

Forschungsbericht 2013

Medizinische Fakultät



Forschungsbericht 2013

Medizinische Fakultät

Einleitung	6		
Abkürzungen	9		
VORKLINISCHE INSTITUTE			
Institut für Anatomie			
Lehrstuhl für Anatomie I	10		
Lehrstuhl für Anatomie II	12		
Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum			
Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin	14		
Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie	16		
Professur für Bioinformatik	18		
Institut für Physiologie und Pathophysiologie			
Lehrstuhl für Physiologie	20		
Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie			
Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)	22		
KLINISCH-THEORETISCHE INSTITUTE			
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie			
Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie	24		
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie	26		
Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz	28		
Institut für Geschichte und Ethik der Medizin			
Lehrstuhl für Geschichte der Medizin	30		
Professur für Ethik in der Medizin	32		
Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie			
Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie	34		
Lehrstuhl für Medizinische Informatik	36		
Institut für Medizinische Physik			
Lehrstuhl für Medizinische Physik	38		
Institut für Rechtsmedizin			
Lehrstuhl für Rechtsmedizin	40		
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin			
Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin	42		
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin			
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Molekulare Pathogeneseforschung)	44		
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)	46		
KLINISCHE INSTITUTE AUSSERHALB DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS			
Institut für Biomedizin des Alters			
Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatrie)	48		
Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH			
Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie	50		
Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung	52		
UNIVERSITÄTSKLINIKUM			
Anästhesiologische Klinik			
Lehrstuhl für Anästhesiologie	54		
Molekular-Pneumologische Abteilung	56		
Palliativmedizinische Abteilung	58		
Augenklinik			
Lehrstuhl für Augenheilkunde	60		
Chirurgische Klinik			
Lehrstuhl für Chirurgie	62		
Kinderchirurgische Abteilung	64		
Thoraxchirurgische Abteilung	66		
Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung	68		
Unfallchirurgische Abteilung	70		

Frauenklinik	
Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde	72
Hals-Nasen-Ohren-Klinik – Kopf- und Halschirurgie	
Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	74
Phoniatische und Pädaudiologische Abteilung	76
Hautklinik	
Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten	78
Immunmodulatorische Abteilung	80
Herzchirurgische Klinik	
Lehrstuhl für Herzchirurgie	82
Kinderherzchirurgische Abteilung	84
Humangenetisches Institut	
Lehrstuhl für Humangenetik	86
Kinder- und Jugendklinik	
Lehrstuhl für Kinderheilkunde	88
Kinderkardiologische Abteilung	90
Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie	
Lehrstuhl für Innere Medizin I	92
Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie	
Lehrstuhl für Innere Medizin II	94
Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie	
Lehrstuhl für Innere Medizin III	96
Molekular-Immunologische Abteilung	98
Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie	
Lehrstuhl für Innere Medizin IV	100
Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie	
Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie	102
Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene	
Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie	104
Infektionsbiologische Abteilung	106
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik	
Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie	108
Neurochirurgische Klinik	
Lehrstuhl für Neurochirurgie	110
Neurologische Klinik	
Lehrstuhl für Neurologie	112
Molekular-Neurologische Abteilung	114
Neuropathologisches Institut	
Lehrstuhl für Neuropathologie	116
Nuklearmedizinische Klinik	
Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin	118
Pathologisches Institut	
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie	120
Nephropathologische Abteilung	122
Plastisch- und Handchirurgische Klinik	
	124
Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik	
Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie	126
Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit	128
Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung	130
Radiologisches Institut	
Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie	132
Neuroradiologische Abteilung	134
Strahlenklinik	
Lehrstuhl für Strahlentherapie	136
Urologische Klinik	
Lehrstuhl für Urologie	138

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie	
Lehrstuhl für Klinische Virologie	140
Experimentell-Therapeutische Abteilung	142
Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie	
Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde	144
Zahnklinik 2 – Zahnärztliche Prothetik	
Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere zahnärztliche Prothetik	146
Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie	
Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie	148
STUDIENGÄNGE	
Humanmedizin	150
Zahnmedizin	151
Molekulare Medizin	152
Medical Process Management	153
Logopädie	154
ZENTRALE EINRICHTUNGEN VON FAKULTÄT UND UNIVERSITÄTSKLINIKUM	
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) ...	155
Präklinisches experimentelles Tierzentrum (PETZ) im Franz-Penzoldt-Zentrum (FPZ)	156
Center for Clinical Studies (CCS Erlangen)	157
Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN	158
INTERDISZIPLINÄRE ZENTREN UND ZENTRALINSTITUTE	
Emil Fischer Centrum (EFC)	159
Erlanger Zentrum für Infektionsforschung (ECI)	160
Imaging Science Institute (ISI)	161
Interdisziplinäres Centrum für Altersforschung (ICA)	162
Interdisziplinäres Zentrum für augenheilkundliche Präventivmedizin und Imaging (IZPI)	163
Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH)	164
Medical Immunology Campus Erlangen	165
Medizintechnisches Test- und Anwendungszentrum (METEAN) des Fraunhofer-Instituts für Integrierte Schaltungen IIS	166
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin (NFZ)	167
Zentralinstitut für Medizintechnik (ZiMT)	168
DFG-SONDERFORSCHUNGSBEREICHE UND SCHWERPUNKTPROGRAMME	
Sonderforschungsbereich 643: Strategien der zellulären Immunintervention	169
Sonderforschungsbereich 796: Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen	170
Schwerpunktprogramm 1468 „Osteoimmunologie – IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Mutual Interactions between the Immune System and Bone“	171
BMBF-VERBUNDPROJEKTE UND ANDERE NETZWERKE	
BMBF-Spitzencluster Exzellenzzentrum für Medizintechnik „Medical Valley EMN“	172
BMBF-Verbund „A Network on Clinics and Pathophysiology of Osteophytes and Ankylosis (ANCYLOSS)“	173
BMBF-Förderschwerpunkt „Molekulare Diagnostik“	174
BMBF-Verbund zur Psychotherapie von Essstörungen (EDNET)	175
German Chronic Kidney Disease (GCKD-Studie): Nationale Kohortenstudie zu chronischer Nierenerkrankung	176

Nationales Genomforschungsnetzwerk –	
Netzwerk Mentale Retardierung (MRNET)	177
Bayerisches Immuntherapie Netzwerk (BaylmmuNet):	
Adoptive Immuntherapie	178
Bayerischer Forschungsverbund „Adulte neurale	
Stammzellen (ForNeuroCell II)“	179
Nationales Referenzzentrum für Retroviren	180

FORSCHERGRUPPEN

Klinische Forschergruppe 130: Determinanten und	
Modulatoren der postoperativen Schmerzverarbeitung	181
Klinische Forschergruppe 257: CEDER	
„Molekulare Pathogenese und optimierte Therapie von	
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	182
Forschergruppe 661: Multimodale Bildgebung	
in der präklinischen Forschung	183
Forschergruppe 832:	
Regulatoren der humoralen Immunantwort	184
Forschergruppe 894:	
Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen	
Stimmgebung	185

Forschergruppe 1228:	
Molekulare Pathogenese von Myofibrillären Myopathien	186
Arbeitsstelle der Akademie der Wissenschaften	
und der Literatur, Mainz	187

GRADUIERTENKOLLEGS UND -PROGRAMME

Integriertes Graduiertenkolleg des SFB 643:	
Strategien der Zellulären Immunintervention	188
Integriertes Graduiertenkolleg des SFB 796:	
Erlangen School of Molecular Communication	189
Graduiertenkolleg 1071:	
Viren des Immunsystems	190
Graduiertenkolleg 1660:	
Schlüsselsignale der Adaptiven Immunantwort	191

Emil Fischer Graduate Programme of Pharmaceutical	
Sciences and Molecular Medicine (EFS)	192
Internationales Doktorandenkolleg des Elitenetzwerkes	
Bayern: Leitstrukturen der Zellfunktion	193
Erlangen Graduate School in Advanced Optical	
Technologies (SAOT)	194

FORSCHUNGSFÖRDERUNG UND PREISE

ELAN-Programm – Fond für Forschung und Lehre	
am Klinikum	195
Förderung von Frauen und Genderforschung	196
Forschungsstiftung Medizin	197
Jakob-Herz-Preis	198
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung	199
Andere Institutionen und Stiftungen zur	
Forschungsförderung	200

AKADEMISCHE GESELLSCHAFT

Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen	201
---	-----

ANHANG

Auswahl von Ehrungen und Preisen	202
Promotionen, Facharztausbildungen,	
Zusatzausbildungen, Habilitationen	204
In Memoriam	217
Personenindex	219
Impressum	220

Medizinische Forschung in Erlangen

Mit großer Freude legt die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) diesen Forschungsbericht aus den Jahren 2011 und 2012 vor. In bewährter Manier gibt er einen Überblick über die Forschungsschwerpunkte und Forschungsprojekte der Vorklinischen und Klinisch-Theoretischen Institute sowie der Lehrstühle an den Kliniken und Klinischen Abteilungen der Universität und des Universitätsklinikums (UK Erlangen). Der Bericht wendet sich an interessierte Leser innerhalb und außerhalb der Universität. Er soll die interne und interdisziplinäre Kommunikation intensivieren und möchte Anregungen für künftige Kooperationen geben.

Die Medizinische Fakultät konzentriert ihre Aktivitäten auf vier Forschungsschwerpunkte und folgt damit einer Empfehlung des Wissenschaftsrates aus dem Jahr 2006:

1. Infektionsforschung und Immunologie,
2. Nieren- und Kreislaufforschung,
3. Neurowissenschaften einschließlich Schmerz- und Augenforschung,
4. Tumorforschung.

Diese Forschungsschwerpunkte sind durch drei methodenorientierte Querschnittsbereiche miteinander vernetzt: Molekulare Medizin, Medizintechnik und klinische Studien. Durch gelebte Interaktion zwischen Grundlagenforschung, klinischer Forschung und Anwendern 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 sein, sondern muss – gewissermaßen als Effizienzkriterium – in ein Mehr an Therapieerfolg für unsere Patienten münden.

Die aktuellen Forschungsschwerpunkte sollen auch künftig konsequent weiterverfolgt werden. Zugleich soll den an interdisziplinären Schnittstellen neu aufkommenden Fragestellungen Raum gegeben werden, damit sie sich potenziell zu neuen Schwerpunkten weiterentwickeln können. Die Schwerpunkte definieren sich über interdisziplinäre Forschungsverbünde, die durch externe Drittmittförderung im Rahmen von Sonderforschungsbereichen, Graduiertenkollegs, DFG-Forschergruppen und Verbundvorhaben des BMBF und der EU gefördert werden. An der Medizinischen Klinik 1 konnte 2011 eine neue DFG-geförderte Klinische Forschergruppe zum Thema „Molekulare Pathogenese und optimierte Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ eingerichtet werden. Die Forschungsverbünde werden im zweiten Teil des Berichtes dargestellt.

Die Medizinische Fakultät ist darüber hinaus maßgeblich an den universitären Wissenschaftsschwerpunkten „Molekulare Lebenswissenschaften und Medizin“ und „Medizintechnik“, sowie „Optik und Optische Technologien“ beteiligt. Hier findet in Forschungsverbünden eine enge Verknüpfung mit Einrichtungen der Technischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät statt.

Die Drittmitteleinwerbung ist in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. Im Jahre 2011 konnte die Medizinische Fakultät rund 40 Millionen € Drittmitteln einwerben. Erlangen liegt damit im DFG-Ranking unter den „Top Ten“ aller deutschen Medizinischen Fakultäten und hat



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

im Bereich Mikrobiologie, Virologie und Immunologie deutschlandweit den Spaltenplatz inne.

Im Berichtszeitraum 2011 bis 2012 wurden vielfältige Aktivitäten eingebettet, um den Profilierungsprozess der Medizinischen Fakultät weiter voran zu treiben und die Forschungs- und Lehrleistungen im internationalen Spitzenfeld noch sichtbarer zu platzieren. Strukturell spiegelt sich die Forschungsorientierung der Fakultät unter anderem wider im Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), im Franz-Penzoldt-Zentrum (FPZ) sowie im Koordinierungszentrum für Klinische Studien (Center for Clinical Studies - CCS), das sämtliche patientennahen Forschungsprojekte im Hinblick auf die hohen medizinrechtlichen Anforderungen koordinieren soll.

Die Vielzahl der hervorragenden Forschungsinitiativen erfordert einen erhöhten Raumbedarf. Verschiedene Baumaßnahmen wurden und werden in Angriff genommen, um den Bedarf an Forschungsflächen zu befriedigen. Mit dem Neubau des Translational Research Center (TRC, Richtfest März 2012) wird am UK Erlangen eine innovative, interdisziplinäre Infrastruktur für die klinische Forschung realisiert, wie sie bisher in dieser Form an keinem deutschen Universitätsstandort 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 setzen.

Eine weitere Verbesserung der Forschungsbedingungen ergab sich aus der Einführung der Programmkkostenpauschale der DFG, die von FAU bzw. UK Erlangen zum Teil an die Institute bzw. Kliniken zur flexiblen Verwendung für Ausgaben im Bereich der Forschung weitergegeben wird. Mit der Einführung der Projektpauschale des BMBF in 2011 wurden diese Mittel nochmals deutlich erhöht. Die Verteilung dieser Mittel und anderer Forschungsmittel wird ebenso wie die Durchführung gemeinsamer Forschungsförderungsprogramme immer noch durch die haushaltliche Trennung der Etats von Klinikum und nicht klinischen Instituten innerhalb der Medizinischen Fakultät erschwert. Die Arbeitsgruppe Medizinstruktur der FAU arbeitete sehr intensiv daran, diese organisa-

torischen Hemmnisse durch eine Zusammenführung zu beseitigen. Die Maßnahmen werden vom Ministerium im Rahmen einer Zielvereinbarung unterstützt.

Das vom BMBF im Rahmen des Spaltencluster-Wettbewerbs geförderte „Exzellenzzentrum für Medizintechnik“ unter dem Dach des Medical Valley EMN konnte im Juli 2012 mit überzeugenden Ergebnissen aus der ersten Förderperiode und zukunftsorientierten Visionen eine Verlängerung der Förderung in diesem hochkompetitiven Wettbewerb bis 2015 erreichen. Ziel des Spaltenclusters Medizintechnik ist die Entwicklung von Technologien, um die Lebenszeit zu verlängern, Lebensqualität zu verbessern und Kosten im Gesundheitswesen zu senken. Dem Imaging Science Institut (ISI), das bereits 2005 als Joint Venture zwischen Siemens Healthcare und dem Radiologischen Institut der FAU gegründet worden ist, kommt hierbei eine wichtige Funktion bei der Entwicklung und Umsetzung innovativer bildgebender Verfahren im Rahmen des Medical Valley EMN zu. Die enge Zusammenarbeit von Lehrstühlen der Medizinischen, Technischen und Naturwissenschaftlichen Fakultäten der FAU mit Siemens Healthcare, Fraunhofer IIS und circa 50 medizintechnischen Unternehmen der Metropolregion komplettiert die exzellente Forschungs-umgebung in Erlangen und wird zusätzlich durch das Zentralinstitut für Medizintechnik (ZiMT) unterstützt.

