürlichen Killer-Zellen in der Bronchoalveolären Lavage
- Seegara Heenen, Luisa, Dr. med. (2007): Der Effekt von zusätzlichem Unterricht in einem Medizinischen Trainings- und Prüfungszentrum im internistischen, chirurgischen und urologischen Blockpraktikum auf die Ergebnisse in Objektivierten Strukturierten Klinischen Examina
- Steinebrunner, Niels, Dr. med. (2007): Hepatische Transitzeit bei benignen und malignen Leberraumforderungen kontrastverstärkten Ultraschall
- Walter, Benjamin, Dr. med. (2007): Mukosaprotektive Eigenschaften von Ghrelin bei durch Ischämie und Reperfusion verursachten Magenläsionen im Rattenmodell
- Wasmeier, Alexandra, Dr. med. (2007): Eine prospektive Untersuchung zur Lebensqualität von Patienten einer internistischen Intensivstation im zeitlichen Verlauf unter Berücksichtigung des Alters
- Wiesnet, Johannes, Dr. med. (2007): Europäisches Pilotprojekt: Prospektive Evaluation des Wertes von zusätzlichen intensivierten praktischen Trainingskursen an einem Simulationsmodell (ComacptEASIE(R)) im Vergleich zur herkömmlichen Ausbildung für die endoskopische Blutstillung
- Baumbach, Christina, Dr. med. (2008): Hämodynamische Effektivität einer neuartigen Hämo-clips im Vergleich zur Injektionstherapie bei der Versorgung von Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt
- Bermbach, Daniela, Dr. med. (2008): Koagulopathien bei Intensivpatienten
- Busch, Ekaterina, Dr. med. (2008): Klinische Bedeutung der lymphatischen Hyperplasie am unteren Gastrointestinaltrakt
- Dorlaque, Laure, Dr. med. dent. (2008): Die Bedeutung der Genexpression von Matrix-Metalloproteinasen bei metastasierten kolorektalen Karzinomen
- Fritsche, Berit, Dr. med. (2008): Nachsorgeverhalten nach Resektion relevanter (<10mm) kolorektaler Adenome
- Geyer, Dietmar, Dr. med. (2008): Evaluierung klinischer und laborchemischer Parameter sowie Befunden der apparativen Diagnostik bezüglich ihrer Aussagekraft für die Etablierung

der Diagnose gastrointestinal vermittelte Allergie

Grimm, Verena, Dr. med. (2008): *Untersuchungen zur Mortalität bei akuten Blutungen am oberen Gastrointestinaltrakt*

Herbst, Alexandra, Dr. med. (2008): *Analyse der prädiktiven und prognostischen Faktoren beim kleinzelligen Bronchialkarzinom unter palliativer Erstlinien-Therapie mit ACE - eine retrospektive Analyse von 16 Jahren*

Hiemer, Eva, Dr. med. (2008): *Untersuchungen zur Bedeutung von Spirometrie und Bodyplethysmographie bei der Diagnostik des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms*

Kimpel, Silke, Dr. med. (2008): *Langzeitverlauf der Methylhistamin- und Leukotrien-Ausscheidung im Urin bei Morbus Crohn Patienten unter Medikation mit Omega-3-Fettsäuren im Vergleich mit Mastozytose Patienten*

Kollmann, Sylvia, Dr. med. (2008): *Untersuchung von Geschmack und Ernährung bei Patienten mit Morbus Crohn*

Korn, Corinna, Dr. med. dent. (2008): *Komplikationen der endoskopisch-retrograden Cholangio-pankreatikographie (ERCP) von 1990-2000 in einem norddeutschen Krankenhaus der Regelversorgung*

Köln, Sandra, Dr. med. (2008): *Untersuchungen der Adipozytokine Leptin und Adiponektin, sowie Resistin bei Zystischer Fibrose*

Lampel, Emilia, Dr. med. (2008): *Biochemische Evaluation des Effektes von Pankreasenzymen auf die Allergenstruktur von wichtigen Nahrungsmittelallergenen*

Lechler, Annette, Dr. med. (2008): *Toxizität/ Nebenwirkungen der ACE-Chemotherapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom - eine retrospektive Analyse über 16 Jahre*

Leu, Thorsten, Dr. med. (2008): *Beeinflussung von Apoptose, Proliferation und Differenzierungs-Mustern durch Zebularine und SAHA in Pankreaskarzinom-Modellen*

Mösch, Christian, Dr. med. (2008): *Prognostische Bedeutung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bei metastasierten sporadischen kolorektalen Karzinomen unter palliativer Chemotherapie*

Nürnberg, Andreas, Dr. med. (2008): *Lokale peristomale Infektion nach PEG-Anlage - eine prospektive Studie zur Erfassung von Risikofaktoren*

Rienercker, Helmut, Dr. med. (2008): *Protektiver Effekt von H. pylori auf die Entstehung einer gastro-intestinal vermittelten Allergie*

Scheibner, Claudia, Dr. med. (2008): *Pharmakologische Interventionen bei experimenteller Entzündung des Darmes im Mausmodell*

Stegemann, Tanja, Dr. med. (2008): *Die Auswirkungen von Alkohol- und Nikotinabusus auf die Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der stationären Behandlung*

Vogler, Marcus, Dr. med. (2008): *Entwicklung metachroner kolorektaler Karzinome nach Po-*

lypektomie: Retrospektive Analyse klinikopathologischer- und Verlaufsdaten

Zimmermann, Annette, Dr. med. (2008): *Medikamentöse Kombinationstherapie des HCC mit Biomodulatoren an einem syngenem Hepatommodell*

Facharztbildungen Innere Medizin

Geise, Arnim, Dr. med. (2007)

Krauss, Norbert, Dr. med. (2007)

Ganslmayer, Marion, Dr. med. (2008)

Zopf, Steffen, Dr. med. (2008)

Zusatzausbildungen

Bernatik, Thomas, PD Dr. med. (2007): *Gastroenterologie*

Boxberger, Frank, Dr. med. (2007): *Medikamentöse Tumortherapie*

Brückl, Wolfgang, PD Dr. med. (2007): *Pneumologie*

Fuchs, Florian, Dr. med. (2007): *Pneumologie*

Riel, Rosina, Dr. med. (2007): *Endokrinologie*

Brückl, Wolfgang, PD Dr. med. (2008): *Schlafmedizin*

Geise, Arnim, Dr. med. (2008): *Pneumologie*

Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie Lehrstuhl für Innere Medizin II

Promotionen

Becker, Clemens Franz Maria, Dr. med. (2007): *Dreidimensionale Echokardiographie: Algorithmenvergleich der „average - rotation - method“ und Scheibchensummationsmethode in der linksventrikulären Volumetrie aneurysmatisch nachempfundener pulsierender Herzmodelle*

Derlien, Hans-Joachim, Dr. med. (2007): *Klinische Evaluation der nichtinvasiven Darstellung von Koronararterien und aorto-koronaren Bypassgefäßen mittels kontrastverstärktem Mehrzeilen-Spiral-CT und retrospektivem EKG-Gating*

Frimmel, Sonja Alexandra Frizzi, Dr. med. (2007): *Langzeitverlauf der Progression koronarer Kalzifizierungen*

Marquart, Andreas, Dr. med. (2007): *Überprüfung der Abbildungsgenauigkeit bei der Koronararteriendarstellung durch 16-Zeilen-Spiral-Computertomographie mittels Vergleich zur quantitativen Koronarangiographie*

Ruthrof, Susanne Margarete Rose, Dr. med. (2008): *Interventionelle Therapie und 30-Tage-Prognose des akuten ST-Streckenelevations-Myokardinfarktes (STEMI) bei Frauen im Vergleich zu männlichen Patienten -Erfahrungen an der Universitätsklinik Erlangen 1999-2005-*

Facharztbildungen

von Erffa, Johannes, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Kardiologie*

Zimmermann, Stefan, Dr. med. (2007): *Innere Medizin*

Schneider, Reinhard, Dr. med. (2008): *Innere Medizin und Kardiologie*

Wolf, Tobias, Dr. med. (2008): *Innere Medizin und Kardiologie*

Zusatzausbildungen

Ropers, Dieter, PD Dr. med. (2007): *Intensivmedizin*

Schneider, Reinhard, Dr. med. (2007): *Sportmedizin*

Achenbach, Stephan, Prof. Dr. med. (2008): *Intensivmedizin*

Garlichs, Christoph, Prof. Dr. med. (2008): *Intensivmedizin*

Stumpf, Christian, PD Dr. med. (2008): *Intensivmedizin*

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie Lehrstuhl für Innere Medizin III

Promotionen

Franz, Sandra, Dr. rer. nat. (2007): *Fingerprinting Apoptotic Cell Surfaces: Alterations of Glycocalyx and Membrane Composition*

Munoz, Luis, Dr. med. (2007): *The influence on the immunomodulatory effects of dying and dead cells of Annexin V*

Neubert, Kirsten, Dr. rer. nat. (2007): *Eliminierung autoreaktiver Plasmazellen durch Proteasominhibition in Lupus-Mausmodellen*

Barbara, Füllrohr, Dr. rer. nat. (2008): *Hitzeschockproteine bei der Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses*

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie Molekular-Immunologische Abteilung

Promotionen

Herrmann, Kai-Uwe, Dr. rer. nat. (2007): *Untersuchungen zur Transport- und Signalkompetenz von schweren IgM-Ketten*

Vettermann, Christian, Dr. rer. nat. (2007): *Funktion der Unique-Region von Lambda-5 für die Entwicklung von B-Lymphozyten*

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie Lehrstuhl für Innere Medizin IV

Promotionen

Friedrich, Chris, Dr. med. (2007): *Antiproteinurische Wirksamkeit von Angiotensin-Rezeptor-*

- Blockern bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten: Systematischer Review mit Meta-Analyse*
- Handtrack, Claudia, Dr. med. (2007): *Einfluss des Angiotensinogen-Genotyps auf Hypertonie und Nephrosklerose in der Maus*
- Porstner, Martin, Dr. med. (2007): *Plasminogen-Aktivierung und die Nierenschädigung beim Diabetes mellitus*
- Segitz, Verena, Dr. med. (2007): *Induktion von CTGF durch Aldosteron in Mesangiumzellen der Ratte*
- Özcan, Zehra, Dr. med. (2007): *Einfluss von Integrin alpha 8 auf die Zytoskelettorganisation*
- Lechler, Philipp, Dr. med. (2008): *Expression des antiapoptischen Faktors Survivin in der Niere*
- Oehmer, Sebastian, Dr. med. (2008): *Nachweis u. Untersuchung erythropoietin-bedingter Änderung auf den Vasotonus der Unterarmarterie bei Hypertoniern und Normotoniern*
- Ott, Christian, Dr. med. (2008): *Einfluss von Veränderungen des Zytoskeletts auf die CTGF Expression*
- Schaffhuber, Markus, Dr. med. (2008): *Bedeutung extrazellulärer Matrix für die Speicherung von Natrium in osmotisch inaktiver Form*
- Schneider, Andreas, Dr. med. (2008): *Spiro-lacton in nicht blutdruckwirksamer Dosierung reduziert die linksventrikuläre Masse*