Entwicklungen in der Lehre

Bereits 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.

Die Fertigstellung des Hörsaalzentrums der Medizinischen Fakultät im Ulmenweg verbessert die räumliche Ausstattung nicht nur hinsichtlich der Lehre, sondern bietet in der vorlesungsfreien Zeit auch exzellente Räumlichkeiten für Kongresse, Tagungen und öffentliche Veranstaltungen, wobei das großzügige Foyer auch für Empfänge und Posterausstellungen genutzt werden kann.

Die neuerdings fünf an der Medizinischen Fakultät Erlangen existierenden Studiengänge Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekulare Medizin (Bachelor und Master), Logopädie (Bachelor) und Medical Process Management (Master) werden im letzten Teil des Forschungsberichtes vorgestellt. Die Medizinische Fakultät hat erreicht, dass die Erlanger Studierenden der Humanmedizin sowohl beim ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung sehr gut abschneiden als auch in der klinischen Ausbildung hinsichtlich der Staatsexamensergebnisse regelmäßig stabil in der Spitzengruppe der 36 Medizinischen Fakultäten platziert sind. Um diese Positionen zu halten, ist die Fakultät kontinuierlich bemüht, neue Entwicklungen aufzugreifen 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 auch kein früherer Start in den ärztlichen Beruf möglich erscheint. In einem Memorandum hatte sich die Fakultät gegen die generelle Umsetzung des sogenannten „Bologna-Prozesses“ im Medizinstudium ausgesprochen. In speziellen Bereichen, wie den Studiengängen Logopädie, Medical Process Management

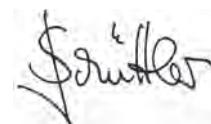
und Molekulare Medizin, sind Bachelor- und Master-Strukturen bereits voll etabliert.

Mit Mitteln aus den Studienbeiträgen wurde bereits im Sommersemester 2007 das Skills Lab PERLE (Praxis Erfahren und Lernen) ins Leben gerufen. Hier können sich Studierende, unterstützt von Fachärztinnen und Fachärzten und besonders ausgebildeten studentischen Tutorinnen und Tuto ren, 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 werden konsequent evaluiert, und die Professionalisierung des Managements der Studierenden im Praktischen Jahr (elftes und zwölftes Semester) wurde umgesetzt.

Im Namen des Fakultätsvorstands möchte ich allen Mitgliedern der Medizinischen Fakultät danken, die an der Gestaltung dieses Forschungsberichtes mitgewirkt haben. Besonderer Dank gilt U. Niederweis, Prof. Dr. K. Schiebel und Dr. S.A. Thomas für die Koordination und ihre Mithilfe bei der Formulierung des Berichtes. Der Forschungsbericht ist auch über die Homepage des Dekanates der Medizinischen Fakultät abrufbar sowie dem Internetauftritt des UK Erlangen zu entnehmen.

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

Erlangen, im Juli 2013



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

Abkürzungen

- B.Sc.: Bachelor of Science
- BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung
- DFG: Deutsche Forschungsgesellschaft
- FAU: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- GK: Graduiertenkolleg
- IZKF: Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung
- M.Sc.: Master of Science
- NFZ: Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
- SFB: Sonderforschungsbereich
- UK Erlangen: Universitätsklinikum Erlangen

Institut für Anatomie

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. Winfried Neuhuber

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Innervation des Verdauungstraktes
- Nervensystem, Entzündung und Schmerz
- Zellbiologie des NF2 Tumorsuppressor Proteins

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl I bildet zusammen mit dem Lehrstuhl II das Institut für Anatomie. Am Lehrstuhl I sind insgesamt 16 Beschäftigte angestellt (davon fünf über Drittmittel finanziert). Die Forschungen werden durch sechs promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, acht Promovierende (Medizin und Molekulärmedizin) und sechs technische Assistentinnen und 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 und Weiterbildung wichtig ist.

Die meisten Arbeitsgruppen erforschen Innervationsverhältnisse im Bereich des Autonomen Nervensystems, vor allem im Verdauungstrakt; 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 molekulärbiologischer Methoden finden dabei Anwendung. Die Labor- und Geräteausstattung steht auf Kollaborations- bzw. Dienstleistungsbasis anderen Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät und auch anderer Fakultäten zur Verfügung.

Forschung

Innervation des Verdauungstraktes

Projektleiter: Prof. Dr. W. Neuhuber, Prof. Dr. J. Wörl, PD Dr. M. Raab, Prof. Dr. A. Brehmer
Schwerpunkte der Untersuchungen an der Speiseröhre betrafen einerseits neue Mediatoren der enterischen Co-Innervation der quergestreiften Ösophagussmuskulatur, insbesondere Serotonin, mit zwar bekannter, jedoch wenig verstandener Wirkung, andererseits die Myosin-Typisierung der quergestreiften Ösophagussmuskulatur bei Maus und Mensch.
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 ihres Rezeptorbesatzes (Muskarinrezeptoren, CGRP-Rezeptoren) weiter charakterisiert werden. Befunde zu engen Kontakten zwischen IGLEs und verschiedenen neuronalen und glialen Strukturen der myenterischen Ganglien, die auf synaptische Wirkungen hindeuten, wurden durch Untersuchungen zur Ausstattung mit präsynaptischen Proteinen, die an der Vesikelfreisetzung beteiligt sind, z. B. Synaptotagmin1 und Bassoon, ergänzt.

Neben der Fortführung von Untersuchungen zur Aufklärung normaler Strukturen des Enterischen Nervensystems (ENS; Identifizierung und Quantifizierung von Neuronentypen des Menschen) sind in Kooperation mit brasilianischen Partnern (Prof. Dr. A. da Silveira) Arbeiten veröffentlicht worden, die die immunhistochemisch-morphologische Charakterisierung des ENS und assoziierter Strukturen bei einer chronischen Motilitätsstörung (Megacolon bei Chagas-Krankheit) zum Ziel hatten. Diese Arbeiten dienen als Modell zur Charakterisierung anderer gastrointestinaler Störungen.

Nervensystem, Entzündung und Schmerz

Projektleiter: Prof. Dr. W. Neuhuber
Gemeinsam mit Kollegen aus der Medizinischen Klinik 4 - Nephrologie und Hypertensiologie wurden entzündungsrelevante Nervenfaserspopulationen im Nierenparenchym weiter studiert.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie wurden die Studien zur Innervation der kranialen Dura sowie zu der

neuronalen Modulation bei experimenteller Colitis weitergeführt.

Zellbiologie des NF2 Tumorsuppressor Proteins

Projektleiter: PD Dr. M. Kressel
Das Neurofibromatose Typ 2 (NF2) Protein Merlin ist ein klassisches Tumorsuppressor-Protein, was bedeutet, dass eine Funktionseinschränkung dieses Proteins, z. B. durch ererbte NF2 Genmutationen, zum Auftreten von Tumoren, typischerweise von Akustikus-Neurinomen am VIII Hirnnerven führt. Erkenntnisse, die hauptsächlich an der Drosophila gewonnen wurden, legen nahe, dass das NF2 Protein eine der steuernden Komponenten des sogenannten Hippo Pathways ist, der sich als universeller zellulärer Regulationsmechanismus zur Größenkontrolle von Gliedmaßen und Organen herausgestellt hat. Die zellbiologischen Untersuchungen zur Funktionsaufklärung des NF2 Proteins wurden weitergeführt. Schwerpunktmaßig wird dabei die subzelluläre Lokalisation von Merlin untersucht, nachdem sich herausgestellt hatte, dass eine Isoform des NF2 Proteins als nukleozytoplasmatisches shuttle Protein funktioniert, was die klassische Vorstellung vom zellulären Wirkungsort von Merlin ausschließlich an der Plasmamembran erweitert hat und einen proliferationsregulierenden Mechanismus im Zellkern nahe legte. Die Mechanismen, die die jeweilige zytoplasmatische bzw. nukleäre Lokalisation bestimmen, werden mit einem Repertoire von molekulärbiologischen und morphologischen Methoden untersucht, um die Bereiche oder Domänen im Protein einzugrenzen, die für die jeweilige subzelluläre Lokalisation von Bedeutung sind. Dabei stellte sich heraus, dass der Transport in den Zellkern eng an die Bindung des Proteins an spezifische Membranen des endlysosomal Systems gekoppelt ist, deren genaue Herkunft weiter untersucht wird.

Lehre

Beide Anatomischen Lehrstühle bestreiten gemeinsam die Lehre in diesem Fach. Dabei kommt dem Lehrstuhl I 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 Beschäftigten des Lehrstuhls leisten auch Lehrexport in den klinischen Studienabschnitt und in andere Fakultäten.

Ausgewählte Publikationen

Jabari S, da Silveira AB, de Oliveira EC, Neto SG, Quint K, Neuhuber W, Brehmer A (2011) Partial, selective survival of nitrergic neurons in chagasic megacolon. *Histochem Cell Biol*, 135: 47-57

Kustermann A, Neuhuber W, Brehmer A (2011) Calretinin and Somatostatin Immunoreactivities Label Different Human Submucosal Neuron Populations. *Anat Rec*, 294: 858-869

Hempfling C, Neuhuber WL, Wörl J (2012) Serotonin-immunoreactive neurons and mast cells in the mouse esophagus suggest involvement of serotonin in both motility control and neuroimmune interactions. *Neurogastroenterol Motil*, 24: e67-78

Horling L, Neuhuber WL, Raab M (2012) Pitfalls using tyramide signal amplification (TSA) in the mouse gastrointestinal tract: endogenous streptavidin-binding sites lead to false positive staining. *J Neurosci Methods*, 204: 124-32

Jabari S, da Silveira AB, de Oliveira EC, Neto SG, Quint K, Neuhuber W, Brehmer A (2012) Selective survival of calretinin- and vasoactive-intestinal-peptide-containing nerve elements in human chagasic submucosa and mucosa. *Cell Tissue Res*, 349: 473-81

Jabari S, da Silveira AB, de Oliveira EC, Quint K, Neuhuber W, Brehmer A (2012) Preponderance of inhibitory versus excitatory intramuscular nerve fibres in human chagasic megacolon. *Int J Colorectal Dis*, 27: 1181-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. H.-R. Berthoud, University of Louisiana, Baton Rouge: USA

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

Dr. M. Giovannini, Institut Curie, INSERM, Paris: France

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

Prof. F. Schrödl, Augenklinik SALK, University of Salzburg, Salzburg: Austria

Prof. Dr. A. da Silveira, Department of Anatomy, University of Uberlandia, Uberlandia: Brazil

Prof. Y. Shimizu, Department of Basic Veterinary Science, Gifu University, Gifu: Japan

Prof. J.-P. Timmermans, Institute of Histology and Cell Biology, University of Antwerp, Antwerp: Belgium

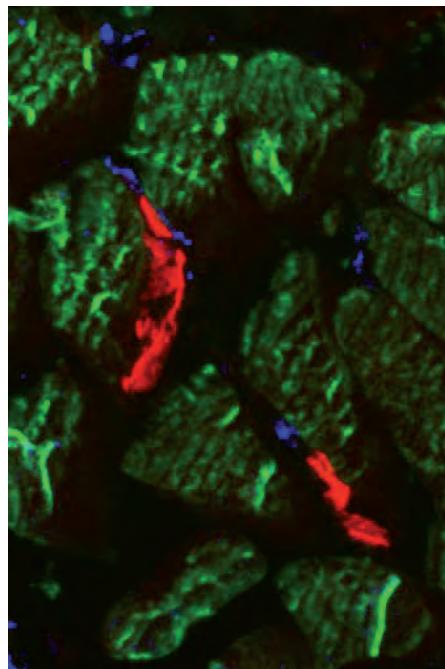
Kongresse und überregionale Fortbildungen

23.-25.02.2011: 8th International Course on Diagnostics and Surgery of Salivary Gland Diseases in Consideration of New Techniques (gemeinsam mit HNO-Klinik Erlangen), Erlangen

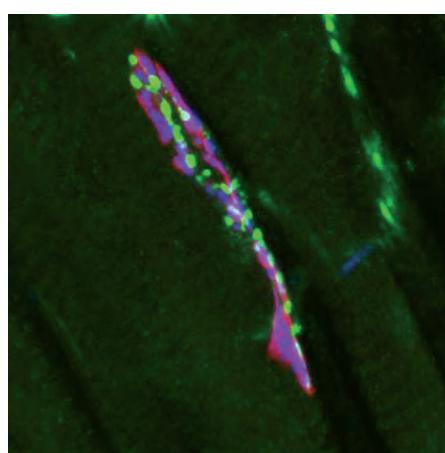
17.-20.05.2011: 10th International Erlangen Course in Facial Plastic Surgery (gemeinsam mit HNO-Klinik Erlangen), Erlangen

05.-06.10.2012: Aufbau- und Masterkurs der Gesellschaft für Fußchirurgie, Erlangen

08.12.2012: Fortgeschrittenenkurs im Rahmen des 28. Nürnberger Arthroskopiekurses und Gelenksymposiums (gemeinsam mit Klinik für Unfall- und Orthopädische Chirurgie des Klinikums Nürnberg), Erlangen



Quergestreifte Muskelfasern im Ösophagus der Maus, immungefärbt für schnelles Myosin (grün). An den motorischen Endplatten (rot) endigen enterische VIP-immunreaktive Axone (blau).



Motorische Endplatte im Ösophagus der Maus, markiert mit α -Bungarotoxin (rot), die sowohl vagal cholinerg (blau) als auch enterisch serotoninerg (grün) innerviert wird.