Facharztausbildungen

- Forster, Christian, Dr. med. (2007): *Innere Medizin*
- Griesbach, Daniela, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Heider, Annette, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Jacobi, Johannes, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Jank, Sabine, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Kueri, Nadia, Dr. med. (2007): *Innere Medizin*
- Radtke, Steffen, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Raff, Ulrike, Dr. med. (2007): *Innere Medizin*
- Stein, Holger, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Zapf, Arnd-Oliver, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Zeltner, Raoul, Dr. med. (2007): *Innere Medizin und Nephrologie*
- Kraß, Christine, Dr. med. (2008): *Innere Medizin*
- Schneider, Markus, Dr. med. (2008): *Innere Medizin*
- Seitz, Randolph, Dr. med. (2008): *Innere Medizin*

Zusatzausbildung

- Willam, Carsten, PD Dr. med. (2008): *Intensivmedizin*

Habilitationen

- Hohenstein, Bernd, PD Dr. med. (2008): *Modulators of microvascular endothelial injury and repair in the kidney*
- Jacobi, Johannes, PD Dr. med. (2008): *Rolle von ADMA bei entzündlichen Gefäßschäden*
- Lindner, Tom Herbert, Dr. med. (2008): *Typ-2 Diabetes und arterielle Hypertonie: ein gemeinsamer genetischer Locus auf Chromosom 1 (Erweiterung der Lehrbefähigung Innere Medizin)*

Medizinische Klinik 5 - Hämatologie und Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie

Promotionen

- Fierl, Andrea Marita, Dr. med. dent. (2008): *Hemmung des Ras-Raf-MAPK-Signalweges beim Multiplen Myelom durch neuartige spezifische Inhibitoren*
- Rolbetzki, Stefan, Dr. med. (2008): *Assoziation von MHC Klasse II und CTLA-4 Polymorphismen mit Wespengiftallergie*
- Unger, Martina, Dr. med. (2008): *Die Bedeutung der Biographie für die Ausbildung salutogener Ressourcen im Umgang mit chronischer Krankheit. Eine biographie-analytische und fallvergleichende Untersuchung*
- Vökl, Simon, Dr. rer. nat. (2008): *Immunregulatorische Funktion humaner TCRab+ CD4- CD8-T-Lymphozyten*

Facharztausbildungen Innere Medizin

- Kallert, Stefan, Dr. med. (2007)
- Ferstl, Barbara, Dr. med. (2008)

Nuklearmedizinische Klinik Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Promotionen

- Ketelsen, Dominik, Dr. med. (2007): *Arten der Informationsvermittlung im radiologisch-anatomischen Studentenunterricht - Auswirkungen auf die Leistungen der Studenten*
- Knickenberg, Ines, Dr. med. (2007): *www.HNO-Rad.de Eine interdisziplinäre interaktive Fallsammlung in HNO-Radiologie im Internet*
- Spörl, Markus, Dr. med. (2007): *PEDBONE: Online-Referenzdatenbank für Standardröntgenaufnahmen in der Pädiatrie*
- Bläser, Daniel, Dr. med. (2008): *In vitro Studien zur Signaltransduktion der Aufnahme von 2 [18F]Fluor-2-desoxy-D-glucose und [131I]Jodid in die Schilddrüse*
- Wolz, Gabriele, Dr. med. (2008): *Vergleich der anatomischen Genauigkeit interaktiver manueller und automatischer, Software-basierter starrer und nicht-starrer Registrierung von*

Röntgencomputertomographie (CT) und F-18-Deoxyglukose-Positronenemissionsstomographie (FDG-PET)

Facharztausbildung

- Reiermann, Jung, PD Dr. med. (2007): *Nuklearmedizin*

Habilitation

- Prante, Olaf, PD Dr. rer. nat. (2008): *Entwicklung Subtyp-selektiver Dopamin-D4-Radioliganden für die Positronen-Emissions-Tomographie*

Radiologisches Institut Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

Promotionen

- Brand, Martin, Dr. med. (2008): *Dosisreduktion in der pädiatrischen Computertomographie unter Anwendung einer Dosisautomatik*
- Kerl, Josef, Dr. med. (2008): *Split-Bolus Contrast Medium Injection with Diluted Contrast Material for Visualization of The Right Heart at Coronary CT Angiography*
- Klemm, Christine, Dr. med. (2008): *Stereotaktische Vakuumbiopsie - Erfolg, Korrelation von Histologie und BI-RADS™-Klassifikation, Patientenakzeptanz*
- Runck, Frank, Dr. med. (2008): *Magnetic resonance imaging: Influence of imaging modality and post processing on measurement*
- Rüdel, Christina, Dr. med. (2008): *Mehrzeilen-Spiral CT (MSCT) der Halsregion: Dosisoptimierung unter Berücksichtigung der Bildqualität*
- Spörl, Markus, Dr. med. (2008): *PEDBONE: Online-Referenzdatenbank für Standardröntgenaufnahmen in der Pädiatrie*

Facharztausbildungen Diagnostische Radiologie

- Anders, Katharina, Dr. med. (2008)
- Küfner, Michael, Dr. med. (2008)
- Radkow, Tanja, Dr. med. (2008)

Habilitationen

- Janka, Rolf, PD Dr. med. (2007): *Magnetresonanztomographie der Becken- und Beinarterien: Untersuchungstechnik und klinische Bewertung*
- Engelhard, Karl, PD Dr. (2008): *Wertigkeit der Magnetresonanztomographie in der Primärdiagnostik und der Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms*

Radiologisches Institut Neuroradiologische Abteilung

Promotionen

- Thek-Ling, Eddy, Dr. med. (2007): *Diffusionsgewichtete MRT in der Akutphase des experimen-*

tellen generalisierten Status epilepticus. Prädiktion von neuronalem Zelluntergang
Okorn, Christine, Dr. med. (2008): Effekte des AT1-Rezeptor-Blockers Candesartan auf den zerebralen Blutfluß, Infarktgröße und neurologischen Status bei fokaler zerebraler Ischämie. Experimentelle Untersuchungen am Tiermodell

Zusatzausbildungen Röntgendiagnostik

Gölitz, Philipp, Dr. med. (2007)
Schulz-Heise, Susanne, Dr. med. (2007)
Engelhorn, Tobias, PD Dr. med. (2008)
Kloska, Stephan, PD Dr. med. (2008)
Richter, Gregor, Dr. med. (2008)

Habilitation

Engelhorn, Tobias, PD Dr. med. (2007): Neue Therapieansätze beim Schlaganfall. Pathophysiologische und magnetresonanztomographische Untersuchungen am tierexperimentellen Ischämiemodell

Chirurgische Klinik Lehrstuhl für Chirurgie

Promotionen

Klug, Eva Maria, Dr. med. (2007): Effizienz und Tolerabilität der Hämorrhoidopexie nach Longo
Melling, Nathaniel Timon, Dr. med. (2007): Dreidimensionale Ganganalyse vor und nach Anschlussheilbehandlung bei hüftendoprothetisch versorgten Patienten
Pross, Annette, Dr. med. (2007): Die volare Plattenosteosynthese als Standardverfahren bei handgelenksnahen Frakturen Ergebnisse am Klinikum Bayreuth
Richter, Norbert Rudolf, Dr. med. (2007): Die Operation nach Graner II zur Therapie der Lunatumnekrose
Schürger, Irina-Doris, Dr. med. (2007): Pseudarthrosenbehandlung durch extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) - Klinische Ergebnisse -
Ziegler, Christian Björn, Dr. med. (2007): Ein Vergleich verschiedener Rekonstruktionsmethoden nach Fingerkuppenamputationen bezüglich Sensibilität, Funktionalität und kosmetischem Ergebnis
Bialecki, Diana, Dr. med. (2008): Prä- und posttherapeutische Schätzung der Prognose bei Resektion kolorektaler Lebermetastasen am Krankengut der Chirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen im Zeitraum 1995-2006
Decker, Martin Georg, Dr. med. (2008): Der Einfluss der hyperthermen intraperitonealen Chemoperfusion (HIPEC) auf die Heilung kolorektaler Anastomosen im Tiermodell
Engert, Alexandra Barbara Elisabeth, Dr. med. (2008): Gastroplastik nach Mason und Law: Eine retrospektive Verlaufsbeobachtung an 27 operierten, übergewichtigen Patientinnen

Gugger, Christine Yoko, Dr. med. (2008): Narbenhernienentstehung nach Laparotomie Evaluation der Tensiometrie und weiterer potenzieller Prognosefaktoren
Langenbach, Andreas, Dr. med. (2008): Immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen von Mannose-bindendem Lektin (MBL) in gesundem und entzündlich verändertem Darmgewebe bei Morbus Crohn
Perrakis, Aristotelis, Dr. med. (2008): Integrierte Operationssysteme in der minimal invasiven Chirurgie - Bedeutung der Sprachsteuerung
Rosenbauer, Siegfried Ulf, Dr. med. (2008): Chirurgische Therapie des Rektumprolaps an der Frankwaldklinik Kronach von 1999 bis 2004
Spiegel, Astrid, Dr. med. (2008): Bedeutung der Lymphangiogenese bei der Lymphknotenmetastasierung des Kolonkarzinoms
Votteler, Birgit, Dr. med. (2008): Chronische Pankreatitis und Duodenumhaltende Pankreasresektion an der Chirurgischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: Operatives Risiko und Follow up
Wanninger, Sebastian, Dr. med. (2008): Evaluation des postoperativen Verlaufs bei parastomalen Hernien - eine Analyse des Patientenguts der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen
Wetzler, Dirk-Andreas, Dr. med. (2008): Mittelfristige Ergebnisse nach vorderer Kreuzbandersatzplastik mit dem mittleren Patellarsehnenritzel als bone-tendon-bone-Transplantat unter besonderer Berücksichtigung des Operationszeitpunktes
Yildirim, Ümit, Dr. med. (2008): Mammakarzinom beim Mann Retrospektive Analyse des Patientengutes des Klinikums Nürnberg-Nord 1988-2003
Zimmermann, Patrick, Dr. med. (2008): Risikoabschätzung für septische Komplikationen nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen anhand der Zytokine IL-6 und TNF- α

Facharztausbildungen

Dürsch, Markus, Dr. med. (2007): Chirurgie
Försch, Thomas, Dr. med. (2007): Chirurgie
Schildberg, Claus, Dr. med. (2007): Chirurgie
Croner, Roland, PD Dr. med. (2008): Gefäßchirurgie
Herrmann, Olaf, Dr. med. (2008): Gefäßchirurgie
Hoffmann, Martin, Dr. med. (2008): Chirurgie

Chirurgische Klinik Kinderchirurgische Abteilung

Promotionen

Kolbeck, Michael, Dr. med. (2007): Prä- und postpubertäre Teratome und Keimzelltumore mit Teratom-Anteilen männlicher Patienten. 221 Fälle (1969–2007) und Literaturübersicht

Pfrang, Sven, Dr. med. (2008): Besonderheiten des Morbus Crohn im Kindes- und Jugendalter aus kinderchirurgischer Sicht. Erlanger Krankengut 1987–2005

Schöll, Petra Hannelore, Dr. med. (2008): Laparoskopische und konventionelle Appendektomie in der Kinderchirurgie. Ein retrospektiver Vergleich (Erlanger Patienten 2000–2004)