Institut für Anatomie

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. Friedrich Paulsen

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Friedrich Paulsen
Tel.: +49 9131 8522865
Fax: +49 9131 8522862
anat2.gl@anatomie2.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Pathophysiologie der Meibomdrüsendiffunktion (MGD)
- Neurodegenerative Veränderungen in der Retina der DBA/2J Maus
- Charakterisierung und Detektion von Surfactant Proteinen
- Projekt Prüfungsangst
- Untersuchungen zur Glaukompathogenese

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Anatomie II bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Anatomie I das Institut für Anatomie. Seit dem Amtsantritt von Prof. Dr. F. Paulsen 2010 als neuem Vorstand befindet sich das Institut in einer kontinuierlichen Umstrukturierungs- und Renovierungsphase, die voraussichtlich erst Ende 2014 abgeschlossen sein wird. In den vergangenen beiden Jahren wurde der größte Teil der Büroflächen saniert, neu eingerichtet und ausgestattet. Mit der Erneuerung eines Teils der Laborflächen wurde begonnen. Derzeit sind am Lehrstuhl 25 Beschäftigte tätig, sieben davon wurden aus Drittmitteln finanziert. An den wissenschaftlichen Arbeiten waren acht Promovierende, zwei Diplomanden und ein Bachelorand der Molekularmedizin beteiligt. Im Unterricht waren die funktionelle Anatomie des Körpers einschließlich Embryologie, die gesamte Mikroskopische Anatomie und Teile der Neuroanatomie vertreten. Außerdem beteiligten sich Beschäftigte des Lehrstuhls für Anatomie II am Unterricht der Makroskopischen Anatomie im Lehrstuhl für Anatomie I. Es bestanden Zusammenarbeiten mit anderen Projekten insbesondere im Hinblick auf die SFB Initiative „Heiserkeit“ sowie langjährige internationale

Kooperationen. Die am Lehrstuhl ansässige W2-Professur wurde 2011 mit Herrn Prof. Dr. L. Bräuer besetzt, der sich mit oberflächenaktiven Proteinen (hauptsächlich Surfactant Proteinen) beschäftigt und die Forschungsschwerpunkte des Lehrstuhls unterstützt. Prof. Dr. F. Paulsen erhielt im Sommer 2012 einen Ruf an die Medizinische Universität Wien, den er mittlerweile zurückgegeben hat.

Forschung

Pathophysiologie der Meibomdrüsendiffunktion (MGD)

Projektleiter: F. Garreis, Dr. U. Hampel, Prof. Dr. F. Paulsen

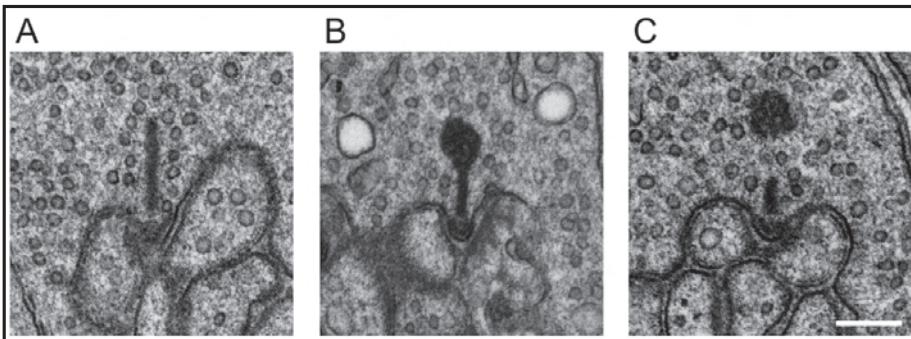
Die Meibomdrüsendiffunktion (MGD), die eine diffuse Veränderung der Meibomdrüsen (spezialisierte Talgdrüsen) darstellt, ist die häufigste Ursache für ein Trockenes Auge (DES), das mit einer Prävalenz von 12 Millionen Betroffenen allein in Deutschland auftritt. Man geht derzeit davon aus, dass die MGD auf eine Obstruktion des Hauptausführungsganges der Meibomdrüsen zurückzuführen ist, die auf einer Hyperkeratinisierung des Ausführungsgangseptithels basiert sowie auf einer Viskositätssteigerung des Meibum. Allerdings sind die molekularen Mechanismen für diesen Prozess ungeklärt. Zahlreiche Proteine spielen im Rahmen der epidermalen Differenzierung und Keratinisierung eine Rolle. Sie bilden den „epidermalen Differenzierungskomplex“ (EDC). Außer epidermaler Differenzierung und Keratinisierung dienen sie allerdings auch der angeborenen Immunabwehr und gehören zur Gruppe der antimikrobiellen Proteine (AMP). Wir vermuten, dass chronische Entzündungsprozesse an der Augenoberfläche AMPs hochregulieren, die zum EDC gehören und die gleichzeitig in epidermale Differenzierungs- und Keratinisierungsprozesse involviert sind. Die Induktion der EDC assoziierten AMPs triggert somit die Hyperkeratinisierung der Meibomdrüsenausführungsgänge und steigert die Viskosität des Meibum. Ziel der Untersuchungen ist es, durch *in vivo* Experimente an einem etablierten Trockenen Auge Mausmodell und durch *in vitro* Experimente an ein- und dreidimensional kultivierten Meibozyten tiefere Einblicke in die Pathophysiologie der MGD zu erhalten und Faktoren zu charakterisieren, die als mögliche Ziele für einen therapeutischen Einsatz bei der MGD dienen können.

Neurodegenerative Veränderungen in der Retina der DBA/2J Maus

Projektleiter: PD Dr. M. Scholz, Prof. Dr. F. Paulsen
In enger Zusammenarbeit mit der Augenklinik Erlangen (Prof. Dr. J. Kremers; Experimentelle Ophthalmologie) und dem Lehrstuhl für Tierphysiologie des Departments Biologie (Prof. Dr. J.H. Brandstätter) wurden morphologische und molekularbiologische Untersuchungen zu Aufbau und Veränderungen der Retina im Glaukommodell der DBA/2J Maus durchgeführt. Vorangegangene elektrophysiologische Auswertungen der Reizantworten retinaler Neuronen zeigten funktionelle Ausfälle, die auf eine Beteiligung der Photorezeptoren am degenerativen Prozess innerhalb der Retina dieser Maus schließen lassen. Im Rahmen unserer Untersuchungen konnten sowohl eine Reduktion in der Dicke der äußeren plexiformen Schicht der DBA/2J Retina, der Bereich der ersten synaptischen Verbindungen zur Weiterleitung visueller Signale, als auch eine altersabhängige und fortschreitende degenerative Veränderung in der strukturellen Morphologie der Stäbchen Bandsynapsen selbst gefunden werden. Dieser Synapsen Phänotyp wurde durch unsere Studien erstmals in diesem Tiermodell beschrieben und kann entscheidend zur weiteren Erklärung der neurodegenerativen Veränderungen der Retina im Modell der DBA/2J Maus beitragen.

Charakterisierung und Detektion von Surfactant Proteinen

Projektleiter: M. Schicht, Prof. Dr. L. Bräuer, Prof. Dr. F. Paulsen
Neben der sukzessiven Detektion und Charakterisierung von oberflächenaktiven Proteinen gelang es nun, durch Genomanalysen zwei bislang unbeschriebene Proteine zu charakterisieren, die aufgrund ihrer ermittelten physikochemischen Eigenschaften eine neue Gruppe von Surfactant Proteinen darstellen könnten. Mittels eigens etablierter Oligonukleotide (Primer) und Anti-Peptid-Antikörper konnte erstmals der Nachweis dieser Surfactant Proteine (als SP-G und SP-H bezeichnet) in unterschiedlichen humanen Geweben erbracht werden, z. B. in den Geweben des okulären Systems, in der Niere, im Parenchym des Hodens, in der Leber und anderen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass verschiedene Stämme von *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* Proteine exprimieren und sezernieren, die mit kommerziell verfügbaren Antikörpern reagieren, welche ursprünglich gegen humane Surfactant



Die Bandsynapsen der Stäbchen Photorezeptorzellen in der Retina der DBA/2J Maus zeigen mit zunehmendem Alter strukturelle Veränderungen auf. Die morphologischen Ausprägungen der synaptischen Bänder wurden als stabförmig (A), keulenförmig (B) und kugelförmig (C) klassifiziert. Maßstab: 0,2 mm.

Proteine gerichtet sind. Die Ergebnisse spiegeln möglicherweise die Existenz einer neuen Gruppe bakterieller Proteine wider, die momentan in den jeweiligen Sequenz- und Strukturdatenbanken fehlen.

Projekt Prüfungsangst

Projektleiter: Dr. O.Y. Tektas, PD Dr. M. Scholz, Prof. Dr. F. Paulsen

Prüfungsangst ist unter Studierenden ein weit verbreitetes Phänomen und kann bei Betroffenen über schlechtere Studienleistungen hinaus zu psychischen und somatischen Erkrankungen sowie zur Entwicklung von Suchterkrankungen führen. Seit 2012 bietet der Lehrstuhl für Anatomie II unter Einbeziehung von zahlreichen Kooperationspartnern ein Modellprojekt an, das sich an Betroffene richtet. Das Angebot umfasst eine Vorlesungsreihe mit Gastdozenten sowie verschiedene, von spezialisierten Psychologen durchgeführte Seminare.

Gleichzeitig werden im Rahmen dieses Projektes Untersuchungen zur Thematik durchgeführt. In einer groß angelegten Befragung der Studierenden der Medizinischen Fakultät der FAU konnten wichtige Erkenntnisse über die Prävalenz der Prüfungsangst, Auswirkungen auf die studienspezifischen Leistungen und Zusammenhänge zum Substanzmittelkonsum/-missbrauch gewonnen und publiziert werden. Derzeit wird im Rahmen des Projektes die Langzeiteffizienz verschiedener Therapie- und Betreuungsmaßnahmen untersucht.

Untersuchungen zur Glaukompathogenese

Projektleiter: Dr. O.Y. Tektas, Prof. Dr. M. Eichhorn, Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll

Das Glaukom umfasst eine Reihe verschiedener Augenerkrankungen und ist definiert als eine progrediente Schädigung des Sehnervs. Einer der Hauptrisikofaktoren für die Erkrankung ist

ein erhöhter Augeninnendruck. Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist bis heute ungeklärt. In Zusammenarbeit mit mehreren Arbeitsgruppen (Münster, London/GB, Wisconsin und New York City/USA) werden am Lehrstuhl für Anatomie II Veränderungen in den Kammerwasserabflusswegen und in Sehnerven untersucht. Außer morphologischen und molekularbiologischen Untersuchungen von Spendergeweben von Patienten mit verschiedenen Glaukomformen (Pigmentdispersionsglaukom, Uveitis-induziertes Glaukom, Primäres Offenwinkelglaukom) arbeitet die Gruppe an verschiedenen tierexperimentellen Modellen. In Zusammenarbeit mit der Forschergruppe um Dr. J. Danias (New York City) werden Veränderungen im Trabekelwerk von Schafaugen mit medikamenteninduziertem Glaukom untersucht. Darüber hinaus konnte die Erlanger Gruppe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Dr. D. Overby (London) jüngst signifikante Veränderungen im Trabekelwerk von Mäusen mit medikamenteninduzierter Augeninnendruckerhöhung beschreiben.

Lehre

Der Lehrstuhl für Anatomie II hat die Vorlesungen der funktionellen Anatomie des Menschen mit begleitenden Demonstrationskursen, die allgemeine und spezielle Histologie einschließlich Embryologie mit den Kursen der mikroskopischen Anatomie und zugehörigen Seminaren organisiert. Im Kurs zur funktionellen und klinischen Anatomie des Bewegungsapparates gelang es, die Studierenden vermehrt an entsprechenden Feuchtplänen auszubilden, die seit 2010 kontinuierlich erstellt werden. Die mikroskopische Anatomie wird konzeptuell in ein Modell der Zukunft überführt, dass sich die virtuelle Histologie zunutze macht. In diesem Zusammenhang ist in Zusammenarbeit

mit dem Institut für Anatomie der Universität Regensburg (Lehrstuhl für Histologie, Prof. Dr. R. Witzgall) und in enger Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für integrierte Schaltungen sowie der virtuellen Hochschule Bayern ein erster Online-Kurs „Allgemeine Anatomie mit klinischen Bezügen“ über die virtuelle Hochschule Bayern buchbar, der für alle bayerischen Studierenden kostenlos ist. Außerdem können die meisten in den Histologiekursen in Erlangen und Regensburg verwendeten Präparate hochauflösend online angesehen werden. Alle Veranstaltungen werden von Studierenden der Humanmedizin, Zahnmedizin und Molekularmedizin besucht. Ebenfalls werden Studierende im Studiengang Medical-Process-Management in Anatomie ausgebildet. Darüber hinaus bringen sich Prof. Dr. M. Eichhorn und Prof. Dr. F. Paulsen in die Unterrichtsveranstaltungen der MAOT und SAOT ein und organisieren für interessierte Studierende der Medizintechnik die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Vorlesung und an Demonstrationskursen.

Ausgewählte Publikationen

Garreis F, Gottschalt M, Schlorf T, Gläser R, Harder J, Wörtsch D, Paulsen FP (2011) Expression and regulation of antimicrobial peptide psoriasin (S100A7) at the ocular surface and in the lacrimal apparatus. Invest Ophthalmol Vis Sci, 52: 4914-22

Bräuer L, Schicht M, Stengl C, Heinemann F, Götz W, Scholz M, Paulsen F (2012) Detection of surfactant proteins A, B, C, and D in human gingiva and saliva. Biomed Tech (Berl), 57: 59-64

Fuchs M, Scholz M, Sendelbeck A, Atorf J, Schlegel C, Enz R, Brandstätter JH (2012) Rod photoreceptor ribbon synapses in DBA/2J mice show progressive age-related structural changes. PLoS ONE, 7: e44645

Hampel U, Klonisch T, Sel S, Schulze U, Garreis F, Paulsen FP (2012) Relaxin 2 is functional at the ocular surface and promotes corneal wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci, 53: 7780-90

Tektaş OY, Paulsen F. (2012) Medizinstudium: Gegen die Prüfungsangst. Deutsches Ärzteblatt, 109: 29-30

Rausch F, Schicht M, Paulsen F, Ngueya I, Bräuer L, Brandt W (2012) „SP-G“, a putative new surfactant protein-tissue localization and 3D structure. PLoS ONE, 7: e47789

Internationale Zusammenarbeit

E. Cuerda, University, Madrid: Spain

M. Wilcox, University, Sydney: Australia

Y. Diebold, University, Valladolid: Spain

M. Berry, University, Bristol: UK

P. Kaufman, University, Madison: USA

D. Overby, University, London: UK

J. Danias, University, New York City: USA

D. Sullivan, University, Boston: USA

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 (kommissarisch)

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

Ansprechpartner

Prof. Dr. phil. nat. Ralf Enz
Tel.: +49 9131 8524185
Fax: +49 9131 8522485
ralf.enz@biochem.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Der inhibitorische Glycinrezeptor und assoziierte Erkrankungen
- In-vivo Funktionen von Glycin Transportern
- Molekulare Heterogenität und Posttranskriptionale Modifikationen von Proteinen
- Struktur und Funktion synaptischer Signalkomplexe im zentralen Nervensystem

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 30 Beschäftigte, von denen die Hälfte über Drittmittel finanziert wird. Die Forschungsprojekte werden durch acht promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, sieben Promovierende und acht technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

Forschung

Der inhibitorische Glycinrezeptor und assoziierte Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. C.-M. Becker, Dr. C.J. Kluck, Prof. Dr. C. Villmann, Dr. V. Eulenburg, Dr. N. Vogel

Nach Glycin-Bindung an postsynaptisch lokalisierte Glycinrezeptoren öffnen diese einen intrinsischen Chloridkanal, der für die Hemmung der postsynaptischen Zelle verantwort-

lich ist. Mutationen in Glycinrezeptor-Genen sind mit motorischen Bewegungsstörungen, wie dem Krankheitsbild der Hyperekplexie (Startle-Disease, Stiff-Baby-Syndrome), beim Menschen assoziiert und durch verstärkte Schreckreaktionen und episodische Muskelsteifheit gekennzeichnet. Der Glycinrezeptor ist ein pentamerer Ionenkanal, der von zwei α- und drei β-Untereinheiten gebildet wird. Jede seiner Untereinheiten besitzt vier Transmembrandomänen, welche durch extra- und intrazelluläre Schleifen miteinander verbunden sind. Der besondere Fokus der Arbeitsgruppe liegt in der Aufklärung der Pathomechanismen krankheitsassoziiierter Mutationen des Glycinrezeptors. Hyperekplexie beim Menschen wird sowohl dominant als auch rezessiv mit unvollständiger Penetranz vererbt. Eine neu charakterisierte dominante Mutation in der Ligandenbindungsdomäne beeinflusst direkt die Glycinbindung, während die meisten rezessiven Mutationen in der Ligandenbindedomäne oft eine reduzierte Oberflächenexpression zeigen. Dies kann auf eine endoplasmatische Retention und eine beschleunigte proteasomale Degradation des Glycinrezeptors zurückgeführt werden. Die so veränderte Biogenese des Glycinrezeptors führt schließlich zur reduzierten Oberflächenlokalisierung.

Ähnliche Phänotypen wie beim Menschen existieren auch in Mausmodellen, die Glycinrezeptordefekte tragen (spastic, spasticus und oscillator). Hier konnte unsere Arbeitsgruppe bereits in der Vergangenheit zeigen, dass die spastic Maus eine stark reduzierte Glycinrezeptorexpression aufweist, die durch eine Insertion eines Retrotransposons, genannt LINE-Element, verursacht wird. Obwohl diese Insertion außerhalb des für den Glycinrezeptor kodierenden Bereiches lokalisiert ist, konnten wir jetzt zeigen, dass diese Veränderung des GLRB Gens in Abhängigkeit vom genomischen Umfeld in fehlerhaftem Spleisen der mRNA resultiert.

In einem weiteren Projekt wird untersucht, ob Seren von Patienten, die an einem nicht-erblichen Stiff-Person-Syndrome leiden, Autoantikörper gegen den Glycinrezeptor enthalten. In diesem Teilprojekt untersuchen wir, welche Glycinrezeptor Epitope von den Patientenserien erkannt werden, um so in vitro den Pathomechanismus dieser Autoimmunerkrankung zu untersuchen.

Zusammenfassend konnte durch die Analyse von neu beschriebenen Mutationen das Wissen um kritische Loops und ihre Rolle in der Faltung und Assemblierung in funktionale Pentamere erweitert und die Sensitivität der Li-

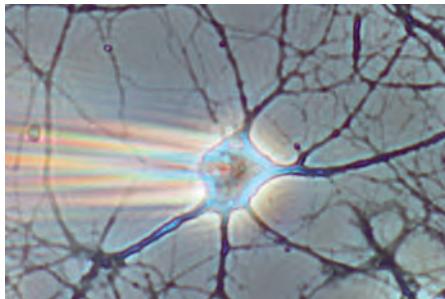
gandenbindungstasche gegenüber räumlichen Veränderungen gezeigt werden. Auch eine komplexe Veränderung des Spleißverhaltens von GlyR-Gentranskripten kann krankheitsauslösend sein. Seren von Patienten, die an einer spät einsetzenden Hyperekplexie leiden, können Antikörper gegen den Glycinrezeptor enthalten.

In-vivo Funktionen von Glycin Transportern

Projektleiter: Dr. V. Eulenburg
Neurotransmission mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung erfordert eine rasche Beendigung der Signalweiterleitung. An glycinergen Synapsen wird dies durch Aufnahme des Neurotransmitters Glycin in die Nervenendigung sowie in die umgebenden Glia Zellen durch hoch affine Transporter, genannt GlyT1 und GlyT2, vermittelt. Durch komplexe genetische Ansätze und biochemische sowie verhaltensbiologische Analysen konnten wir zeigen, dass der in Neuronen und in Glia Zellen exprimierte GlyT1 in vivo je nach Zelltyp unterschiedliche Funktionen erfüllt. Während Inaktivierung der GlyT1 Expression in Glia Zellen zu schweren hypotonen Bewegungsstörungen führt, resultiert der Verlust von neuronalem GlyT1 in Störungen in höheren Hirnfunktionen, wie Lernen und Gedächtnis. Interessanterweise scheinen sich die präzisen Funktionen der jeweiligen GlyT Populationen während der Entwicklung zu verändern. Wir konnten zeigen, dass im neonatalen Tier die extrazelluläre Glycin Konzentration fast ausschließlich von glialem GlyT1 kontrolliert wird, im adulten Tier wird diese Aufgabe zumindest teilweise von neuronal exprimiertem GlyT2 übernommen. Dies geht einher mit Änderungen im Expressionsniveau der jeweiligen Transporter. Diese Erkenntnisse führen zu einem besseren Verständnis, wie neuronal bzw. glial exprimierte Transporter synaptische Übertragung beeinflussen.

Molekulare Heterogenität und Posttranskriptionale Modifikationen von Proteinen

Projektleiter: Dr. W. Xiang
Die Identifizierung der pathologischen, molekularen Veränderungen ist entscheidend für die Entwicklung besserer Diagnose- und Therapiemethoden der neurodegenerativen Erkrankungen und vieler anderer ZNS Erkrankungen. Wir entwickeln Massenspektrometrie-basierte Methoden zur Bestimmung von molekularen Heterogenitäten mit Fokus auf den Pathologie-relevanten genetischen Polymorphismen und



Patch-clamp Technik an hippocampalen Neuronen

Mutationen sowie Lipidveränderungen. Auf Proteinniveau befassen wir uns mit der Charakterisierung von posttranslationalen Proteinmodifikationen (PTM) durch MALDI-TOF-MS und LC-ESI-MS/MS: nach Auftrennung komplexer Proteingemische werden Peptid-Massen-Fingerabdrücke mit Spektren aus Datenbanken verglichen. Informationen zur Position der Modifikation erhalten wir durch die komplementäre Technik der LC-ESI-MS/MS.

Oxidativer Stress ist ein bedeutender pathologischer Faktor in vielen neurodegenerativen Erkrankungen. Bei oxidativem Stress kommt es in der Zelle zur Radikalbildung, die mit PTM von Aminosäureresten einhergeht. Um die molekularen und zellulären Effekte von oxidativem Stress in Bezug auf PTM zu verstehen, untersuchen wir durch oxidativen Stress-induzierte PTM von α Synuclein, welches das entscheidende Protein in der Pathogenese des Parkinson Syndroms darstellt. Unsere Studien zeigen, dass oxidative PTM die strukturellen und funktionellen Eigenschaften von α Synuclein signifikant verändern können. Darüber hinaus beschleunigen einige oxidative PTM die Bildung der α Synuclein Spezies, die schließlich den neuronalen Zelltod auslösen.

Struktur und Funktion synaptischer Signalkomplexe im zentralen Nervensystem

Projektleiter: Prof. Dr. R. Enz, Dr. R. Dahlhaus
Die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems wird durch ein koordiniertes Zusammenspiel von Rezeptoren und Ionenkanälen reguliert, welche mit Enzymen und Adapterproteinen zu synaptischen Signalkomplexen assemblieren. Störungen führen zu Krankheiten, wie Epilepsie und Autismus. Daher stellen synaptische Proteine interessante Zielstrukturen für neue Therapieansätze dar.

Um molekulare Mechanismen der synaptischen Signalübertragung zu entschlüsseln, untersuchen wir Aufbau, Expression und Funktion synaptisch lokalisierter Signalkomplexe, die mit

metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) und GABA_A Rezeptoren (GABA_AR) assoziiert sind. Als mGluR Bindepartner identifizierten wir die Proteinphosphatase PP1, Mitglieder der SUMOylierungskaskade und Bande 4.1 Proteine. Weiterhin fanden wir, dass GABA_AR mit PNUTS und ZIP Proteinen interagieren. Wir verglichen die Expression interagierender Proteine in der Retina, kartierten an den Bindungen beteiligte Proteindomänen und analysierten deren 3D-Struktur. So wiesen wir die Existenz multimerer Signalkomplexe, bestehend aus GABA_AR, PNUTS/PP1 und ZIP3/PKC bzw. aus mGluRs, PP1 und SUMO Proteinen nach. Diese Proteinkomplexe regulieren intrazelluläre Signalkaskaden und die subzelluläre Zielsteuerung der Rezeptoren.

Das Fragile X Syndrom gehört zur Gruppe der Autismuserkrankungen und wird durch den Verlust des Fragile X Mental Retardation Proteins FMRP verursacht. FMRP steuert die unmittelbar nach synaptischer Stimulation einsetzende Proteinbiosynthese in Abhängigkeit von mGluR Signalkaskaden. Hierzu assoziiert FMRP mit mRNAs des Säugerhirns und kontrolliert deren Transport und Translation. Wir untersuchen die Rolle zweier neuer Proteine hierbei.

Lehre

Beide 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 im Fach Neurowissenschaften.

Ausgewählte Publikationen

Düttig E, Schröder-Kress N, Sticht H, Enz R (2011) SUMO E3 ligases are expressed in the retina and regulate SUMOylation of the metabotropic glutamate receptor 8b. *Biochem J*, 435: 365-71

Urbanczyk A, Jünemann A, Enz R (2011) PKC β -interacting protein ZIP3 is generated by intronic polyadenylation, and is expressed in the brain and retina of the rat. *Biochem J*, 433: 43-50

Becker K, Braune M, Benderska N, Buratti E, Baralle F, Villmann C, Stamm S, Eulenburg V, Becker CM (2012) A retroelement modifies pre-mRNA splicing: the murine GlrB(spA) allele is a splicing signal polymorphism amplified by long interspersed nuclear element insertion. *J Biol Chem*, 287: 31185-94

Guo D, Xiang W, Seebahn A, Becker CM, Strauss O (2012) Modulation of TTX-sensitive voltage-dependent Na⁺ channels by β -bungarotoxin in rat cerebellar neurons. *BMC Neurosci*, 13: 36

Lall D, Armbruster A, Ruffert K, Betz H, Eulenburg V (2012) Transport activities and expression patterns of glycine transporters 1 and 2 in the developing murine brain stem and spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun*, 423: 661-6

Unterer B, Becker CM, Villmann C (2012) The importance of TM3-4 loop subdomains for functional reconstitution of glycine receptors by independent domains. *J Biol Chem*, 287: 39205-15

Internationale Zusammenarbeit

S. Lummis, Department of Biochemistry, University of Cambridge, Cambridge: UK

A. Vincent, Wetherall Institute, University of Oxford, Oxford: UK

E. Buratti und F. Baralle, International Center of Genetic Engineering and Biotechnology, University Triest, Triest: Italy

T. F. Outeiro und H. V. Miranda, Cell and Molecular Neuroscience Unit, Instituto de Medicina Molecular, University Lisbon, Lisbon: Portugal

Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker Daltonik, Esquire 6000 ESI-IT MS

Bruker Daltonik, Autoflex 1 MALDI-TOF MS

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
- SoxC Proteine
- SoxD Proteine
- SoxE Proteine
- Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse
- GCM-Proteine als Schalter der Organentwicklung
- 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 sowie der Professur für Bioinformatik 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 interfakultären Emil-Fischer-Zentrums. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 36 Beschäftigte (davon 22 über Drittmittel finanziert). In den Arbeitsgruppen werden transkriptionelle und posttranskriptionelle Steuerungsprozesse sowie β-Thymosine in ihren molekularen Wirkmechanismen und 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 Regulatorpro-

teine, die während der Entwicklung des Säugernervensystems an der Determination und Differenzierung von neuralen 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.

SoxC Proteine

Projektleiterin: PD Dr. E. Sock

Alle SoxC Proteine kommen nach eigenen Beobachtungen 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, Skeletfehlbildungen 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 neuralen Reifungsprozessen geschlossen werden.

SoxD Proteine

Projektleiter: Prof. Dr. 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.

SoxE Proteine

Projektleiter: Prof. Dr. 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 neuralen Stammzellen verantwortlich, während Sox10 ihre terminale Differenzierung und das Myelinisierungsprogramm durch Aktivierung zahlreicher Myelingene 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. Ihre Wirkweise umfasst neben der Mediator-vermittelten Rekrutierung der Transkriptionsmaschinerie auch Interaktionen mit Chromatin-remodelierenden Komplexen.

Die im Mausmodell bestimmten Funktionen spiegeln sich auch in humanen Erkrankungen wider. Heterozygot haploinsuffiziente Sox10-Mutationen führen zum Waardenburg-Hirschsprung Syndrom, während dominant-negative heterozygote Mutationen durch eine Kombination des Waardenburg-Hirschsprung Syndroms mit Symptomen peripherer Neuropathie und zentralnervöser Leukodystrophie gekennzeichnet sind.

Signaltransduktion an der sich bildenden neuromuskulären Synapse

Projektleiter: Prof. Dr. S. Hashemolhosseini

Muskelspezifisches MuSK und Lrp4 sind die Hauptschalterproteine der Synaptogenese am postsynaptischen Apparat der neuromuskulären Verbindung. Eigene Arbeiten identifizierten bisher über zehn Bindepartner von MuSK, u. a. Erbin und CK2. Es 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 CK2β-defiziente Mäuse sind myasthenisch. Um die Ursache für die Destabilisierung der AChR Aggregate in CK2β-defizienten Muskeln zu verstehen, wird der Phänotyp mit dem von CK2α/CK2α'-defizienten Muskeln verglichen, es werden 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.

GCM-Proteine als Schalter der Organentwicklung

Projektleiter: Prof. Dr. S. Hashemolhosseini
GCMa und GCMb sind in Säugern bekannte Vertreter der GCM Transkriptionsfaktorfamilie. 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 Wachstumsretardation 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.