Facharztausbildung

Knorr, Christian, Dr. med. (2007): Chirurgie

Chirurgische Klinik Unfallchirurgische Abteilung

Promotionen

Bogsch, Heike, Dr. med. (2007): Nichtoperative Behandlung von Verletzungen der Brust- und Lendenwirbelsäule
Fischer, Stefan Erwin, Dr. med. (2007): Die winkelstabile Plattenosteosynthese bei Mehrfragmentfrakturen und Pseudarthrosen der Klavikula
Keller, Kristin, Dr. med. (2007): Prospektiv randomisierte Studie zur Untersuchung der Auswirkung des Wunddrainagesystems auf die Entstehung einer postoperativen Seroms in der Hüftendoprothetik
Kolvenbach, Carl Paul, Dr. med. (2007): Retrospektive Untersuchung nach operativer Korrektur des Hallux valgus durch subkapitale Metatarsalosteotomie nach Stoffella
Schindler, Andreas Christoph, Dr. med. (2007): Der internationale militärisch-medizinische Einsatz am Beispiel des Schiffsarztes von heute
Grimm, Andreas Hilmar, Dr. med. (2008): Biomechanische Push-out-Überprüfung der Osseointegration von laserstrukturierten TiA16V4-Titan-Endoprothesenoberflächen
Haferkamp, Ines, Dr. med. (2008): Ganganalytische Funktionsprüfungen nach Hüftendoprothesen - Implantation im Verlauf eines halben Jahres

Facharztausbildungen Orthopädie und Unfallchirurgie

Blanke, Matthias, Dr. med. (2007)
Gusinde, Johannes, Dr. med. (2007)

Zusatzausbildungen

Brem, Matthias, Dr. med. (2007): Sportmedizin
Gelse, Kolja, Dr. med. (2007): Sportmedizin
Müller, Olaf, Dr. med. (2007): Spezielle Unfallchirurgie
Blanke, Matthias, Dr. med. (2008): Manuelle Medizin/Chirotherapie
Olk, Alexander, Dr. med. (2008): Spezielle Unfallchirurgie

Olk, Alexander, Dr. med. (2008): *Ärztliches Qualitätsmanagement*
Schulz-Drost, Stefan, Dr. med. (2008): *Notfallmedizin*

Habilitation

Schöffl, Volker, PD Dr. med. (2007): *Sportartspezifische Verletzungen der Hand und Finger im Klettersport*

Chirurgische Klinik Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung

Promotionen

Frank, Maren, Dr. med. dent. (2007): *Diagnostik für Empfänger von Plasmaderivaten aus dem Blutdepot der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung des Universitätsklinikums Erlangen*

Friedrich, Iris, Dr. med. (2007): *Ist es nicht höchste Zeit, die Blutspender gegen Hepatitis B zu impfen?*

Hendelmeier, Martin, Dr. med. (2007): *Gewinnung CD14-positiver Zellen und Rekrutierung monozytärer Subpopulationen durch Apherese*
Strobel, Julian, Dr. med. (2007): *Einfluss von Gammastrahlung auf die Gerinnungsaktivierung in Gefrorenem Frischplasma*

Helmer-Krex, Martina, Dr. med. (2008): *Der Einfluss der Veränderung des Azetat- und Zitratanteils auf die in-vitro Qualität von in additiver Lösung gelagerten Thrombozytapheresekonzentraten*

König, Julia, Dr. med. (2008): *Die Wirkung der Antikoagulation von Proben auf die Messung von zirkulierenden Wachstumsfaktoren, die aus Thrombozyten freigesetzt werden*

Wintzheimer, Simone, Dr. med. (2008): *In-vitro-Qualitätskontrollen von mit verschiedenen Methoden leukozytendepletierten und teilweise mit 30 Gray bestrahlten Erythrozytenkonzentraten*

Zusatzbildungen

Achenbach, Susanne, Dr. med. (2008): *Hämostasieologie*
Ringwald, Jürgen, PD Dr. med. (2008): *Ärztliches Qualitätsmanagement*

Plastische und Handchirurgische Klinik

Promotionen

Brockmann, Silke, Dr. med. (2007): *Vergleichende Betrachtung des distal gestielten Suralis- und Peroneuslappens zur Rekonstruktion des distalen Unterschenkels und Fußes*

Cevikel, Ufuk, Dr. med. (2007): *Die stadienabhängige Expression von TGF β 1-spezifischen*

Signalproteinen beim Morbus Dupuytren – Eine immunhistochemische Studie an Resektionspräparaten

Euler, Simon, Dr. med. (2007): *Früh- und Spätangiogenetische Ereignisse der Gefäßinduktion, -adaptation und -reifung in einem Isolationskammermodell durch den Einsatz einer arteriovenösen Gefäßschleife*

Heidner, Kristina, Dr. med. (2007): *Osteoblastentransplantation in axial prävaskularisierte Hartmatrizes: Untersuchungen im Modell der arterio-venösen Gefäßschleife*

Lippert, Marion, Dr. med. (2007): *Zur Effektivität der Keratinozytentransplantation bei der Behandlung von Brandwunden, im Vergleich zur Spalthauttransplantation – eine Metaanalyse*

Konzi, Melanie, Dr. med. (2008): *Evaluation von Wirkung und Effizienz verschiedener Transplantationstechniken autolog und allogener Keratinozyten bei chronischen, therapieresistenten Wunden unterschiedlicher Genese: Eine Metaanalyse*

Lanczak, Johanna, Dr. med. (2008): *Aktivierung des Jak1-Stat1-Cross-Talks hzur Blockade des profibrotischen TGF β 1-Signalweges – Adenoviral codiertes IFN γ agiert via Überexpression von Smad 7*

Facharztbildungen Plastische und Ästhetische Chirurgie

Kneser, Ulrich, Dr. med. (2007)

Loos, Bernd, Dr. med. (2007)

Dragu, Adrian, Dr. med. (2008)

Polykandriotis, Elias, Dr. med. (2008)

Zusatzbildung

Bach, Alexander, PD Dr. med. (2007): *Handchirurgie*

Habilitation

Kneser, Ulrich, PD Dr. med. (2008): *Tissue Engineering von Knochen: von der zellbesiedelten Hartmatrix zum axial vaskularisierten bioartificialen Knochenhgewebe*

Herzchirurgische Klinik Lehrstuhl für Herzchirurgie

Promotionen

Heckel, Matthias Karl, Dr. med. (2008): *Frühpostinterventionelle Stentkomplifikationen und operative Myokardrevascularisation bei koronarer Herzerkrankung - eine Situationsanalyse unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungsleitlinien*

Helm, Stephanie Nadine, Dr. med. (2008): *Die Rolle des Chemokinrezeptors CCR 7 bei der Pathogenese der Transplantatarteriosklerose*

Urologische Klinik Lehrstuhl für Urologie

Promotionen

Strasser, Hans, Dr. med. (2007): *DNA double-strand break induction and repair in irradiated lymphoblastoid, fibroblast cell lines and white blood cells from ATM, NBS and radiosensitive patients*

Bogner, geb. Goeb, Katja, Dr. med. (2008): *MRI-Spectroscopy in screening for prostate cancer*

Landsmann, Dr. med. (2008): *Treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder (TCC) by irinotecan in an experimental animal model*

Facharztbildungen Urologie

Rith, Torsten, Dr. med. (2008)

Strasser, Hans, Dr. med. (2008)

Zusatzbildungen Medikamentöse Tumorthherapie

Krause, Frens Steffen, PD Dr. med (2008)

Walter, Bernhard, Dr. med. (2008)

Habilitation

Zugor, Vahudin, PD Dr. med (2008): *Solide renale Raumforderungen: Therapie, Klinik und Prognose unter besonderer Berücksichtigung des Kindes- und Jugendalters*

Anästhesiologische Klinik Lehrstuhl für Anästhesiologie

Promotionen

Donhauser, Andreas, Dr. med. (2007): *Simulation eines Mehrwellenpulsoximeters zur Bestimmung der technischen Spezifikationen für eine nicht-invasive Messung der Carboxyhämoglobinfraction*

Frötsch, Katrin, Dr. med. (2007): *Renale Nebenwirkungen von Paracetamol oder Parecoxib nach orthopädischen Operationen bei älteren Patienten*

Herrndobler, Franz, Dr. med. (2007): *Modulation der kortikalen Schmerzverarbeitung durch Cyclooxygenase-Hemmung in einem UV-B induzierten Hyperalgesiemodell: eine funktionelle Kernspintomographie-Studie*

Koch, Yvonne, Dr. med. (2007): *In vitro Untersuchung der Auswirkungen von neuen Volumenersatzmitteln auf die Gerinnung*

Meyer, Verena, Dr. med. (2007): *Zuverlässigkeit von Pulsoximetern der dritten und vierten Generation bei raschen Änderungen von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung während der Elektrokrampftherapie*

Reindl, Michael, Dr. med. (2007): *Die Ärztliche Übergabe als wichtige Schnittstelle zwischen Intensivstation und Normalstation*

Singler, Boris, Dr. med. (2007): *Modulation der Remifentanyl-induzierten Hyperalgesie durch Propofol in einem experimentellen Schmerzmodell am Menschen*

Sittl, Ruth, Dr. med. (2007): *Modulation der Remifentanyl-induzierten Analgesie und Hyperalgesie durch Parecoxib in einem experimentellen Schmerzmodell am Menschen*

Wick, Stefanie, Dr. med. (2007): *Studie zur Erfassung der Anschlagszeit und Dauer einer neuromuskulären Blockade durch Rocuronium bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie*

Arlt, Verena, Dr. med. (2008): *Wirkungsprofil des Muskelrelaxans Mivacurium bei Patienten mit Muskeldystrophie Typ Duchenne*

Feuchter, Sonja, Dr. med. (2008): *Wirksamkeit und Verträglichkeit von transdermalem Buprenorphin bei einer Applikationsdauer von 4 Tagen im Vergleich zu 3 Tagen*

Göhring, Markus, Dr. med. (2008): *Effekte einer oralen Gabe von Pregabalin und Aprepitant auf Schmerz und zentrale Sensibilisierung in einem experimentellen Schmerzmodell beim Menschen*

Günther, Werner, Dr. med. (2008): *Supra-additive Effekte von Tramadol und Paracetamol in einem Schmerzmodell am Menschen*

Heinl, Kathrin, Dr. med. (2008): *Einfluss einer multimodalen Gruppentherapie auf Medikamentenverhalten und Symptomatik bei chronischen Kopfschmerzpatienten*

Körber, Nicole, Dr. med. (2008): *Unterschiedliche Profile von Analgesie und Antihyperalgesie nach Buprenorphin in einem menschlichen Schmerzmodell*

Leuthold, Christian, Dr. med. (2008): *Entwicklung eines neuen Tiermodells für Reanimation bei akutem Myocardinfarkt und Evaluation der Hämodynamik nach Wiederkehr des Spontankreislaufes am Hausschwein*

Plettke, Regina, Dr. med. (2008): *Pharmakodynamische Modellbildung anästhesieassoziiierter Veränderungen quantitativer EEG-Variablen während Sevofluranapplikation bei der Ratte*

Priller, Michael, Dr. med. (2008): *Pharmakodynamische Modellbildung anästhesieassoziiierter Veränderungen quantitativer EEG-Variablen während Isofluranapplikation bei der Ratte*

Radünz, Sonia, Dr. med. (2008): *Totale intravenöse Anästhesie mit Fospropofol (Aquavan Injection) - einem wasserlöslichen Prodrug von Propofol - während koronarchirurgischer Operationen*

Schulte, Klaus, Dr. med. (2008): *Klinische Anwendungsbeobachtung zum Vergleich der postoperativen Schmerztherapie nach endoprotektischer Versorgung des Kniegelenkes mit Patienten kontrollierter Periduralanalgesie versus intravenöser/peroraler Schmerztherapie*

Wilderer, Jürgen, Dr. med. (2008): *Diskriminanzanalyse des spontanen und evozierten EEG zur Unterscheidung und Vorhersage verschiedener klinischer Narkosestadien*

Zapke, Tobias, Dr. med. (2008): *Alcuronium und Atracurium im Vergleich hinsichtlich ihrer lytischen Wirkung auf Succinylcholin-induzierte Muskelfaszikulationen*

Facharztausbildungen Anästhesiologie

Klein, Carsten, Dr. med. (2007)

Lang, Anna-Katharina, Dr. med. (2007)

Schwalb, Rebecca, Dr. med. (2007)

Strube, Marion, Dr. med. (2007)

Tzabazis, Alexander, Dr. med. (2007)

Aumiller, Thomas, Dr. med. (2008)

Jelezcov, Christian, Dr. med. (2008)

Müller, Susanne, Dr. med. (2008)

Rieß, Simon, Dr. med. (2008)

Schmidt, Astrid, Dr. med. (2008)

Schön, Christoph, Dr. med. (2008)

Strembski, Dieter, Dr. med. (2008)

Wilhelm, Ilca-Ricarda, Dr. med. (2008)

Habilitationen

Münster, Tino, PD Dr. med. (2007): *Muskelrelaxation bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen: Wirkprofil von Mivacurium und Rocuronium*

Schmidt, Joachim, PD Dr. med. (2007): *Perioperativer Einsatz moderner nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien: Untersuchungen zu Anwendungsgewohnheiten, Monitoring, Pharmakodynamik an verschiedenen Muskelgruppen sowie zur Pharmakodynamik bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen*

Jelezcov, Christian, PD Dr. med. (2008): *Parameterization and pharmacodynamic modelling of spontaneous and evoked EEG to optimize anaesthetic drug therapy by simultaneous trend monitoring in children and adults*

Schiessl, Christine, PD Dr. med. (2008): *Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) in der Tumorschmerztherapie: Indikation, Management und Behandlungsergebnisse*

Frauenklinik

Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Promotionen

Grabbert, Martina, Dr. med. (2007): *Fetal outcome bei Sectio caesarea in Spinalanästhesie, Periduralanästhesie und Intubationsnarkose*

Hoffmann, Frederike, Dr. med. (2007): *Einfluss von Maillard-Produkten vom Typ Chelatbildner auf die kupferkatalysierte Oxidation von Low Density Lipoprotein*

Schreiner, Stefanie, Dr. med. (2007): *Der Konzentrationsabhängige Einfluss von 17 β -Estradiol und Progesteron auf das Kontaktionsverhalten des Myometriums*

Geiler, Sonja, Dr. med. (2008): *Polymorphismen im Aromatasegen (CYP19A1) und deren Assoziation mit dem histopathologischen Phänotyp beim Mammakarzinom*

Heusinger, Katharina, Dr. med. (2008): *Genauigkeit der Tumorgößenbestimmung im Rahmen des klinischen Stagings von Brustkrebspatientinnen – eine vergleichende, prospektive klinische Studie*

Kollmannsberger, Bettina, Dr. med. (2008): *Polymorphismen in den 5-Hydroxytryptaminrezeptorgenen HTR3B und HTR3C und deren Bedeutung für chemotherapieinduziertes Erbrechen*

Kusuma Widjaja, Widya, Dr. med. (2008): *Etablierung eines Mikrochip-Präzisionsdruckkatheters zur Messung intrauteriner Druckverläufe sowie Einführung der Perfusionsdruckmessung mit einem digitalen Transducer im ex vivo Schweineuterusperfusionmodell*

Kösztnér, Heike, Dr. med. (2008): *Die Kryokonservierung von Geweben und Organen am Beispiel des Schweineuterus*

Langbein, Manuela, Dr. rer. nat. (2008): *Die Rolle des PPAR γ Signalweges für die Trophoblasten-Differenzierung im Verlauf normaler und pathologischer humaner Plazentogenese*

Rauh, Claudia, Dr. med. (2008): *Einfluss von hormonellen und reproduktiven Faktoren auf die Entstehung und Prognose eines Mammakarzinoms*

Facharztausbildungen Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Fasching, Peter, Dr. med. (2007)

Mehlhorn, Grit, Dr. med. (2007)

Meurer, Britta, Dr. med. (2007)

Siemer, Christian, Dr. med. (2007)

Allali, Faouz, (2008)

Hart, Nicola, Dr. med. (2008)

Lux, Michael Patrick, Dr. med. (2008)

Oppelt, Patricia, Dr. med. (2008)

Reißmann, Christine, Dr. med. (2008)

Zusatzausbildungen

Goecke, Tamme, Dr. med. (2007): *Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin*

Oppelt, Peter, Dr. med. (2007): *Gynäkologische Onkologie*

Cupisti, Susanne, Dr. med. (2008): *Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin*

Cupisti, Susanne, Dr. med. (2008): *Gynäkologische Exfoliativ-Zytologie*

Frobenius, Wolfgang, Dr. med. (2008): *Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin*

Thiel, Falk, Dr. med. (2008): *Gynäkologische Onkologie*

Habilitationen

- Fasching, Peter, PD Dr. med. (2007): *Risikoeinschätzung für das Mammakarzinom in Prävention und Früherkennung*
- Binder, Helge, PD Dr. med. (2008): *Untersuchungen zur Genetik, Klinik und Kostenanalyse des ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) in der Sterilitätstherapie*
- Cupisti, Susanne, PD Dr. med. (2008): *Endokrine und metabolische Evaluation der klinischen Kriterien des Polyzystischen Ovar-Syndroms und Einfluß des Body-mass-Index*

Strahlenklinik**Lehrstuhl für Strahlentherapie****Promotionen**

- Baierlein, Sammy, Dr. med. (2007): *Kombinierter Effekt von Tumor Nekrose Faktor alpha und ionisierender Strahlung auf die Induktion von Apoptose in 5637 Harnblasenkarzinomzellen*
- Lahmer, Godehard, Dr. med. (2007): *Der Einfluss immunkompetenter Zellen auf die Prognose des Analkarzinoms nach einer Radiochemotherapie*
- Metz, Anja, Dr. med. (2007): *Resultate der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen*
- Schilcher, Florian, Dr. med. (2007): *Radiotherapie der medialen Lymphabflusswege gleicht die ungünstigere Prognose eines medialen und zentralen Primärtumorsitzes beim kleinen Mammakarzinom aus*
- Strasser, Hans, Dr. med. (2007): *DNA-Doppelstrangbruch-Induktion und Reparatur in bestrahlten Lymphoblastoiden Zellen, Fibroblasten und Leukozyten von ATM-, NBS- und strahlensensiblen Patienten*
- Uhl, Matthias, Dr. med. (2007): *Veränderungen der NBS-Phosphorylierung nach Bestrahlung von Säugerzellen im zeitlichen Verlauf*
- Waas, Alexandra, Dr. med. (2007): *Kann mit Hilfe des G2/M-Arrests die individuelle Strahlenempfindlichkeit von Patienten vorhergesagt werden?*
- Wittlinger, Michael, Dr. med. (2007): *Zeit- und dosisabhängige Phosphorylierung von p53 an Serin 15 in Zelllinien mit unterschiedlicher Strahlensensibilität*
- Albrecht, Christine, Dr. med. (2008): *Expression und Modulation von p53 und Mdm2 in Kopfhals-Tumoren*
- Brandl, Isabella, Dr. med. (2008): *Die Bedeutung von p53-Mutationen für die Wirksamkeit einer adjuvanten Radiotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx*
- Dietel, Katrin, Dr. med. (2008): *Der Einfluss tumorinfiltrierender Lymphozyten auf die Prognose des Oropharynxkarzinoms*
- Fickenscher, Rainer, Dr. med. dent. (2008): *Der prognostische Einfluss von tumorinfiltrierenden*

Lymphozyten im Plattenepithelkarzinom des Oropharynx ist abhängig von der Art der Behandlung

- Gebel, Philipp, Dr. med. (2008): *Gemcitabine aktiviert H2AX über blockierte Replikationsgabel*
- Hofmann, Anne, Dr. med. (2008): *Unterschiede in der Signaltransduktion einer normalen menschlichen Zelllinie im Vergleich zu einer Zelllinie mit Nijmegen Breakage Syndrom*
- Kühn, Leonhard, Dr. med. (2008): *Bildung der Nuklear Bodies in Abhängigkeit von der p53-Phosphorylierung in bestrahlten lymphoblastoiden Zellen und Fibroblasten von einem Gesunden und einem NBS-Patienten*
- Lettmaier, Sebastian, Dr. med. (2008): *Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit von Amifostin in der Prävention der chronischen radiogenen Xerostomie*
- Mese, Mesut, Dr. med. (2008): *Einfluss der Operationstechnik auf die Rezidivhäufigkeit beim Rektumkarzinom nach standardisierter Radiochemotherapie Eine retrospektive Analyse des Krankengutes einer fränkischen Klinik im Zeitraum 01.04.1993 bis 30.04.2002*
- Schendel, Roy, Dr. med. (2008): *Tumor und Stroma beim lokal fortgeschrittenem duktalem Pankreaskarzinom: Die Expression von molekularen Markern und deren Korrelation mit dem Überleben bei Patienten mit definitiver, simultaner Radiochemotherapie*
- Ullmann, Christian, Dr. med. (2008): *Der Einfluss tumorinfiltrierender Lymphozyten auf die Prognose des Oropharynxkarzinoms*
- Wolze, Carolin, Dr. med. (2008): *Die organerhaltende Therapie des Harnblasenkarzinoms durch transurethrale Resektion und kombinierte Radiochemotherapie*

Facharztbildungen Strahlentherapie

- Melzner, Winfrid, Dr. med. (2007)
- Windschall, Andrea, Dr. med. (2007)

Habilitationen

- Fahrig, Antje, PD Dr. med. (2007): *Innovative Techniken in der Hochpräzisions-Strahlentherapie: experimentelle Grundlagen und klinische Ergebnisse*
- Gaipl, Udo, PD Dr. rer. nat. (2008): *Dying and dead cells as inducer of chronic autoimmunity and as tool for immune intervention*

Kinder- und Jugendklinik**Lehrstuhl für Kinderheilkunde****Promotionen**

- Eitel, Annelie-Beate, Dr. med. (2007): *Immunoglobulin-G-Subklassen-Verteilung und Erkrankungsmuster bei Kindern mit rezidivierenden Infekten*