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

Projektleiter: Prof. Dr. 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 Glutaminy-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 Fibrinprotein 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

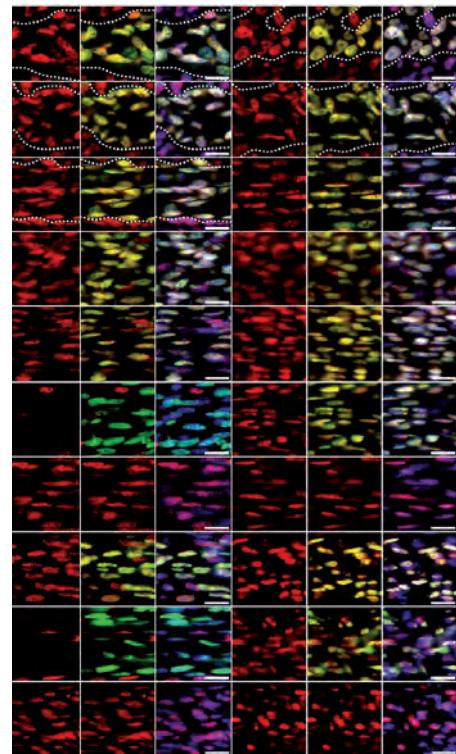
Proteinen und die intrazelluläre Verteilung in lebenden Zellen zu untersuchen. Dabei stellte sich heraus, dass Thymosin β -4 aktiv in den Zellkern transportiert und dort angereichert wird. Auch wenn man für ein Peptid von nur 5000 da Größe erwartet hätte, dass es frei durch die Kernporen diffundieren kann, verteilt sich markiertes Thymosin β -4 nur im Zytoplasma permeabilisierter Zellen, wurde jedoch vom Zellkern ausgeschlossen. Gegenwärtiges Forschungsziel ist die Aufklärung dieses Effektes 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 kürrikularen Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare, Praktika) zur Biochemie und Molekularbiologie für Studierende der Human- und Zahnmedizin im vorklinischen Studienabschnitt durch. Gleches 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 Studierenden der Pharmazie in Form eines Lehrexportes sicher.

Ausgewählte Publikationen

- Küspert M, Hammer A, Bösl MR, Wegner M (2011) Olig2 regulates Sox10 expression in oligodendrocyte precursors through an evolutionary conserved distal enhancer. *Nucleic Acids Res*, 39: 1280-93
- Küspert M, Weider M, Müller J, Hermans-Borgmeyer I, Meijer D, Wegner M (2012) Desert hedgehog links transcription factor Sox10 to perineurial development. *J Neurosci*, 32: 5472-80
- Shakhova O, Zingg D, Schaefer SM, Hari L, Civenni G, Blunschi J, Claudinot S, Okoniewski M, Beermann F, Michic-Probst D, Moch H, Wegner M, Dummer R, Barrandon Y, Cinelli P, Sommer L (2012) Sox10 promotes the formation and maintenance of giant congenital naevi and melanoma. *Nat Cell Biol*, 14: 882-90
- Wahlbuhl M, Reiprich S, Vogl MR, Bösl MR, Wegner M (2012) Transcription factor Sox10 orchestrates activity of a neural crest-specific enhancer in the vicinity of its gene. *Nucleic Acids Res*, 40: 88-101
- Weider M, Küspert M, Bischof M, Vogl MR, Hornig J, Loy K, Kosian T, Müller J, Hillgärtner S, Tamm ER, Metzger D, Wegner M (2012) Chromatin-remodeling factor Brøg1 is required for Schwann cell differentiation and myelination. *Dev Cell*, 23: 193-201
- Wegner M (2013) Mighty bugs: leprosy bacteria turn schwann cells into stem cells. *Cell*, 152: 15-6
- Dr. D. Metzger, Department of Physiological Genetics and Nuclear Signaling, University Strasbourg IGBMC, Strasbourg: France
- Dr. H. Kleinman, NIDCR, NIH, George Washington University, Bethesda: USA
- Dr. A. Goldstein, Department of Biochemistry and Molecular Biology, George Washington University, Washington: USA
- Dr. P. Charnay, Developmental Biology Section, IBENS, École normale supérieure, Paris: France
- Dr. D. Meijer, Department of Genetics, Erasmus Medical Center, Rotterdam: The Netherlands
- Dr. V. Lefebvre, Department of Cell Biology, Cleveland Clinic, Cleveland: USA
- Dr. L. Sommer, Anatomisches Institut, University Zurich, Zurich: Switzerland
- Dr. U. Suter, Institut für Zellbiologie, ETH Zurich, Zurich: Switzerland
- Dr. A. Schedl, Institute of Biology Valrose, University Nice, Nice: France
- Dr. A. Hörnblad, Umeå Centre for Molecular Medicine (UCMM), University Umea, Umea: Sweden
- Dr. R. Hill, MRC Human Genetics Unit, Edinburgh Western General Hospital, Edinburgh: Scotland



Gezeigt ist eine immunhistochemische Färbung von peripheren Nerven an unterschiedlichen Stadien (von oben nach unten älter werdend). Die Grenzen der Nerven sind gegebenenfalls durch weiß punktierte Linien dargestellt. Nahezu alle Zellkerne (blau) in den Nerven sind positiv für Sox10 (grün). In rot sind verschiedene Proteine dargestellt, deren Vorhandensein in unterschiedlichen Mauslinien untersucht wurde.

Internationale Zusammenarbeit

Institut für Biochemie - Emil-Fischer-Zentrum

Professur für Bioinformatik

Adresse

Fahrstr. 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524614
Fax: +49 9131 8522484
[http://www.biochem.uni-erlangen.de/
forschung/arbeitsgruppe.php?arbeitsgruppe=6](http://www.biochem.uni-erlangen.de/forschung/arbeitsgruppe.php?arbeitsgruppe=6)

Vorstand

Prof. Dr. rer. nat. Heinrich Sticht

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Heinrich Sticht
Tel.: +49 9131 8524614
Fax: +49 9131 8522484
h.sticht@biochem.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen
- Wirt-Pathogen-Interaktionen: Computergestützte Analyse von linearen Motiven und globulären Proteininteraktionsflächen in Effektorproteinen
- Entwicklung von neuartigen Alzheimer-Medikamenten durch Computersimulationen der Protein-Aggregation
- Anwendung von Methoden aus der Informationstheorie in der Protein-Protein-Docking-Analyse
- Molekulare Mechanismen der Resistenzentstehung der HIV-Protease

Struktur der Einrichtung

Die Professur für Bioinformatik bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin und dem Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie 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. Die Professur für Bioinformatik besteht aus vier promovierten Beschäftigten sowie fünf Doktorandinnen und Doktoranden. Sieben Beschäftigte sind über Drittmittel finanziert.

Forschung

Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen

Für die Weiterleitung von Informationen in biologischen Signalwegen spielen Protein-Protein-

Interaktionen eine zentrale Rolle. Die Identifizierung und Beschreibung der zugrunde liegenden Prinzipien der molekularen Erkennung mittels computergestützter Methoden ist wesentlich für ein Verständnis von Regulationsmechanismen und für die Vorhersage neuer, biologisch relevanter Proteininteraktionen. Die Arbeitsgruppe Bioinformatik befasst sich insbesondere mit der Untersuchung molekularer Wechselwirkungen durch eine Kombination verschiedener computergestützter Methoden (Sequenzdatenanalyse, Molekülmodellierung und Moleküldynamik).

Moleküldynamik-Simulationen bilden die Dynamik viralen Proteine (z. B. HIV-Protease), konformationelle Umlagerungen in menschlichen Proteinen (z. B. Alzheimer $\alpha\beta$ -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.

Wirt-Pathogen-Interaktionen: Computergestützte Analyse von linearen Motiven und globulären Proteininteraktionsflächen in Effektorproteinen

Für Infektionsprozesse spielt die spezifische Interaktion von Pathogenen mit Wirtsproteinen eine wesentliche Rolle. Dieses Projekt konzentriert sich auf die Vorhersage und strukturelle Charakterisierung der Proteininteraktionen zwischen Wirt und Pathogenen mit Hilfe von computergestützten Methoden. Der Erkennungsprozess tritt hierbei entweder zwischen kurzen Sequenzmotiven, welche an komplementäre Adapterproteine binden, oder Paaren von globulären Proteindomänen auf. Diese zwei Arten der Interaktionen unterscheiden sich nicht nur aus struktureller Sicht, sondern auch im Hinblick auf die anzuwendenden Methoden für Vorhersage und Analyse.

Ein spezielles Problem bei der Vorhersage von funktionalen Interaktionsmotiven ist die Kürze der jeweiligen „Sequenz-Pattern“. Diese haben eine große Anzahl an falsch-positiven Vorhersagen zur Folge, welche sich in darauffolgenden Experimenten als nicht funktional erweisen.

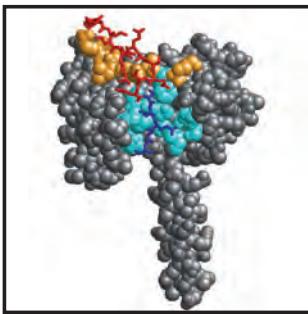
Daher ist es unser Ziel, die Vorhersagespezifität zu verbessern, indem wir die Bedeutung von angrenzenden, motiv-spezifischen Sequenzregionen evaluieren. Um die Zuverlässigkeit der Vorhersage noch weiter zu verbessern, werden die Sequenzmotive im Komplex mit der jeweiligen Adapterdomäne modelliert. Dies ermöglicht eine zusätzliche Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion auf Grundlage einer dreidimensionalen Struktur.

Für die Untersuchung von Wirt-Pathogen-Interaktionen, welche zwischen globulären Proteindomänen auftreten, wird eine Kombination aus „Molecular Modelling“, „Docking“ und Molekulardynamik-Simulationen herangezogen. Letztere Technik liefert Informationen über konformationelle Stabilität und Interaktionsenergien, die kaum aus einer statischen Struktur abzuleiten wären. Diese Methoden werden zum Beispiel dafür angewendet, um die Struktur von herpesviralen Glykoproteinen zu untersuchen, die essentiell für die Bindung an die Wirtszelle und die darauffolgende Fusion mit der Zellmembran sind. Zusätzlich untersuchen wir auch die molekulare Dynamik von viralen Regulatorproteinen und die Interaktion mit deren zellulären Zielstrukturen.

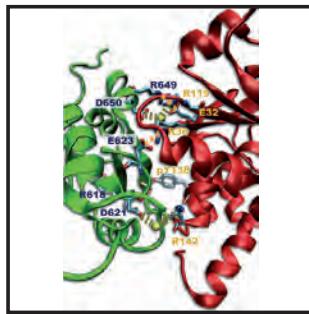
Entwicklung von neuartigen Alzheimer-Medikamenten durch Computersimulationen der Protein-Aggregation

Proteinunfoldfaltungserkrankungen sind einzigartig, da eine Änderung in der dreidimensionalen Struktur eines Proteins zum Verlust und/oder Zugewinn von biologischen Funktionen führt. Häufig beinhaltet diese dauerhafte Änderung der Proteinstruktur die Umwandlung einer löslichen, α -helikalen Struktur zu einer unlöslichen β -Faltblatt-Konformation. Zwar haben Zellen Mechanismen zur Eliminierung dieser unlöslichen Ablagerungen entwickelt, doch sind diese Wege überlastet, werden die fehlgefalteten Proteine in Form von unlöslichen, intrazellulären Einschlüssen oder extrazellulären Plaques abgelagert. Solche Ablagerungen fehlgefalteter Proteine sind häufig ein typisches Kennzeichen neurodegenerativer Erkrankungen.

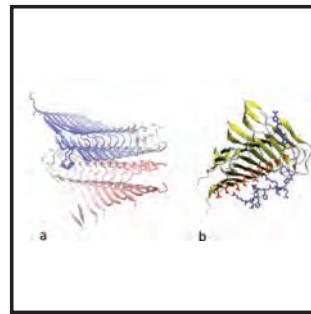
Die Alzheimer-Krankheit als häufigste neurodegenerative Erkrankung ist durch extrazelluläre Proteinablagerungen des Amyloid- β -Fragments ($\text{A}\beta$) des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) und durch intrazelluläre Tau-Filamente, sogenannte neurofibrilläre Bündel, gekennzeichnet. Die räumliche Struktur der Amyloid- β (1-42)-Ablagerungen zeigt zwar die typische Topologie von Fibrillen, enthält aber nur wenige Informa-



Modell des Tio-Proteins aus Herpesvirus atelos (Stäbchendarstellung) in Komplex mit dem menschlichen TRAF3 Protein (raumfüllende Darstellung).



Protein-Protein-Docking: Wichtige Wechselwirkungen im vorhergesagten Protein-Protein-Komplex der Dual-Specificity-Phosphatase VHR (rot) und der SH2-Domäne des STAT-Faktors Sa (grün).



Moleküldynamiksimulationen von fibrillären Amyloid-β-Oligomeren. a) Doppelstapel von jeweils 12 $\alpha\beta$ -Molekülen (Farbverlauf von blau nach rot) nach 50 ns Simulation. b) Hybridverbindung JM169 gebunden an ein Oligomer aus neun $\alpha\beta$ -Molekülen.



Struktur der HIV-Protease mit dem gebundenen Inhibitor Amprenavir (als Stäbchen dargestellt)

tionen über die Rolle der einzelnen Aminosäurereste für die Fibrillenbildung. Diese Informationen sind jedoch wichtig für die Entwicklung neuartiger Medikamente, die $\alpha\beta$ -Aggregation verhindern oder die gebildeten Aggregate auflösen, indem sie auf Schlüssel-Aminosäuren adressieren und dadurch die fibrilläre Struktur beeinflussen.

In diesem Zusammenhang führen wir Moleküldynamik-Simulationen von fibrillären $\alpha\beta$ 42-Oligomeren und thermodynamische Analysen der Interaktionsflächen durch. Darüber hinaus untersuchen wir die Wirkung verschiedener Lösungsmittelumgebungen auf die konformativelle Stabilität dieser $\alpha\beta$ 42-Oligomere.

Ein weiterer Aspekt des Projekts konzentriert sich auf die Modellierung von $\alpha\beta$ im Komplex mit verschiedenen Liganden. Ausgangspunkt sind Liganden, die durch unsere Kooperationspartner im Labor charakterisiert wurden. Diese Liganden verhindern die $\alpha\beta$ -Aggregation durch die Bindung an kleine $\alpha\beta$ -Oligomere. Durch den Einsatz computergestützter Methoden konnten die Bindungsstellen bekannter Liganden identifiziert und neuartige Liganden mit höherer Bindungsaaffinität entwickelt werden.

Anwendung von Methoden aus der Informationstheorie in der Protein-Protein-Docking-Analyse

Docking ist ein vielseitiges und wichtiges computergestütztes Verfahren zur Vorhersage der räumlichen Struktur von Protein-Protein-Komplexen. Trotz erheblicher Anstrengungen in den letzten Jahren ist eine allgemein anwendbare Lösung für dieses Problem noch nicht verfügbar. Eine der größten Herausforderungen dabei ist die Definition geeigneter Kriterien für

eine Scoring-Funktion, die die Identifizierung einer richtigen Docking-Lösung unter vielen falschen Anordnungen ermöglicht.

Um dieses medizinisch-biologische Problem in den Griff zu bekommen, hat unsere Arbeitsgruppe erstmals Konzepte aus dem Bereich der Informationstheorie übernommen. Wir konnten damit einen Formalismus auf Grundlage der Mutual Information (MI) entwickeln, um verschiedene Merkmale in Bezug auf ihren Informationsgehalt beim Docking zu untersuchen. Wir konnten auch zeigen, dass die MI-Werte erfolgreich in eine Scoring-Funktion integriert werden können. Aktuelle Arbeiten umfassen die Analyse von größeren Datensätzen und komplexeren strukturellen Merkmalen, um auf diese Weise eine verlässliche Methode mit breitem Anwendungsspektrum zu erhalten.