- Falkenberg, Christian, Dr. med. (2007): *Todesursachen der juvenilen chronischen Arthritis*
- Graml, Michael, Dr. med. dent. (2007): *Prospektive Erfassung von endokrinen Spätschäden bei Kindern und Jugendlichen nach Hirntumorthherapie im Rahmen der GPOH-Studie HIT 2000*
- Klaffenbach, Daniela, Dr. med. (2007): *Regulation und Signaltransduktion der Toll-like-Rezeptoren in humanen Plazentazellen*
- Krauß, Alexander, Dr. med. dent. (2007): *Prolaktin-Konzentrationen im Serum von Kindern und Jugendlichen*
- Kunz, Katharina, Dr. med. dent. (2007): *Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum: operative Therapie und mittelfristige Ergebnisse*
- Mahfoud, Suleiman, Dr. med. (2007): *Inhalative Anwendung von Adrenomedullin im Modell surfactantdepletierter neonataler Ferkel mit pulmonaler Hypertension*
- Neuner, Andrea, Dr. med. (2007): *Evaluierung einer pränatalen Genterapiestrategie für die Behandlung des Morbus Herlitz*
- Pickel, Naemi, Dr. med. (2007): *Unterschiedliche ontogenetische Regulation der mRNA-Expression konstitutiver und induzierbarer peptiderger und nitridger Systeme in der Plazenta*
- Popp, Karolin, Dr. med. (2007): *Hemmung der pulmonalen Fibroseinduktion durch inhalatives Adrenomedullin im Modell surfactantdepletierter neonataler Ferkel*
- Tell, Kai, Dr. med. dent. (2007): *Der Diabetes-Situations-Test: Statistische Evaluierung von Objektivität, Reliabilität, Validität und Testscoreveränderungen im Rahmen des „Projekt D“*
- Todoric, Teofil, Dr. med. (2007): *Die diagnostische Aussagekraft visuell evozierter Potentiale nach Blitz- und Musterreizung bei Säuglingen und Kleinkindern mit Mehrfachbehinderung und permanenter kortikaler Blindheit*
- Weigel, Corina, Dr. med. (2007): *Einfluss experimenteller Hypoxie auf die Expression von Syn-cytin und dessen Rezeptor ASCT2*
- Albert, Christian, Dr. med. (2008): *Untersuchungen zur intrakapillären Hämoglobinoxigenierung bei Kindern mit Wachstumshormonmangel unter Wachstumshormontherapie mit dem Erlanger Mikrolichtleiter-Spektrophotometer*
- Berzl, Gabriele, Dr. med. (2008): *Veränderungen endokriner Parameter in der Plazenta bei hypotrophen Früh- und Neugeborenen*
- Bosselmann, Stephan, Dr. med. (2008): *Therapie des akuten Lungenversagens mit aerosolisiertem Perfluorcarbon im tierexperimentellen Modell des neonatalen ARDS: Vergleich der Wirkung von kontinuierlich und atemphasenabhängig appliziertem Perfluorcarbon in unterschiedlichen Testdosen*
- Bäcker, Silke, Dr. med. (2008): *Bakterielle Transmigration an Darmepithelzelllinien unter dem Einfluss verschiedener Ingredienzien*
- Denekas, Anja, Dr. med. dent. (2008): *Parodontitis – eine Frage der körpereigenen Abwehr?*

- Fischer, Barbara, Dr. med. (2008): *HLA-DRalpha- und DRbeta-spezifische Antikörper zur Lyse maligner B-Zellen*
- Klingmüller, Karin, Dr. med. (2008): *Expression Hypoxie-induzierbarer metabolischer Faktoren in der humanen Plazenta in vivo unter akuter und chronischer Hypoxie*
- Marek, Ines, Dr. med. (2008): *Molekulare Unterschiede im Ablauf der experimentellen mesangioproliferativen Glomerulonephritis nach intrauteriner Wachstumsrestriktion in der Ratte*
- Otto, Stephanie Johanna, Dr. med. (2008): *Kombinierte ösophageale pH- und Impedanzmessung nach operierter Ösophagusatresie*
- Rückel, Aline, Dr. med. (2008): *Reduktion der pulmonalen Hypertonie sowie der Expression der proinflammatorischen Interleukine 1beta und 8 im Rahmen eines Großtiermodells des neonatalen Atemnotsyndroms durch den Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra*
- Schrey, Dominik, Dr. med. (2008): *Findung der Dosis und der Applikationsart für die aerosolisierte Perfluorcarbon-Beatmung an surfactant-depletierten Ferkeln mit ARDS*
- Walther, Julia, Dr. med. (2008): *Verbesserung von Gasaustausch und Lungenmechanik, Reduktion der pulmonalen Hypertonie durch aerosolisiertes Perfluorcarbon am surfactant-depletierten Ferkel mit ARDS*
- Wich, Christina, Dr. med. (2008): *Genexpression des placentaren Fusionsproteins Syncytin und dessen Transkriptionsfaktors GCMa, des Syncytin-Rezeptors ASCT2 und des Effektormoleküls Connexin 43 unter Normoxie und Hypoxie in humanen trophoblastären Zellen*
- Wolst, Andreas, Dr. med. (2008): *Chylothorax nach Herzoperation im Kindesalter*

Facharztbildungen Kinder- und Jugendmedizin

- Karle, Stephanie, Dr. med. (2007)
- Metzler, Markus, Dr. med. (2007)
- Richter, Markus, Dr. med. (2007)
- Sauerstein, Katja, Dr. med. (2007)
- Topf, Hans-Georg, Dr. med. (2007)
- Galiano, Matthias, Dr. med. (2008)
- Gratzki, Nils, Dr. med. (2008)
- Melichar, Volker, Dr. med. (2008)
- Zapke, Maren, Dr. med. (2008)
- von Goessel, Heiko, Dr. med. (2008)

Habilitationen

- Rauh, Manfred, PD Dr. rer. nat. (2007): *LC-Tandem-Massenspektrometrie. Neue analytische Möglichkeiten für das klinische Labor*
- Utsch, Boris, PD Dr. med. (2008): *Hand-Fuß-Genitalsyndrom – Polyalanin-Expansionen*

Kinder- und Jugendklinik Kinderkardiologische Abteilung

Promotion

- Spicher, Janna-Kristin, Dr. med. (2008): *Balldilatation der valvulären Aortenstenose: Prädiktoren für den unmittelbaren Erfolg und Langzeitergebnisse*

Hautklinik Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Promotionen

- Bekou, Vassiliki, Dr. med. (2007): *Entwicklung eines ELISA zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Laminin 5 beim Schleimhautpemphigoid*
- Eisemann, Jutta, Dr. rer. nat. (2007): *Untersuchungen zur Interaktion von HSV-1 mit reifen dendritischen Zellen*
- Busch, Marion, Dr. med. (2008): *Surrogatproteine in Latexhandschuhen induzieren allergenspezifische IgE-Antikörper im Mausmodell: Etablierung einer Microarray-basierten Diagnostik muriner Antikörper*
- Erfurt-Berge, Cornelia Susanne, Dr. med. (2008): *Erstmaliger Nachweis einer CD4+ T-Zell-vermittelten Immunantwort auf das Tumorentigen „Melanom-assoziiertes Chondroitinsulfat-Proteoglykan (MCSP)“ und Identifizierung des immunogenen Epitopes*
- Gagg, Tina Brigitte, Dr. med. (2008): *Epidemiologische Untersuchungen zur chronischen Urtikaria unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes und der Abheilung*
- Horstmann, Brigitte, Dr. med. vet. (2008): *Immunmodulation Dendritischer Zellen durch niedrigmolekulare, makrozyklische Inhibitoren in vivo und in vitro*
- Knippertz, Ilka, Dr. rer. nat. (2008): *Genetic and physical modification of human DC in order to improve vaccination protocols*
- Kosmides, Daniela, Dr. rer. nat. (2008): *Modulation of Viral Gene Expression and Capsid Components to Engineer Oncolytic Adenoviruses for Virotherapy of Cancer*
- Schierer, Stefan, Dr. rer. nat. (2008): *Modulation Of Dendritic Cell Biology By Oncolytic Adenoviruses And By Melanoma Cells Lysed By Oncolytic Adenoviruses*
- Seidel, Helmut Andreas, Dr. med. dent. (2008): *Prognose von Berufsdermatosen - Eine Follow-up Untersuchung des Berufskrankheitenregisters Haut Nordbayern (BKH-N)*

Facharztbildungen Haut- und Geschlechtskrankheiten

- Hezel, Svea, Dr. med. (2008)
- Zajitschek, Jörg, Dr. med. (2008)

Habilitation

- Nettelbeck, Dirk Manfred, PD Dr. rer. physiol. (2007): *Engineering of Oncolytic Adenoviruses for Targeted Treatment of Malignant Melanoma*

Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Promotionen

- Brase, Christopher, Dr. med. (2007): *Antwortprofile individueller olfaktorischer Glomeruli im Bulbus olfactorius principalis von Xenopus laevis-Larven.*
- Gill, Sandra, Dr. med. (2007): *Sonographische Kontrastmittelkinetikanalyse in der Dignitätsbestimmung von Lymphknoten im Kopf-Hals Bereich*
- Göderer, Lisa, Dr. med. (2007): *Das CRPS (= komplex regionales Schmerzsyndrom) - eine Langzeit Follow-up-Studie*
- Miller, Ludwig Andreas, Dr. med. dent. (2007): *Der Erfolg der adaptiven Desaktivierung gegen Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Polyposis nasi und Analgetika-Intoleranz gemessen am postoperativen Beschwerdebild*
- Müller, Oliver, Dr. med. dent. (2007): *Ergebnisse der chirurgischen Therapie des Zenker Divertikels: Endoskopische Schwelldurchtrennung versus transservikale Methoden*
- Nguyen, Danny Tho, Dr. med. (2007): *Stapedotomie - Stapedektomie Eine Langzeitstudie zweier Operationsmethoden unter Betracht des Innenohr- und Mittelohrbereiches*
- Reißenweber, Christian Matthias, Dr. med. dent. (2007): *Langzeitergebnisse zur adaptiven Desaktivierung gegen Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit Polyposis nasi et sinuum und Analgetika-Intoleranz-Syndrom Eine retrospektive Krankengutanalyse von 1986 bis 2004 der Hals-Nasen-Ohrenklinik*
- Schmidt, Manfred Georg, Dr. med. (2007): *Parotidektomien der Jahre 1990-2001 an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Hals-Chirurgie des Universitätsklinikums Erlangen*
- Zeidelhack, Nicole Florentine Inge Hilde, Dr. med. dent. (2007): *Komplikationen akuter Rhinosinusitiden Eine Analyse stationärer Aufenthalte*
- Birk, Stephanie, Dr. med. (2008): *Genetische Markierung von humanen mesenchymalen Stammzellen mittels enhanced green fluorescent protein.*
- Gaitzsch, Christian, Dr. med. dent. (2008): *Hörverlauf nach transtemporaler mikrochirurgischer Entfernung von Vestibularisschwannomen*
- Hechtel, Christina, Dr. med. (2008): *Mediane Halszysten und Halsfisteln Untersuchung am Patientengut der Hals-Nasen-Ohren-Klinik,*