Molekulare Mechanismen der Resistenzentstehung der HIV-Protease

Das humane Immundefizienzvirus (HIV) ist ein Vertreter der Retroviren. Die HIV-Protease ist für die Replikation und Assemblierung des Virus essentiell und stellt daher ein wichtiges Zielmolekül für die Entwicklung antiviraler Substanzen dar. Diese Wirkstoffe binden in das aktive Zentrum der Protease und verhindern so die Substratbindung, was zu einem katalytisch inaktiven Enzym führt. Ein Hauptproblem jedoch ist die schnelle Resistenzentwicklung gegen antivrale Substanzen als Folge von Mutationen der Protease. Mutationen können an vielen verschiedenen Stellen der HIV-Protease auftreten und verschiedene Grade der Resistenz für einzelne Inhibitoren vermitteln. Für die meisten dieser Mutationen kann der molekulare Mechanismus der Resistenzentwicklung nur

unzureichend auf der Basis statischer Proteinstrukturen verstanden werden. Mittels Moleküldynamiksimulationen konnten wir zeigen, dass einige Mutationen die Dynamik der Protease beeinflussen und dadurch die Stärke der Inhibitorbindung reduzieren. Die Ergebnisse dieser Simulationen zeigen darüber hinaus neue Angriffspunkte für Wirkstoffe auf und sollten daher das Design effizienterer Substanzen erleichtern.

Lehre

Die Professur für Bioinformatik organisiert Vorlesungen, Seminare und Praktika im Studiengang Molekulare Medizin und in den technischen Studiengängen.

Ausgewählte Publikationen

Hochdörffer K, März-Berberich J, Nagel-Steger L, Epple M, Meyer-Zaika W, Horn AH, Sticht H, Sinha S, Bitan G, Schrader T (2011) Rational design of β -sheet ligands against $\alpha\beta$ 42-induced toxicity. *J Am Chem Soc*, 133: 4348-58

Muller-Schiffmann A, Andreyeva A, Horn AHC, Gottmann K, Korth C, Sticht H (2011) Molecular Engineering of a Secreted, Highly Homogeneous, and Neurotoxic $\alpha\beta$ Dimer. *ACS Chem Neurosci*, 2: 242-248

Pötzsch S, Spindler N, Wiegers AK, Fisch T, Rücker P, Sticht H, Grieb N, Baroti T, Weisel F, Stamminger T, Martin-Parras L, Mach M, Winkler TH (2011) B cell repertoire analysis identifies new antigenic domains on glycoprotein B of human cytomegalovirus which are target of neutralizing antibodies. *PLoS Pathog*, 7: e1002172

Jardin C, Sticht H (2012) Identification of the structural features that mediate binding specificity in the recognition of STAT proteins by dual-specificity phosphatases. *J Biomol Struct Dyn*, 29: 777-92

Othersen OG, Stefani AG, Huber JB, Sticht H (2012) Application of information theory to feature selection in protein docking. *J Mol Model* (Online), 18: 1285-97

Rücker P, Wieninger SA, Ullmann GM, Sticht H (2012) pH-dependent molecular dynamics of vesicular stomatitis virus glycoprotein G. *Proteins*, 80: 2601-13

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. Christian Alzheimer
Tel.: +49 9131 8522400
Fax: +49 9131 8522497
Christian.Alzheimer@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen/Biophysik und Funktion von spannungsabhängigen Ionenkanälen
- Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen
- Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerz-entstehung
- Eigenschaften peripherer menschlicher C-Fasern
- Funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

Struktur der Einrichtung

Das Institut beherbergt einen Lehrstuhl und zwei Professuren für Physiologie mit ihren Arbeitsgruppen. Zwei weitere Arbeitskreise gruppieren sich um einen Akademischen Direktor und den emeritierten Lehrstuhlinhaber. Daneben befinden sich im Institut kooperierende Arbeitsgruppen aus den Kliniken für Medizin 1 und 4, Anästhesiologie und Neurologie des UK Erlangen. Im Rahmen langfristiger wissenschaftlicher Kooperationen kommen regelmäßig Gastforscher aus den USA, Japan, Tschechien, Ungarn und Rumänien ins Institut.

Im Institut arbeiten insgesamt 80 Beschäftigte, davon sind 20 über Drittmittel finanziert. Die Forschung wird von 17 promovierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, 35 Promovierenden und 19 Beschäftigten des technischen Personals bestreitet.

Das Institut hat erfolgreich neue Arbeitsgruppen integriert, die elektrophysiologisch und zellbiologisch an Synapsen und Ionenkanälen zentralnervöser Neurone arbeiten und neue bio-physikalische und molekularbiologische Kompetenzen mitgebracht haben. Dabei ergeben sich viele Gemeinsamkeiten auf technisch-methodischem Gebiet sowie in der Interessenslage mit den länger etablierten Gruppen, die durchwegs schmerzphysiologisch ausgerichtet sind

und überwiegend an primären und sekundären sensorischen Neuronen arbeiten. Das Spektrum reicht von zell- und molekularbiologischen Fragestellungen und der Mikrophysiologie neuronaler Netzwerke über die Verhaltensphysiologie bis hin zu Mikroneurographie, funktioneller Bildgebung und Psychophysik an gesunden Probanden und Schmerzpatienten.

Forschung

Neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen/Biophysik und Funktion von spannungsabhängigen Ionenkanälen

Projektleiter: Prof. Dr. 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 und motorische Leistungen, aber auch für emotionales Erleben maßgeblich sind und deren pathologische Entgleisung zu neuropsychiatrischen Erkrankungen führen kann. Im Einzelnen werden folgende Themenkomplexe untersucht:

- 1) Rolle von Activin, einem Mitglied der Transforming Growth Factor β Familie, als "Master-Molekül" der glutamatergen und GABAerogen synaptischen Übertragung und dessen Bedeutung für kognitive Leistungen, affektives Verhalten und Neuroprotektion;
- 2) Interaktion zwischen einem für die pathologische Amyloidkaskade bei M. Alzheimer wichtigen Enzym (BACE1) und der Aktivität und Expression von neuronalen Na^+ - und K^+ -Kanälen;
- 3) Bedeutung des Microtubulus-assoziierten Proteins Tau für die Synapsenfunktion;
- 4) Neurophysiologische Mechanismen der Tiefe Hirnstimulation bei M. Parkinson.

Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen

Projektleiter: Prof. Dr. P.W. Reeh

Diese Arbeitsgruppe untersucht das primäre nozizeptive Neuron, seine elektrophysiologischen und neurochemischen Antworten auf noxische und pruritogene Reize und chemische Mediatoren. Isolierte Präparationen, kultivierte Spinalganglionzellen sowie transfizierte Zelllinien werden benutzt, um Aktionspotentiale, Ionenströme, Calcium-Anstiege und Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und CGRP zu studieren. Ziel ist, nozizeptive Transduktion

und Integration von Reizen sowie Möglichkeiten pharmakologischer Intervention aufzuklären. Spezielle Themen sind Sensibilisierung durch Gewebsazidose, Entzündungsmediatoren und Gasotransmitter sowie deren intrazelluläre Signaltransduktion. Dies inkludiert die Untersuchung transgener Mäusestämme, denen verschiedene metabotrope und ionotrope Rezeptoren oder thermisch aktivierte Ionenkanäle fehlen (z. B. TRPV1). Spannungsgesteuerte Ionenkanäle (Na_v , HCN) rücken in den Vordergrund, weil nur wenige Subtypen über die Erregbarkeit, d. h. Entstehung, Frequenz und Weiterleitung von Aktionspotentialen zum Zentralnervensystem, entscheiden. Rasant entwickelt sich das neue Gebiet der Neuroimmunologie, das z. B. die Wechselwirkung von Substanz P mit dem Immunsystem studiert und deren Beitrag zu chronisch entzündlichen, auch autoimmunen Krankheiten aufzuklären hofft.

Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentstehung

Projektleiter: Prof. Dr. K. Messlinger

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit nozizeptiven Mechanismen in der harten Hirnhaut (Dura mater encephali), im Ganglion trigeminale und im spinalen Trigeminuskern als neurobiologische Grundlage für die Entstehung von Kopfschmerzen. Extrazelluläre Ableitungen von einzelnen Nervenfasern der isolierten Dura mater im Gewebebad geben Auskunft über Sensibilität und Erregung meningealer Afferenzen und die Rolle von Rezeptoren und Ionenkanälen, die beim Menschen wahrscheinlich an der Kopfschmerzentstehung beteiligt sind. Mit einem ähnlichen Präparat wird untersucht, wie die Freisetzung des Neuropeptids CGRP als Indikator für trigeminovaskuläre Aktivierung kontrolliert wird. Mit Methoden der Immunzytochemie und der Molekularbiologie werden die intrazellulären Signalwege aufgeklärt, die von diesen Substanzen beeinflusst werden. Zur Erforschung der zentralen Vorgänge bei der Kopfschmerzentstehung werden die Antworten von Neuronen im spinalen Trigeminuskern registriert, es wird die periphere und zentrale Durchblutung gemessen bei Aktivierung von vermutlich dem Kopfschmerz zu Grunde liegenden Signalkaskaden, und es wird untersucht, wie potentielle Kopfschmerzmedikamente die Aktivität dieser Neurone beeinflussen.

Eigenschaften peripherer menschlicher C-Fasern

Projektleiterin: PD Dr. B. Namer

Morphologische und elektrische Eigenschaften peripherer markloser Neurone (C-Fasern) werden direkt am gesunden Menschen und an Patienten

mit schmerhaften und schmerzlosen Neuropathien untersucht. Dabei interessieren vor allem Nozizeptoren und Mechanismen, die zur Schmerzenstehung, insbesondere dem spontanen neuropathischen Schmerz, beitragen. Verwendete Methoden sind sowohl nicht-invasiv, wie Axon-Reflex-Messungen als indirektes Maß für Neuro-peptidfreisetzung und Psychophysik, als auch die Mikroneurographie, um direkt am wachen Menschen Aktionspotentiale von C-Fasern zu registrieren. Thematisch werden drei Bereiche bearbeitet: 1) Auswirkung pharmakologischer Modulation von spannungsabhängigen Natriumkanälen auf biophysikalische C-Fasereigenschaften des Menschen (Mikroneurographie und Axon-Reflexe), Nervenfaserdichte in der Haut (Histologie) und veränderte Schmerzempfindung des Menschen (Psychophysik); 2) Untersuchung von Patienten mit der Schmerzerkrankung Erythromelalgia mit und ohne Mutationen in spannungsabhängigen Natriumkanälen; 3) Mikroneurographie von C-Fasern und Axon-Reflex-Messung an Patienten mit schmerhaften und schmerzlosen Neuropathien, insbesondere small fiber Neuropathie.

Funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

Projektleiter: Prof. Dr. C. Forster

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist eine inzwischen etablierte Methode, mit der die Aktivität des menschlichen Hirns bei Verarbeitung verschiedener Reize und Tätigkeiten nachgewiesen werden kann. Die Methode wird eingesetzt, um Hirnareale zu identifizieren, die an der zentralen Verarbeitung von Schmerz und Jucken beteiligt sind. Durch Variation der experimentellen Paradigmen soll die Funktion einzelner Hirnareale und somit deren Beitrag bei der Wahrnehmung des jeweiligen Reizes untersucht werden. 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 Studierende der Medizin und Zahnmedizin beteiligt sich das Institut an der Vermittlung der zellphysiologischen Grundlagen und leistet die komplette neurophysiologische Ausbildung. Dabei werden die klassischen Unterrichtsformen Vorlesung, Praktikum und Präsenzseminar durch Internet-basierte Seminare ergänzt. Teile des Praktikums werden als Block angeboten,

was bei den Studierenden sehr positiv bewertet wird. Unterstützt wird die positive Bewertung durch die Modernisierung der Versuche, welche aus Studiengebühren finanziert werden konnte. Als Brückenschlag zur Klinik werden regelmäßig Wahlpflichtseminare zu neurowissenschaftlichen Themen mit klinischem Bezug abgehalten. Daneben werden regelmäßig Kolleginnen und Kollegen aus dem UK Erlangen in den Unterricht eingebunden, um aktuelle Themen aus klinischer Sicht zu beleuchten. Das Institut beteiligt sich mit Vorlesungen, Seminaren und Praktika an den Bachelor- und Masterstudiengängen "Molekulare Medizin". Darüber hinaus wird ein interdisziplinärer Unterricht für Studierende der Naturwissenschaften, für Techniker, speziell Medizintechniker, Pharmazeuten 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 besprochen.