- Kopf- und Halschirurgie Erlangen von 1992 bis 2002
- Häusler, Marcus Alexander, Dr. med. (2008): *Analyse der Immunogenität von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches mit der Serex-Methode*
- Kapsreiter, Markus, Dr. med. (2008): *Über die Innervation der Arteria centralis retinae des Menschen.*
- Kluge, Sonja Elisabeth, Dr. med. dent. (2008): *Identifizierung immunogener Strukturen eines Cholesteatoms*
- Prillwitz, Heino Torsten, Dr. med. (2008): *Anwendung und Versuch der Validierung der Funktionellen Eicosanoid-Typisierung (FET-AIT®) bei Patienten mit Polyposis nasi*
- Rogler, Katrin, Dr. med. (2008): *Einfluss von Phosphatase- und Kinase- Inhibitoren auf die Phosphorylierung und Aggregation des Tau-Proteins in Zellkulturen.*
- Schardt, Katharina, Dr. med. (2008): *Untersuchungen zu Tumorantigenen an einem Adenokarzinom der Nasennebenhöhle mittels „SER-EX“*
- Schnell, Jennifer-Lisa, Dr. med. (2008): *Retrospektive Analyse von operativen Defektdeckungen im Bereich der Rhinobasis unter besonderer Berücksichtigung von intraoperativ verursachten Schädelbasisdefekten bei endoskopischen Nasennebenhöhlenoperationen der Jahre 1990 - 2004*
- Tziridis, Konstantin, Dr. rer. nat. (2008): *The role of the pontine nuclei in visually guided hand and eye movements*
- Facharztausbildungen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde**
- Bumm, Klaus, Dr. med. (2007)
- Bohr, Christopher, Dr. med. (2008)
- Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie**
Phoniatrie und Pädaudiologische Abteilung
- Promotionen**
- Brauner, Kristof, Dr. med. (2007): *Früherkennung von Sprachentwicklungsstörungen – Bewertung des Screenings anhand der Grenzsteine der kindlichen Entwicklung nach Michaelis*
- Burger, Martin, Dr.-Ing. (2007): *Assessment of the Individual Auditory Perception via Evoked Potentials*
- Haderlein, Tino, Dr.-Ing. (2007): *Automatic evaluation of tracheoesophageal substitute voices*
- Paal, Sonja-Gerda, Dr. med (2007): *Evaluation of speech disorder in children with cleft lip and palate*
- Rasp, Oliver, Dr. med (2007): *The pitch raise paradigm: a new task for real-time endoscopy of non-stationary phonation*
- Schwarz, Raphael, Dr.-Ing. (2007): *Model-Based Quantification of Pathological Voice Production*
- Weigl, Veronika, Dr. med (2007): *Ängstlichkeit, Depressivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Mütter von Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten*
- Wurzbacher, Tobias, Dr.-Ing. (2007): *Vocal Fold Dynamics - Quantification and Model-based Classification*
- Böbenecker, Arno, Dr. med. (2008): *Analyse der Dreidimensionalen Stimmlippendynamik*
- Preklik, Markus, Dr. med (2008): *Anamnesebogen für Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen – Psychometrische Korrelation im Vorschulalter*
- Schmitt, Claudia, Dr. med (2008): *Screening der kognitiven Entwicklung von Vorschulkindern – Bewertung der essentiellen Grenzsteine der kindlichen Entwicklung nach Michaelis*
- Vogt, Beate, Dr. med (2008): *Numerische Quantifizierung der Verständlichkeit von Schulkindern mit isolierter und kombinierter Gaumenspalte*
- Facharztausbildungen Sprach-, Stimm- und kindliche Hörstörungen**
- Toy, Hikmet, Dr. med. (2007)
- Schützenberger, Anne, Dr. med. (2008)
- Habilitation**
- Lohscheller, Jörg, PD Dr.-Ing. (2007): *Analyse, Visualisierung und Klassifikation stimmbezogener Strukturen basierend auf endoskopischen Hochgeschwindigkeitsaufnahmen*
- Augenklinik**
Lehrstuhl für Augenheilkunde
- Promotionen**
- Link, Barbara, Dr. med (2007): *Einfluss des spontanen Venenpulses auf morphometrischen Papillenmessungen mit dem HRT*
- Raum, Christoph, Dr. med (2007): *Planimetrische Langzeitbeobachtung von Patienten mit stabilem und progressivem Glaukom*
- Rödl, Johannes, Dr. med (2007): *Glaukomatöse Neurodegeneration - Homocystein als neuer Risikofaktor*
- Schröder, Sabine, Dr. med (2007): *Planimetrische Langzeitbeobachtung von Normalen und Patienten mit okulärer Hypertension*
- Düz, Melek, Dr. med (2008): *Semiautomatische Messung parapapillärer Autofluoreszenz bei Normalen, Patienten mit Glaukomverdacht und Glaukom*
- Hösel, Laura, Dr. med (2008): *Wertigkeit unterschiedlicher Methoden zur semi-automatischen Diagnosestellung bei Glaukomen mit dem HRT*
- Schrems, Wolfgang, Dr. med (2008): *Diagnostische Wertigkeit von GDxVCC und Stratus-OCT bei Glaukomen*
- Steinhäuser, Maïke, Dr. med. (2008): *OCT gestützte Referenzebene für das HRT-eine neue Option?*
- Neurologische Klinik**
Lehrstuhl für Neurologie
- Promotionen**
- Breuer, Lorenz, Dr. med. (2007): *Megaphen- die Rolle der Universitäts-Nervenlinik Erlangen bei der klinischen Einführung der ersten Neuroleptika in Deutschland*
- Kiphuth, Ines-Christine, Dr. med. (2007): *Entwicklung einer Methode zur molekularen Haplotypisierung: allelspezifische Bestimmung von Mutationen und genetischen Markern im PAH-Gen*
- Porsche, Christian, Dr. rer. nat. (2007): *Neuronale Plastizität im Hippocampus der Maus: Die Rolle von Neurotrophen und Cytokinen*
- Pohle, Rebecca, Dr. med. (2008): *Zusammenhang zwischen Schlaganfallentitäten gemäß den Diagnosekriterien der TOAST Klassifikation und dem Auftreten von funktioneller Behinderung nach einem Schlaganfall im Erlanger Schlaganfall Projekt*
- Racz, Attila, Dr. rer. nat. (2008): *Molecular determinants of hippocampal oscillatory activity*
- Facharztausbildungen Neurologie**
- Kollmar, Rainer, Dr. med. (2007)
- Ulrich, Kathrin, Dr. med. (2007)
- Bardutzky, Jürgen, Dr. med. (2008)
- Schramm, Axel, Dr. med. (2008)
- Habilitationen**
- Bardutzky, Jürgen, PD Dr. med. (2008): *Magnetresonanztomographische Untersuchungen zur Entwicklung und Dynamik der Perfusions/Diffusions Mismatches am tierexperimentellen Ischämiemodell*
- Huttner, Hagen, PD Dr. med. (2008): *Neue intensivmedizinische Behandlungsaspekte bei der intrazerebralen Blutung*
- Kollmar, Rainer, PD Dr. med. (2008): *Experimentelle Untersuchungen zu induzierter Hypothermie als Therapieverfahren nach akutem ischämischen Schlaganfall*
- Schäuble, Barbara, PD Dr. med. (2008): *Diagnose und Therapie der Epilepsie*
- Stemper, Brigitte, PD Dr. med. (2008): *Störungen der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Regulation bei Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems*

Neurochirurgische Klinik Lehrstuhl für Neurochirurgie

Facharztausbildungen Neurochirurgie

Nestler, Dirk, Dr. med. (2007)
Weigel, Daniel, Dr. med. (2007)
Eyüpoglu, Ilker, Dr. med. (2008)

Habilitation

Stadlbauer, Andreas, PD Dr. techn. (2008): *Magnetresonanzspektroskopie und Diffusionstensor-Bildgebung bei hirneigenen Tumoren*

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Promotionen

Bartl, Christina, Dr. med. (2007): *Optische Visualisierung und Analyse der Exozytose singulärer Vesikel in Phaeochromozytoma – Zellen mittels Total-Reflexions-Mikroskopie (TIRF)*
Bauer, Christiane, Dr. med. (2007): *Die Borderline-Störung: aktuelle Konzepte, therapeutische Ansätze und erste Ergebnisse des Nürnberger Kriseninterventionsprogramms*
Breuer, Lorenz, Dr. med. (2007): *Megaphen@: Die Rolle der Universitäts-Nervenlinik Erlangen bei der klinischen Einführung der ersten Neuroleptika in Deutschland*
Bruckmoser, Ralf, Dr. med. (2007): *Die Rolle der präanalytischen Probenbehandlung in der neurochemischen Demenzdiagnostik*
Dütsch, Carmen, Dr. med. (2007): *Dantrolen und das Maligne Neuroleptische Syndrom: ein meta-analytischer Ansatz zur Evidenzprüfung der therapeutischen Effektivität*
Greiner, Annette, Dr. med. (2007): *Veränderungen der Serumaktivität der Semicarbazid-sensitiven Aminoxydase bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen*
Hauenstein, Tobias, Dr. med. (2007): *Der Einfluss des Homocystein-Serumspiegels auf die Kurzspeicherkapazität – die HomEMed-Studie an Medizinstudenten*
Jacob, Harald, Dr. med. (2007): *Früherkennung qualitativ hochstehender Forscher der deutschen Psychiatrie durch global zugängliche bibliometrische Indikatoren*
Jacobi, Andrea, Dr. med. (2007): *Der Einfluss der Vagusstimulation auf trigeminale Schmerzreize*
Kriegelstein, Christian, Dr. med. dent. (2007): *Der Einfluss des Plasma-Homocysteinspiegels und des Alkoholkonsums auf die (epigenetische) DNA-Methylierung bei Gesunden. Genomische und Gen-spezifische Analysen unter Berücksichtigung des circadianen Rhythmus*
Lenz, Bernd, Dr. med. (2007): *Homocystein-assoziierte epigenetische Veränderungen von DNA-Methylierung bei Alkoholabhängigkeit. In-vitro- und in-vivo- Untersuchungen*

Rischer, Angela, Dr. phil. (2007): *Sorgen und Grübeln: Zwei Seiten derselben Medaille? Ein Konzeptvergleich von Worry und Rumination in einer multizentrischen Studie an Patienten mit Depression und einer nichtklinischen Vergleichsstichprobe.*
Scheer, Raimund, Dr. med. (2007): *Saisonale Auffälligkeiten bei Patienten mit Schizophrenie hinsichtlich Zeitpunkt der Geburt und stationärer Aufnahme*
Struck, Ingo, Dr. med. (2007): *Vorhersage von pharmakologisch induzierten Gewichtsveränderungen durch Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Körperfettmasse und Alter*
Stößel, Christina, Dr. med. (2007): *Geschmacksstörungen bei Patienten mit akutem Schlaganfall*
Summ, Elisabeth, Dr. rer. nat. (2007): *Psychoedukation Angst bei stationären Patienten – PASTA*
Tripal, Philipp, Dr. rer. nat. (2007): *Gemeinsamkeiten und Unterschiede der humanen Guanylatbindeproteine*
Bock, Eva, Dr. med. (2008): *Körperliche Beschwerden bei Müttern von Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen*
Carl, Marco, Dr. med. (2008): *Alkoholismus-assoziierte Hyperhomocysteinämie und deren Verlauf im Alkoholentzug*
Cimmino, Natalie, Dr. med. (2008): *Einfluss moderner Antidepressiva auf Körperzusammensetzung, Körpergewicht, Tumor-Nektrose-Faktor, Leptin und Psychopathologie*
Degirmenci, Ümüt, Dr. med. (2008): *Homocystein, ApoE4 und akute postoperative neuropsychologische Defizite nach aorto-coronaren Bypassoperationen*
Freiberger, Verena, Dr. med. (2008): *Einfluss der Antipsychotika Quetiapin und Ziprasidon auf Gewicht, Leptin, TNF-alpha System und Psychopathologie*
Hoeß, Uta, Dr. med. (2008): *Versorgung von Schlaganfallpatienten mit ambulanten Heil- und Hilfsmitteln im Langzeitverlauf nach stationärer neurologischer Rehabilitation*
Koch, Marlene, Dr. med. (2008): *Der Plasma-homocysteinspiegel: Circadianer Rhythmus und Zusammenhang mit der geistigen Leistungsfähigkeit*
Koloschin, Tatjana, Dr. med. (2008): *Vergleich der in den Zitationsindizes erfassten und zitierten Publikationen in Nachautorenenschaft mit denen in Allein-/Erstautorenenschaft – eine Verlaufsstudie am Beispiel der Ordinarien der deutschen Psychiatrie*
Krauß, Katharina, Dr. med. dent. (2008): *Circadianer Rhythmus der Reaktionszeit bei Depressiven verglichen mit gesunden Kontrollpersonen*
Löwe, Nadine, Dr. med. (2008): *Verminderte Methylierung der DNA im Sperma und Änderungen in der Expression der Methyltransferasen DNMTs und alkoholgesteuerten Genen*

sowohl im Blut als auch im Sperma nach akuter Alkoholintoxikation

Mertens, Florian, Dr. med. (2008): *Verordnung von Benzodiazepinen bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen*
Mertens, Andreas, Dr. med. (2008): *Kombinations- und Augmentationsstrategien bei der Behandlung depressiver Störungen*
Rauh, Johannes, Dr. med. (2008): *Genetische Variationen des Serotonin-Transporter-Gens im Zusammenhang mit Craving bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit*
Rogler, Katrin, Dr. med. (2008): *Einfluss von Phosphatase- und Kinase-Inhibitoren auf die Phosphorylierung und Aggregation von Tau in Zellkulturzellen*
Rotter, Andrea, Dr. med. (2008): *Der Effekt von Antidepressiva auf die Expression von Wachstumsfaktoren am Zellmodell von differenzierten Neuroblastomzellen SH-SY5Y*
Scholz, Sarah, Dr. med. (2008): *Die Rolle epigenetischer Faktoren bei der Kontrolle des dopaminergen Systems bei Essstörungen*
Schütz, Patricia, Dr. med. (2008): *Untersuchung von Biomarkern der neuronalen Zellschädigung bei der Elektrokonvulsionsbehandlung von Patienten mit Depression*
Sieling, Swantje, Dr. med. dent. (2008): *Früherkennung qualitativ hoch stehender Forscher der deutschen Neurologie durch global zugängliche bibliometrische Indikatoren*
Zimmermann, Rüdiger, Dr. med. (2008): *Der Stellenwert der β -Amyloid-Quotienten A β x-42/A β 1-42/A β x-40 für die Neurochemische Demenzdiagnostik*

Facharztausbildungen Psychiatrie und Psychotherapie

Maler, Juan Manuel, Dr. med. (2007)
Nowak, Magdalena, Dr. med. (2007)
Weih, Markus, Dr. med. (2007)
Bayerlein, Kristina, Dr. med. (2008)
Biermann, Teresa, Dr. med. (2008)

Zusatzausbildungen

Hillemacher, Thomas, PD Dr. med. (2008): *Geriatric*
Maler, Juan Manuel, Dr. med. (2008): *Geriatric*
Nowak, Magdalena, Dr. med. (2008): *Schlafmedizin*

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit

Facharztausbildung

Fehn, Thomas, Dr. med. (2008): *Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie*

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung

Promotionen

- Krajinovic, Ljubica, Dr. med. (2007): *Erfassung der Psychopathologie von Essstörungen bei adipösen Patienten vor Magenbandoperation: Interview oder Selbstbeurteilungsverfahren?*
- Doll, Michael, Dr. med. (2008): *Dissoziative Symptomausprägung einer psychosomatischen Stichprobe im Verlauf der Psychotherapie*
- Oumard, Daniela Gabriela, Dr. med. (2008): *Geschlechtsspezifische Unterschiede in Psychopathologie, Lebensqualität und Essverhalten vor chirurgischer Adipositas therapie*
- Postler, Peter, Dr. med. (2008): *Beschreibung und Prä-Post-Vergleich der vollstationären und tagesklinischen Behandlung des Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilungs des Universitätsklinikums Erlangen*

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

Promotionen

- Bieth, Anna Silke Caroline, Dr. med. dent. (2007): *Entstehung von Osteoradionekrosen als Folge kurativ-intendierter Radio- bzw. Radiochemotherapie bei Karzinomen des Oberen Aerodigestivtraktes - Einfluss auf Funktion und Lebensqualität*
- Gadner, Klaus, Dr. med. dent. (2007): *Der klinische Einsatz von periostalen osteoblastenähnlichen Zellen für „Bone tissue engineering“ am Beispiel des Sinuslift*
- Jehle, Marc, Dr. med. (2007): *MAGE-A-, p53- und p21-Expression als prognostischer Marker bei oralen Plattenepithelkarzinomen*
- Kamm, Tobias, Dr. med. dent. (2007): *Mikroradiographische - und immunhistologische Untersuchung zweier knochenersatzmaterialien*
- Schinhammer, Martin, Dr. med. dent. (2007): *Expression der Proliferationsmarker Repp86, Ki-67 und Topoisomerase IIa beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle - eine immunhistochemische Analyse*

- Berger, Susanne, Dr. med. dent. (2008): *Die Beurteilung unterschiedlicher Materialien bei der Sinusaugmentation Eine retrospektive Studie*
- Beyer, Kathrin, Dr. med. dent. (2008): *In vivo Modell zur Analyse der CD105-Expression im ersatzschwachen Wundheilungsgebiet nach mikrovaskulärem freien Weichgewebettransfer im Rahmen ablativer Tumor chirurgie im Kopf- und Halsbereich*
- Bilwatsch, Stefanie, Dr. med. dent. (2008): *Dreidimensionale Analyse des Einflusses des Verschlusses einer einseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte nach Tennison-Randall auf die Gesichtssymmetrie des Spaltpatienten*
- Bloch-Birkholz, Alexandra Ellen, Dr. med. dent. (2008): *Lebensqualität von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle unter Vergleich zweier Therapiestrategien*
- Geidl, Achim, Dr. med. dent. (2008): *Immunhistologische Untersuchung der ossären Heilung am Modell des „critical-size-defects“ unter Verwendung von autologem Knochen als Füllmaterial*
- Kramer, Manuel Rolf, Dr. med. dent. (2008): *Intraoperative noncontact, nonionizing, optical 3D exophthalmometry during repositioning of dislocated globes: first results*
- Lederer, Jean Wolfgang, Dr. med. dent. (2008): *Tierexperimentelle Untersuchung der knöchernen Regeneration um enossale Implantate mit Vakuum-Titanplasma-Spray oder Calciumphosphat-Beschichtung*
- Stauber, Irene, Dr. med. dent. (2008): *Dreidimensionale Analyse der Gesichtssymmetrie von Patienten mit einseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte anhand optischer Oberflächendaten*

Facharztausbildung

Kühnel, Thomas, Dr. Dr. (2008): *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

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

Promotionen

- Aly, Tarek, Dr. med. dent. (2007): *Polymerisationsleistungen von LED- und Halogenlampen*
- Back, Michael, Dr. med. dent. (2007): *Einfluss verschiedener Befestigungstechniken auf die interne Dentinhaltung von Kompositinlays*
- Basel, Miriam, Dr. med. dent. (2007): *Polymerisationsbedingte Stressentwicklung in zahnärztlichen Kompositwerkstoffen*
- Boos, Melanie, Dr. med. dent. (2007): *Polymerisationsstress von Kompositen bei konventioneller und gepulster Polymerisation*
- El-Komi, Samira, Dr. med. dent. (2007): *Zur Schmelzhaftung selbstzähender Adhäsivsysteme im Kavitätendesign*

- Karl, Christina, Dr. med. dent. (2007): *Adhäsiver Verschluss von Wurzelkanalfüllungen nach unterschiedlicher Versäuerung der Trepanationsöffnung*
- Kentsch, Caroline, Dr. med. dent. (2007): *Mikroleakage-Untersuchung von Wurzelkanalfüllungen nach unterschiedlichen Abschluss- Spülungen - zwei klassische Wurzelkanalsealer im Vergleich zu einem selbstadhäsiven Zement*
- Löffler, Christian, Dr. med. dent. (2007): *Adhäsiver Verschluss direkt nach endodontischer Behandlung: Dichtigkeit vor und nach Kausimulation*
- Medelnik, Jürgen, Dr. med. dent. (2007): *Wurzelkanalsauberkeit nach Aufbereitung und Revision mit modernen rotierenden Nickel-Titan-Instrumenten: Eine zweiteilige rasterelektronenmikroskopische Studie*
- Meier, Bettina, Dr. med. dent. (2007): *Sekundärkaries - Möglichkeiten der Frühdiagnostik mit Clinpro Cario Diagnosis*
- Meißner, Thomas, Dr. med. dent. (2007): *Bruchzähigkeit von modernen Füllungskompositen in Abhängigkeit von der Füllstoffstruktur*
- Onczul, Christian, Dr. med. dent. (2007): *Einfluss optimierter Applikationsstrategien auf die marginale Adaptation von Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich*
- Radon, Claudia, Dr. med. dent. (2007): *Optimierung der Randqualität von Klasse V Kompositfüllungen bei Verwendung simplifizierter Adhäsive*
- Schiller, Thomas, Dr. med. dent. (2007): *Zur Dentinhaltung verschiedener Adhäsivsysteme an Milchzähnen*
- Schußmüller, Marc, Dr. med. dent. (2007): *Einfluss von Applikation und Polymerisation auf die Randqualität von Klasse-II-Kompositfüllungen*
- Seltmann, Thomas, Dr. med. dent. (2007): *Microtensile-Untersuchungen zu einem selbstadhäsiven Universalzement*
- Stein, Julia, Dr. med. dent. (2007): *Randverhalten ästhetisch optimierter Komposite in Klasse-II-Kavitäten*
- Teubner, Alexander, Dr. med. dent. (2007): *Retentionsstärke von Goldinlays in Abhängigkeit vom Befestigungszement*
- Weise, Miriam, Dr. med. dent. (2007): *Effektivität verschiedener Wurzelkanalreinigungsmethoden in gekrümmten Wurzelkanälen - Eine rasterelektronenmikroskopische Studie*
- Zwinger, Stefan, Dr. med. dent. (2007): *Flowable Komposite in extendierten Kavitäten - eine Langzeitstudie*
- Aßmann, Irene, Dr. med. dent. (2008): *Vergleich von Geräten zur Kinetischen Kavitätenpräparation untereinander und zu einem rotierenden Instrument*
- Beck, Philipp, Dr. med. dent. (2008): *Einfluss der Schmelzabschrägung auf das Dentinrandverhalten zervikaler Kompositfüllungen*
- Bienert, Karin, Dr. med. dent. (2008): *Einfluss des Sauerstoffgehalts der Umgebungsluft auf*

- die Festigkeit des Komposit-Dentinverbunds im Microtensile-Verfahren
- Brügel, Philip, Dr. med. dent. (2008): Haftverbund zweier selbstätzender und selbstadhäsiver Befestigungszemente am Wurzelkanalentin unter dem Einfluss endodontischer Spüllösungen
- Deines, Irene, Dr. med. dent. (2008): Der Einfluss verschiedener Wurzelkanalsealer auf das Wachstum unterschiedlicher Bakterien
- Dennerlein, Michael, Dr. med. dent. (2008): Untersuchung der apikalen und koronalen Undichtigkeit von adhäsiven und nicht-adhäsiven Wurzelkanalsealern
- Fereidouni, Amir, Dr. med. dent. (2008): Scherfestigkeit von verschiedenen Befestigungszementen am Wurzelkanalentin
- Fink, Martin, Dr. med. dent. (2008): Experimentelle Untersuchung zu Prüfparametern des Farbstoffpenetrationstestverfahrens an bovinem Zahngut
- Flassig, Thomas, Dr. med. dent. (2008): Detaillierbarkeit von Luftschlüssen im Wurzelkanalfüllmaterial AH Plus™ bei Zahnfilmaufnahmen
- Freiberger, Hannes, Dr. med. dent. (2008): Einfluss von C-Faktoren und Vorbehandlung auf die Haftung eines selbstadhäsiven Befestigungszements
- Freyberger, Sina, Dr. med. dent. (2008): Inhibition des Bakterienwachstums durch verschiedene Wurzelkanalsealer - eine In-vitro-Studie
- Grötsch, Marisa, Dr. med. dent. (2008): Einfluss eines Kalziumhydroxidpräparats auf die Dentinhaftung unterschiedlicher Adhäsivsysteme
- Herbstleb, Edith, Dr. med. dent. (2008): Mikroleakage-Untersuchungen von Wurzelkanalfüllungen nach unterschiedlichen Abschluss-Spülungen - zwei neue Wurzelkanalsealer im Vergleich zu AH Plus-
- Hock, Katrin, Dr. med. dent. (2008): Vergleich der Schmelzhaftung von vier selbstätzenden Adhäsivsystemen unter Anwendung unterschiedlicher Applikationsmodi
- Keller, Michael, Dr. med. dent. (2008): Einfluss der Etch-and-rinse-Technik auf die Dauerhaftigkeit des Komposit-Dentinverbundes selbstätzender Adhäsive
- Kent, Hamdi, Dr. med. dent. (2008): Klinische Überprüfung eines ionenaktiven Komposits im Milchgebiss -Ergebnisse einer 2-Jahres-Prospektivstudie im Vergleich zu einem Kompomer-
- Kägi, Ute, Dr. med. dent. (2008): Quantitative Randspaltanalyse von Hytac/Dyract AP nach 4 Jahren - in vivo
- Ritzmann, Claus, Dr. med. dent. (2008): Ein automatisiertes Kariesmodell zur Erzeugung sekundärkariöser Läsionen
- Rödl, Stefanie, Dr. med. dent. (2008): Haftverbund eines kunstharzbasierten und methacrylatbasierten Sealers am Wurzelkanalentin unter dem Einfluss endodontischer Spüllösungen
- Schultes, Camilla, Dr. med. dent. (2008): Haftverbund zweier adhäsiver Sealer am Wurzelkanalentin unter dem Einfluss unterschiedlicher Spüllösungen
- Taranu, Ramona, Dr. med. dent. (2008): Langzeitpenetrationsuntersuchung zur Dichtigkeitsüberprüfung von Wurzelkanalfüllungen mit drei modernen Sealern
- Todorova, Milena, Dr. med. dent. (2008): Koronale Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen nach Präparation einer Stiftkavität in vitro
- Ungvári, Stefan, Dr. med. dent. (2008): Bakteriendichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen unter Verwendung verschiedener Wurzelkanalsealer - Eine In-vitro Studie
- Welz-Reitinger, Fabian, Dr. med. dent. (2008): Einfluss unterschiedlicher Verarbeitungsmodi moderner Adhäsivsysteme auf die Dentinhaftung
- Rill, Ulrich, Dr. med. dent. (2008): Vergleichende klinische Studie zur Wirksamkeit von Akupunktur beim CMD in Zusammenwirken mit progressiver Entspannung mittels Stützstiftregistrator
- Schlaube, Alexander, Dr. med. dent. (2008): Präzision in der Meistermodellherstellung für implantatgetragene Restaurationen – der Einfluss unterschiedlicher Abformmaterialien auf die Präzision

Habilitation

- Karl, Matthias, PD Dr. med. dent. (2008): Biomechanische und materialkundliche Untersuchungen zur Passgenauigkeit festsitzender implantatgetragenen Zahnersatzes

Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie

Promotionen

- Hilbert, Tanja, Dr. med. dent. (2007): In-vitro Untersuchung zur Scherfestigkeit von Keramikbrackets auf humanem Zahnschmelz und Bewertung der Schmelzoberfläche
- Knorr, Kristin, Dr. med. dent. (2007): Vergleich des Korrosionsverhaltens von Metallbrackets der Firma 3M Unitek und Forestadent und dessen Einfluss auf die Haftfestigkeit
- Lorenz, Stefan, Dr. med. dent. (2007): Zur Entwicklung der vertikalen und sagittalen Relation bei Patienten mit ein- und beidseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
- Neuroth, Jeannette, Dr. med. dent. (2007): Bewertung der Verbundfestigkeit von verschiedenen Bracket-Adhäsiv-Befestigungssystemen in der Kieferorthopädie
- Rodich, Melanie, Dr. med. dent. (2007): Topographie von Oberkiefer-Eckzahnverlagerungen. Eine metrische Analyse im dreidimensionalen Computertomogramm mit vergleichender Einschätzung im Orthopantomogramm
- Roesel, Nina, Dr. med. dent. (2007): Quantitative systemische Bestimmung von Legierungsbestandteilen im Zusammenhang mit der Eingliederung festsitzender kieferorthopädischer Multibracketapparaturen - eine prospektive klinische Studie
- Schirm, Harald, Dr. med. dent. (2007): Einflussfaktoren auf die Entwicklung des retrumularen Raumes hinsichtlich der Prognose des Weisheitszahndurchbruchs
- Siegmund Teixeira Soares, Verena, Dr. med. dent. (2007): Dreidimensionale CT-basierte Evaluation der Spaltrmorphologie einschließlich der Nase bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
- Slotta, Regina, Dr. med. dent. (2007): Differenzialdiagnostische Bewertung und Klassifikation der Angle-Klasse II,1 nach morphologischen Kriterien

- Münch, Susanne, Dr. med. dent. (2008): *Multi-zentrischer Ringversuch zur Scherhaftfestigkeit von Adhäsiven für kieferorthopädische Befestigungselemente nach Normvorlage DIN*
- Schaubmayr, Martin, Dr. med. dent. (2008): *Untersuchung der Haftfestigkeit von Kompositzylindern und Brackets auf bovinem Schmelz bei Einsatz neuartiger Adhäsivsysteme*
- Siegel, Peggy Dr. med. dent. (2008): *Testung der Scherfestigkeit und des Bruchlinienverlaufs verschiedener Adhäsive in Verbindung mit Keramikbrackets*
- Weinelt, Thorsten Dr. med. dent. (2008): *Untersuchung des Musculus masseter in Ruhe und Funktion mittels Sonographie, Elektromyographie und Bisskraft*

Facharztausbildungen Kieferorthopädie

- Holzmeier, Marcus, Dr. med. dent. (2007)
- Meurer, Annika, Dr. med. dent. (2007)
- Forster, Hedwig, Dr. med. dent. (2008)
- Lovrov, Sylvia, Dr. med. dent. (2008)

In Memoriam

2007 – Verstorbene

Prof. Dr. med. Erich Rügheimer

Emeritus des Lehrstuhls für Anästhesiologie
Dekan 1974 – 1979

2008 – Verstorbene

Dr. med. Heinrich Baust

Arzt und Wissenschaftler in der Strahlenklinik

Prof. Dr. med. Werner Bautz

Ordinarius für Diagnostische Radiologie 1996 – 2008
Ärztlicher Direktor 2006 – 2008

Prof. Dr. med. Volker Becker

Emeritus des Lehrstuhls für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Dekan 1981 – 1983

Prof. Dr. rer. nat. Ralph Grassmann

Wissenschaftler im Virologischen Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Walburga Forster

Gesundheits- und Kinder-Krankenpflegerin im Universitätsklinikum

Thomas Holz

Medizinisch-technischer Radiologieassistent in der Medizinischen Klinik 2 –
Kardiologie und Angiologie

Petra Kandler

Hausgehilfin in der Frauenklinik

Dr. med. h. c. Kurt Köhler

Syndikus und Kanzler der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
von 1966-1988
Ehrendoktor der Medizinischen Fakultät

Hannelore Macher

Verwaltungsangestellte in der Klinikumsverwaltung

Andreas Stark

Ehemaliger Krankenpfleger und Personalrat der Universität

Prof. Dr. med. Helmut Valentin

Emeritus des Lehrstuhls für Arbeit- und Sozialmedizin
Dekan 1969 – 1970

Marcus Voigtmann

Medizinischer Laborant in der Neuroradiologischen Abteilung des
Radiologischen Instituts

Herausgeber

Medizinische Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Redaktion

Forschungsreferat
Dr. Annette Pfeiffer
Östliche Stadtmauerstraße 30a, 91054 Erlangen
Tel.: 09131-8523708, Fax: 09131-8522224
E-Mail: annette.pfeiffer@zuv.uni-erlangen.de

Technische Plattform

Binary Design GmbH
Coerdestraße 25, 48147 Münster
Tel.: 0251-2007896, Fax: 0251-296499
E-Mail: info@binary-design.de

Gestaltung/Satz

cybeck publishing
Tel. 09131-89 89 39, Fax 09131-89 89 38
E-Mail: info@cybeck.de

Druck

mandelkow GmbH Druck & Medienkompetenz
Röntgenstraße 15, 91074 Herzogenaurach
Tel. 09132-78 33-0, Fax 09132-78 33-33
E-Mail: info@mandelkow.de

Umschlag

Der Umschlag zeigt das Motiv „Orientation“
der Künstlerin Silvia Stabel
www.silvia-stabel.de
E-Mail: sistabel@web.de
Ein weiteres Motiv finden Sie auf S. 161
Acryl auf Leinwand © Silvia Stabel, Köln