Ausgewählte Publikationen

Sydown A, Van der Jeugd A, Zheng F, Ahmed T, Balschun D, Petrova O, Drexler D, Zhou L, Rune G, Mandelkow E, D'Hooge R, Alzheimer C, Mandelkow EM (2011) Tau-induced defects in synaptic plasticity, learning, and memory are reversible in transgenic mice after switching off the toxic Tau mutant. *J Neurosci*, 31: 2511-25

Zheng F, Lammert K, Nixdorf-Bergweiler BE, Steigerwald F, Volkmann J, Alzheimer C (2011) Axonal failure during high frequency stimulation of rat subthalamic nucleus. *J Physiol*, 589: 2781-93

Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnöller M, Lasitschka F, Lasiczka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP (2012) Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med*, 18: 926-33

De Col R, Messlinger K, Carr RW (2012) Repetitive activity slows axonal conduction velocity and concomitantly increases mechanical activation threshold in single axons of the rat cranial dura. *J Physiol*, 590: 725-36

Kankel J, Obreja O, Kleggetveit IP, Schmidt R, Jørum E, Schmelz M, Namer B (2012) Differential effects of low dose lidocaine on C-fiber classes in humans. *J Pain*, 13: 1232-41

Vetter I, Touska F, Hess A, Hinsbey R, Sattler S, Lampert A, Sergejeva M, Sharov A, Collins LS, Eberhardt M, Engel M, Cabot PJ, Wood JN, Vlachová V, Reeh PW, Lewis RJ, Zimmermann K (2012) Ciguatoxins activate specific cold pain pathways to elicit burning pain from cooling. *EMBO J*, 31: 3795-808

Internationale Zusammenarbeit

Dr. I. Vetter, Institute of Molecular Bioscience, St. Lucia: Australia

Prof. Dr. J. Olesen, Glostrup Hospita, Copenhagen: Denmark

Prof. Dr. P. Kemppainen, Institute of Dentistry, University of Turku, Turku: Finland

Prof. Dr. P. McNaughton, University of Cambridge, Cambridge: UK

Prof. Dr. K. Mizumura, College of Life and Health Sciences, Chubu University Kasugai, Kasugai: Japan

Prof. Dr. E. Jørum, Department of Clinical Neurophysiology, University of Oslo, Oslo: Norway

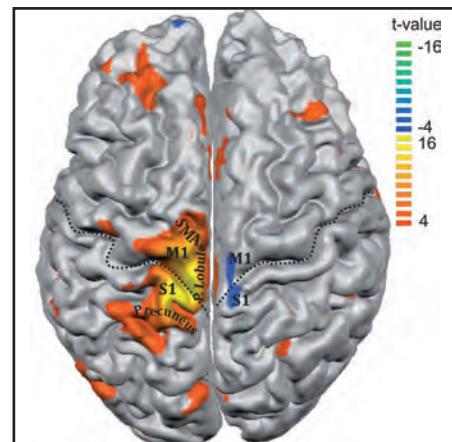
Prof. Dr. A. Babes, University of Bucharest, Bucharest: Romania

Prof. Dr. S. Werner, Institute of Molecular Health Sciences, ETH Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. Dr. V. Vlachova, Department of Cellular Neurophysiology, Academy of Sciences, Prague: Czech Republic

Prof. Dr. H. van Brederode, University of Washington, Seattle: USA

Prof. Dr. C. Woolf, Prof. Dr. B. Bean, Harvard University, Boston: USA



Projektion von Muskelkaterschmerz auf eine rekonstruierte Cortexoberfläche (als Änderung des BOLD-Signals). Linie: Sulcus centralis. M1/S1: Primär motorischer/sensorischer Cortex; SMA supplementär motorischer Cortex, P. Lobule: somatosensibles Assoziationszentrum. Gelb/Rot: Aktivierungen durch Kontraktion der rechten Quadriceps Muskelgruppe, in der zuvor Muskelkater induziert wurde; Blau/Grün: Aktivierung durch Kontraktion der gesunden linken Quadriceps Muskelgruppe. Stärkste Signalanstiege fanden sich in S1/M1 an der Mantelkante, der Region, die somatotopisch die untere Extremität repräsentiert (aus: Zimmermann K et al (2012). PLoS ONE 7 (10):e47230)

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 Forschungslaboren ein Hörsaal mit 200 Sitzplätzen sowie Seminar- und Praktikumsräume für den Studierendenunterricht, 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, Prof. Dr. C. Korbmacher, ist am Institut eine kardiophysiologisch orientierte AG angesiedelt, die von dem Extraordinarius Prof. Dr. T. 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.

Bei der Analyse von Ionenkanälen werden neben membranphysiologischen Untersuchungen auch zellphysiologische Prozesse berücksichtigt, z. B. 'Protein trafficking', 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: Prof. Dr. 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 50. 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 dieser Arbeitsgruppe 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 der arteriellen Hypertonie (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 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.

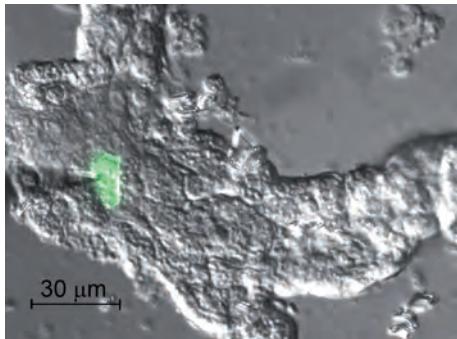
Die Kenntnis und weitere Erforschung der an der ENaC-Regulation beteiligten Mechanismen ist Voraussetzung dafür, die Auswirkungen renaler Erkrankungen auf diese Prozesse zu verstehen und daraus möglicherweise diagnostische oder therapeutische Konzepte abzuleiten.

Kardiale Ionenkanäle

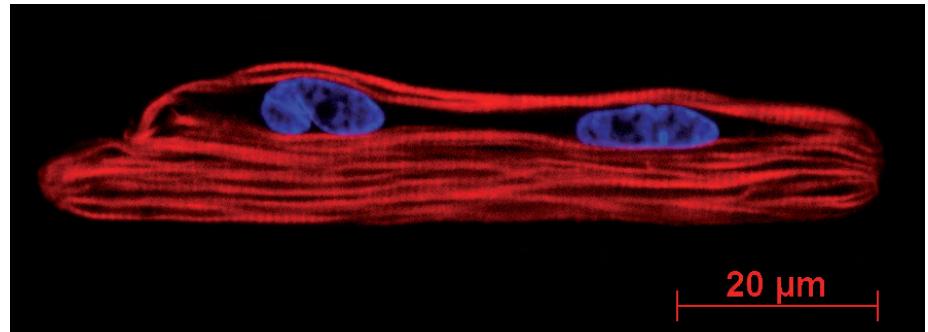
Projektleiter: Prof. Dr. T. Volk

Das Hauptinteresse dieser Arbeitsgruppe 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.

Es 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 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, bil-



Mikrodisseziertes Sammelrohr der Mausniere. Eine Hauptzelle wurde über eine Pipette mit Fluorescein angefärbt.



Isolierte Kardiomyozyte aus dem Rattenherz. Die Zellkerne wurden durch Fluoreszenzfarbstoffe blau, Aktin-Fasern rot angefärbt.

det 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 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 Ca^{2+} Haushalt ventrikulärer Herzmuskelzellen ein. So geht eine Reduktion von I_{to} mit einer empfindlichen Erhöhung des transmembranösen Ca^{2+} -Einstromes einher, die auch infolge einer Reduktion von I_{to} bei Herzhypertrophie beobachtet werden kann und somit vermutlich einen Mechanismus darstellt, über den es zu einer erhöhten Kraftentwicklung in der Myozyte selbst kommt.

Ziel der Untersuchung kardialer Ionenkanäle ist es, durch ein tieferes Verständnis der Mechanismen kardialer Erregungsrückbildung in Zukunft die Möglichkeit zu erhalten, spezifisch in die

Organisation der Repolarisation eingreifen zu können und so der Entstehung maligner Herzrhythmusstörungen vorbeugen zu können.

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 curricularen Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare und Praktika) im Fach Physiologie für Studierende der Human- und Zahnmedizin und für Studierende des Bachelorstudiengangs 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 Masterstudiengang Molekulare Medizin und bietet Fortgeschrittenenpraktika, Bachelor- und Masterarbeiten für Studierende der Molekularen Medizin 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 werden die theoretischen Lehrinhalte durch Versuche veranschaulicht und praktische Fähigkeiten vermittelt. Es umfasst die Themenbereiche EKG, Herz, Kreislauf, Blut, Niere, Energieumsatz, Atmung und Ergospirometrie. Der Wissenserwerb wird durch Multiple-Choice-Prüfungen überprüft.

Ausgewählte Publikationen

Stewart AP, Haerteis S, Diakov A, Korbmacher C, Edwardson JM (2011) Atomic force microscopy reveals the architecture of the epithelial sodium channel (ENaC). *J Biol Chem*, 286: 31944-52

Wagner M, Moritz A, Volk T (2011) Interaction of gonadal steroids and the glucocorticoid corticosterone in the regulation of the L-type Ca^{2+} current in rat left ventricular cardiomyocytes. *Acta Physiol (Oxf)*, 202: 629-40

Foltz WU, Wagner M, Rudakova E, Volk T (2012) N-acetylcysteine prevents electrical remodeling and attenuates cellular hypertrophy in epicardial myocytes of rats with ascending aortic stenosis. *Basic Res Cardiol*, 107: 290

Haerteis S, Krappitz M, Diakov A, Krappitz A, Rauh R, Korbmacher C (2012) Plasmin and chymotrypsin have distinct preferences for channel activating cleavage sites in the γ subunit of the human epithelial sodium channel. *J Gen Physiol*, 140: 375-89

Krueger B, Schlötzer-Schrehardt U, Haerteis S, Zenkel M, Chankiewitz VE, Amann KU, Kruse FE, Korbmacher C (2012) Four subunits ($\alpha\beta\gamma\delta$) of the epithelial sodium channel (ENaC) are expressed in the human eye in various locations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53: 596-604

Nesterov V, Dahlmann A, Krueger B, Bertog M, Loffing J, Korbmacher C (2012) Aldosterone-dependent and -independent regulation of the epithelial sodium channel (ENaC) in mouse distal nephron. *Am J Physiol Renal Physiol*, 303: F1289-99

Internationale Zusammenarbeit

Prof. N. Bennett, PhD, Monash University (MIPS), Melbourne: Australia

Prof. L.G. Dobbs, MD, University of California (UCSF), San Francisco: USA

Prof. Dr. M. Edwardson, University of Cambridge, Cambridge: UK

Prof. R. Palmer, University of California (UCSD), San Diego: USA

Prof. J. Teulon, Université Pierre et Marie Curie, Paris: France

Prof. B.C. Rossier & Prof. E. Hummler, University of Lausanne, Lausanne: Switzerland

Prof. D. Cook, University of Sydney, Sydney: Australia

Prof. Dr. J. Loffing, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. J.-J. Cassiman & Prof. H. Cuppens, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven: Belgium

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

- Kardiale Schrittmacher-Mechanismen
- Herzhypertrophie
- HCN-Kanäle und Schmerz
- Pharmakologische Bildgebung und 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. Dr. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. Dr. M. F. Fromm) ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 27 Beschäftigte. Die Forschungsarbeiten werden durch sechs promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, fünf Promovierende und sechs technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt. Forschungsschwerpunkte sind die Funktion verschiedener Ionenkanäle und Austauscher (HCN-Kanäle, Calciumkanäle, Na/Ca-Austauscher) im Herz. Untersucht wird dabei die Entstehung des Herzrhythmus sowie Mechanismen der Herzhypertrophie. Zudem wird die Rolle von Schrittmacherkanälen im zentralen und peripheren Nervensystem, insbesondere bei der Schmerzentstehung, untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse bei Kleintieren. Zur Bearbeitung dieser Themen werden molekulärbiologische, mausgenetische, elektrophysiologische und Ganztier-Untersuchungsmethoden sowie funktionelle Kernspintomographie eingesetzt. Forschungsförderung besteht u. a. durch die DFG und das BMBF. Zusammen mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Kli-

nische Toxikologie wird ein Arzneimittelinformationsservice für ärztliche Beschäftigte des UK Erlangen und niedergelassene Ärzte betrieben.

Forschung

Kardiale Schrittmacher-Mechanismen

Projektleiter: PD Dr. J. Stieber, Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig

Mit Hilfe verschiedener knock-in und knock-out Mausmodelle wird der komplexe Mechanismus der Rhythrogenese im Sinusknoten untersucht. Zur Zeit werden hierbei sowohl Ionenkanal-abhängige Mechanismen als auch cytoplasmatische, Ca-abhängige Prozesse diskutiert. Beide Hypothesen werden mit Hilfe von konditionellen Mausmutanten untersucht. Zum einen wurde eine Deletion des Na/Ca-Austauschers im Sinusknoten hergestellt. Die resultierenden Tiere weisen einen stark verlangsamen Herzschlag sowie eine Herzinsuffizienz auf. Zur Zeit werden Ca-Transienten und andere Parameter in sinoatrialen Zellen dieser Mutanten charakterisiert. Zudem wurde die Rolle von I_f bei der Rhythrogenese weiter analysiert. Wir konnten jetzt eindeutig nachweisen, dass neben HCN4 auch HCN1 Protein im Sinusknoten der Maus vorhanden ist (sowie wenig HCN2). Daraufhin wurde eine induzierbare Triple-HCN Deletionsmutante (HCN1/2/4-KO) generiert. Diese Mutanten besitzen keinen I_f in Sinusknotenzellen mehr. Überraschenderweise ist das völlige Fehlen von sinoatrialem I_f nicht mit dem Leben vereinbar: die Tiere sterben wenige Wochen nach Induktion der Deletion und entwickeln eine schwere Bradykardie. Zudem tritt eine starke chronotrope Inkompétence auf. Aktionspotentiale isolierter Sinusknotenzellen zeigen analoge Veränderungen. Diese Ergebnisse demonstrieren die herausragende Bedeutung von I_f beim kardialen Schrittmacherprozess.

Herzhypertrophie

Projektleiter: Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig

Bei Herzhypertrophie kommt es zu einer Reprogrammierung der Genexpression, wobei die veränderte Expression von Ionenkanälen das Risiko für gefährliche Arrhythmien erhöht. In diesem Zusammenhang wurde die Rolle von I_f untersucht, für den kürzlich eine Arrhythmie-fördern-de Rolle postuliert wurde. Mäuse mit induzierter ventrikulärer Hypertrophie zeigten ein vermehrtes Auftreten von I_f in ventrikulären Myozyten sowie eine vermehrte Stromdichte. HCN2 und HCN4 waren die prädominannten HCN Isoformen sowohl im gesunden als auch hypertrophen Herz, überraschenderweise war aber nur HCN1 im hypertrophen Herz hochreguliert. Dennoch führte die kombinierte herzspezifische Deletion von HCN2

und HCN4 zum kompletten Verlust von I_f im Ventrikel. Das Fehlen von I_f in diesen hypertrophen Doppelknockout-Tieren führte zu einer Reduktion proarrhythmischer, elektrophysiologischer Parameter, da das QT-Intervall und das ventrikuläre Aktionspotential weniger stark verlängert waren. Somit konnten wir nachweisen, dass verstärkte HCN Kanalaktivität in hypertrophen Kardiomyozyten die Repolarisation des Aktionspotentials verlängert und damit das arrhythmogene Potential unter diesen Bedingungen erhöht.

HCN-Kanäle und Schmerz

Projektleiter: Dr. S. Herrmann, Prof. Dr. A. Ludwig

Bei der Generierung von Schmerzreizen im Spinalganglion sind neben anderen Ionenkanälen möglicherweise auch HCN-Kanäle beteiligt. Wir konnten zeigen, dass HCN2 die prädominannte Isoform in nozizeptiven Neuronen darstellt und haben deshalb nozizeptor-selektive HCN2 Knockout-Mäuse hergestellt (Abbildung 1). Die basale Schmerzreaktion der Mutanten war unverändert, hingegen war die in Neuropathie- sowie Entzündungsmodellen auftretende Hypersensitivität deutlich vermindert. Bei Wildtypen war dieser Effekt durch einen unselektiven HCN-Blocker auslösbar, während bei Mutanten keine Wirkung der Substanz mehr festzustellen war. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. P.W. Reeh, Institut für Physiologie und Pathophysiologie der FAU, wurden Einzelfaser-Ableitungen von isolierten entzündeten Haut-Nerven-Präparaten durchgeführt. Diese ergaben eine signifikant verminderte Entladungsaktivität bei Mutanten. Wir konnten zeigen, dass die HCN-vermittelte mechanische Sensibilisierung sich nicht nur in peripheren, sondern auch spinalen Terminalen des DRG-Neurons abspielt. Durch funktionelle, kernspintomographische Untersuchungen (AG Hess) konnte demonstriert werden, dass die Mutanten tatsächlich weniger nozizeptiven Input zu diversen supraspinalen schmerzverarbeitenden Strukturen generieren. Insgesamt spielt HCN2 also eine wichtige Rolle bei der peripheren und zentralen Schmerz-sensibilisierung. Damit stellt dieser Ionenkanal ein neues Target in der Therapie neuropathisch und entzündlich bedingter Schmerzen dar.

Pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse

Projektleiter: PD Dr. A. Hess

In den letzten zwei Jahren hat sich die Arbeitsgruppe auf die Überlegenheit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) im Bereich der translationalen Forschung von der Maus auf den Patienten fokussiert. Unter Verwendung verschiedener transgener Mausmodelle konnten wir in Kooperation mit Prof. Dr. P.W. Reeh (Institut für Physiologie und Pathophysiologie) zeigen,

dass Ciguatoxin in Wildtyp-Mäusen Kälteallodynie induziert, die in TRPA-1-defizienten Mäusen nicht nachweisbar ist. Ciguatoxine sind aktivierende Toxine am Natriumkanal und verursachen die häufigste Form von Fischvergiftungen beim Menschen. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Ludwig konnten wir mittels fMRI in einem neuropathischen Schmerzmodell zeigen, dass HCN2- defizierte Mäuse signifikant reduzierte mechanische Hyperalgesie zeigten. Der translatonale Aspekt der fMRI Technik konnte insbesondere in Kooperation mit Prof. Dr. G. Schett (Medizinische Klinik 3) aufgezeigt werden. Hier konnten wir bei der Untersuchung von hTNF überexprimierenden Mäusen als Modell für die rheumatoide Arthritis zeigen, dass der TNF Antikörper Infliximab eine sehr rasche Schmerzminderung innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Applikation hervorruft. Dieser schnelle und unerwartete Effekt konnte in fMRI Untersuchungen an RA-Patienten nach Infliximabtherapie ebenfalls bestätigt werden. Hier konnte einzig die fMRI Technik und keine andere etablierte klinische Messtechnik die schnelle und signifikante Reduktion bei der Schmerzeinschätzung von Patienten objektiv erfassen. Kürzlich konnten wir unter Anwendung der modernsten Graph-Theorie Analyse zeigen, dass Certolizumab, ein anderer TNF Antikörper, ebenso signifikant die Aktivität innerhalb der Schmerzmatrix von Patienten reduziert. In dieser Studie konnten wir auch Anti-TNF Responder (Thearapieansprecher) und Non-Responder (Therapieversager) differenzieren. Diese Differenzierung könnte den Weg öffnen für eine auf spezielle Bedürfnisse zugeschnittene pharmakologische Behandlung von Patienten in Richtung einer individualisierten therapeutischen Applikation von Wirkstoffen. In unserem Projekt im Rahmen der Emerging Field Initiative der FAU „Neurotrition“ (Kooperation mit Prof. Dr. M. Pischetsrieder, Lehrstuhl für Lebensmittelchemie) untersuchten wir das „Sucht“ Potential von Kartoffelchips für Ratten. MEMRI MRI Untersuchungen an Ratten, die mit Kartoffelchips gefüttert wurden, zeigten eine signifikant erhöhte Aktivität in Hirnarealen, die mit Abhängigkeit, jedoch auch mit lokomotorischer Aktivität und einer Deaktivierung von schlafrelevanten Arealen im Hirnstamm in Verbindung gebracht werden. Schließlich unterstützten wir mit Hilfe der Kleinertibildgebung eine große Zahl verschiedenster Projekte innerhalb der Medizinischen Fakultät.

Lehre

Pharmakologie und Toxikologie wird in den Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Pharmazie unterrichtet. Die Ausbildung der Studierenden der Humanmedizin

erfolgt durch eine Hauptvorlesung sowie ein Seminar, in dem in Kleingruppen anhand von Fallbeispielen die Grundlagen der Pharmakotherapie vermittelt werden. Die Studierenden der Molekulomedizin werden durch eine Vorlesung und ein Seminar unterrichtet. Weiterhin werden verschiedene F-Praktika durchgeführt. Zudem leistet der Lehrstuhl die komplette Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staats-examensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ gemäß der Approbationsordnung für Apothekerinnen und Apotheker. Das umfasst Vorlesungen in Pharmakologie und Pathophysiologie für Pharmazeuten sowie Seminare und Laborpraktika. Außerdem wird Terminologie unterrichtet. Zudem können die Studierenden einen Teil des praktischen Jahres am Lehrstuhl ableisten.

Ausgewählte Publikationen

Herrmann S, Layh B, Ludwig A (2011) Novel insights into the distribution of cardiac HCN channels: an expression study in the mouse heart. *J Mol Cell Cardiol*, 51: 997-1006

Christel CJ, Cardona N, Mesirca P, Herrmann S, Hofmann F, Striessnig J, Ludwig A, Mangoni ME, Lee A (2012) Distinct localization and modulation of Cav1.2 and Cav1.3 L-type Ca²⁺ channels in mouse sinoatrial node. *J Physiol*, 590: 6327-42

Froese A, Breher SS, Waldeyer C, Schindler RF, Nikolaev VO, Rinné S, Wischmeyer E, Schlueter J, Becher J, Simrick S, Vauti F, Kuhtz J, Meister P, Kreissl S, Torlopp A, Liebig SK, Laakmann S, Müller TD, Neumann J, Stieber J, Ludwig A, Maier SK, Decher N, Arnold HH, Kirchhof P, Fabritz L, Brand T (2012) Popeye domain containing proteins are essential for stress-mediated modulation of cardiac pacemaking in mice. *J Clin Invest*, 122: 1119-30

Hofmann F, Fabritz L, Stieber J, Schmitt J, Kirchhof P, Ludwig A, Herrmann S (2012) Ventricular HCN channels decrease the repolarization reserve in the hypertrophic heart. *Cardiovasc Res*, 95: 317-26

Vetter I, Touska F, Hess A, Hinsbey R, Sattler S, Lampert A, Sergejeva M, Sharov A, Collins LS, Eberhardt M, Engel M, Cabot PJ, Wood JN, Vlachová V, Reeh PW, Lewis RJ, Zimmermann K (2012) Ciguatoxins activate specific cold pain pathways to elicit burning pain from cooling. *EMBO J*, 31: 3795-808

Internationale Zusammenarbeit

Dr. M. Mangoni, Institut de Génomique Fonctionnelle, Université de Montpellier I et II, Montpellier: France

Prof. A. Tinker, The London School of Medicine & Dentistry, London: UK

Prof. M. Boyett, PhD, School of Medicine, University of Manchester, Manchester: UK

Prof. Dr. T. Brand, Faculty of Medicine - Cardiovascular Sciences, Imperial College London, London: UK

Dr. H. Wakimoto, Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston: USA

Prof. C.T. Kuo, M.D., Department of Cell Biology, Pediatrics and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham: USA

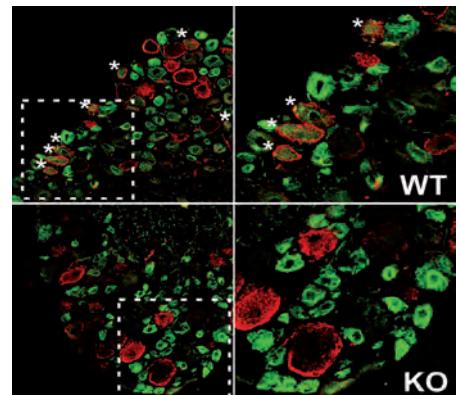


Abbildung 1: Im Spinalganglion von nospHCN2-Knockout Mäusen (unten) fehlt HCN2 selektiv in nozizeptiven Neuronen. Sterne markieren HCN2-positive nozizeptive Neurone im Wildtyp (oben). Der gestrichelte Bereich ist rechts vergrößert dargestellt.

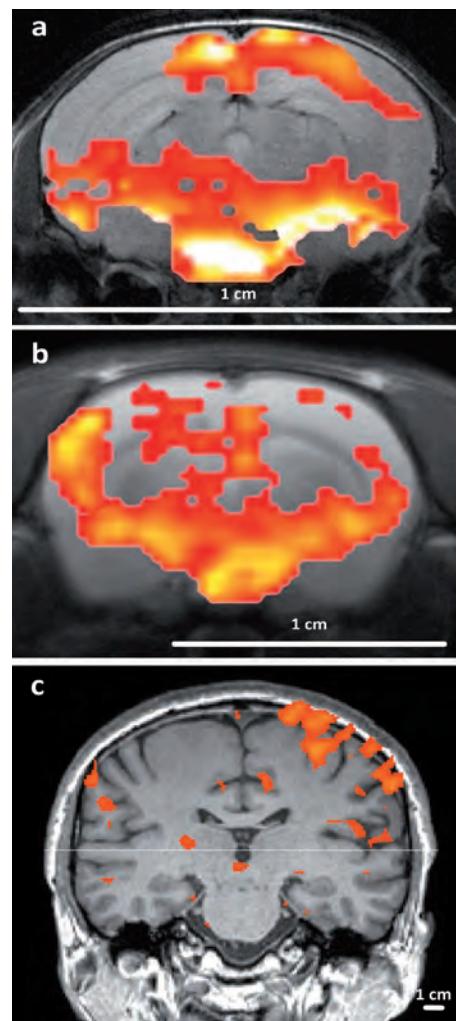


Abbildung 2: Zerebrale Aktivierungsmuster nach leicht schmerzhafter thermischer Stimulation bei Maus (a), Ratte (b) sowie leichter Kompression der Hand beim Mensch (c). Von Interesse ist die dramatische Veränderung der Größenverhältnisse, angezeigt jeweils durch eine Linie von 1 cm.

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-Transportern
- Charakterisierung und Interaktion des hepatischen Arzneistofftransporters OATP1B3
- Individualisierte Arzneimitteltherapie
- Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel
- Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen
- Arzneimitteltherapiesicherheit

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. Dr. A. Ludwig) und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie (Prof. Dr. M.F. Fromm) ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 31 Beschäftigte (davon 14 über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch acht promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (davon drei Fachärzte für Klinische Pharmakologie), zwölf naturwissenschaftliche und medizinische Promovierende und acht technische Beschäftigte durchgeführt.

Mittels molekular- und zellbiologischer Methoden sowie durch klinische und epidemiologische Studien untersuchen die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls Ursachen interindividuell unterschiedlicher Wirkungen von Arzneistoffen. Der Lehrstuhl verfügt über exzellente Möglichkeiten zur Arzneistoffanalytik und eine Einheit zur Durchführung von klinischen Studien. Zudem existiert für die ärztlichen Beschäftigten des UK

Erlangen sowie für externe Ärztinnen und Ärzte ein Arzneimittelinformations-Service.

In Forschungsprojekten, die u. a. durch die DFG, die Deutsche Krebshilfe, das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und das BMBF gefördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), Arzneimittelaufnahme in Tumoren, kardiovaskuläre Pharmakologie und Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid-(NO-) Stoffwechsels und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).

Forschung

Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern

Projektleiter: Prof. Dr. J. König, Dr. F. Müller, Prof. Dr. M.F. Fromm

Transportproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, Verteilung und Exkretion von Arzneimitteln. Aus diesem Grund steht die molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern im Mittelpunkt unseres Forschungsinteresses.

Bei Untersuchungen zu Transporter-vermittelten Arzneimittelinteraktionen konnte gezeigt werden, dass der Transport von HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren (Statinen) durch nichtsteroidale Antiphlogistika oder orale Antidiabetika nicht nur gehemmt, sondern durch Zugabe geringer Konzentrationen sogar gesteigert werden kann, was einen neuen und bisher nur unzureichend untersuchten Effekt Transporter-vermittelter Interaktionen beschreibt.

Für vektorielle Transportanalysen sowie für die Untersuchung des Zusammenspiels von Arzneimitteltransport und -metabolismus wurden verschiedene, mehrfachtransfizierte Zellmodelle etabliert, welche Kombinationen von Transportproteinen oder Transportproteine zusammen mit metabolisierenden Enzymen stabil exprimieren. Dabei konnte z. B. mit einem doppeltransfizierten Zellmodell der molekulare Mechanismus der renalen Sekretion des Malariaamedikaments Chloroquin aufgeklärt werden. Durch Etablierung eines weiteren Zellmodells konnte in einer Kooperation mit Dr. A. Birkenfeld (Charité, Berlin) der humane, natrium-gekoppelte Citrat-Transporter NaCT charakterisiert werden, dessen mögliche Bedeutung für eine Arzneimitteltherapie nun weiter untersucht wird.

Charakterisierung und Interaktion des hepatischen Arzneistofftransporters

OATP1B3

Projektleiter: PD Dr. H. Gläser

Die klinische Bedeutung von hepatisch exprimierten Aufnahmetransportern aus der OATP-

Familie für die Arzneimittelwirkung und -elimination wurde in den letzten Jahren bereits sehr gut charakterisiert. Trotzdem war das Verständnis über die Einflüsse bestimmter molekulärer Strukturen, wie z. B. Aminosäuren, für die Transportvorgänge immer noch limitiert. Es konnte von uns im Rahmen eines DFG geförderten Projekts gezeigt werden, dass die positive Ladung bestimmter Lysinreste in OATP1B3 wichtig für den Transport von organischen Anionen ist. Des Weiteren ergaben sich durch molekulares Modelling Hinweise darauf, dass das Substratspektrum der OATP-Familie von der Porengröße der jeweiligen Transporter mitbeeinflusst wird. Weiterhin konnten wir zeigen, dass Flavonoide, die Bestandteile von Lebensmitteln und pflanzlichen Arzneimitteln sind, die durch hepatisch exprimierte OATPs vermittelte Aufnahme von Arzneistoffen in Zellen hemmen. Somit konnte ein weiterer Mechanismus für Arzneistoff-Lebensmittel-Interaktionen nachgewiesen werden.

Individualisierte Arzneimitteltherapie

Projektleiter: PD Dr. O. Zolk, Prof. Dr. M.F. Fromm

Es gibt oft erhebliche Unterschiede in der Reaktion von Individuen auf die standardisierte Applikation von Arzneistoffen, entweder im Sinne eines Therapieversagens oder einer erhöhten Unverträglichkeit. Im Gegensatz zu Standardtherapien („one-size-fits-all“) zielt die personalisierte Arzneitherapie darauf ab, Patientenpopulationen in klinisch relevante Subgruppen zu unterteilen und diese dann zielgerichtet(er) zu behandeln. Die Unterteilung erfolgt auf der Basis von genetischen, molekularen oder zellulären Merkmalen der Patienten. Gegenstand der Forschung ist die Identifizierung solcher (genetischer) Marker, die erlauben, die Wirkung einer Arzneimitteltherapie beim individuellen Patienten genauer vorherzusagen. Es wurde beispielsweise in einer klinischen Studie der Zusammenhang zwischen genetischen Variationen von arzneistoffmetabolisierenden Enzymen (CYP2C19) und der plättchenaggregationshemmenden Wirkung des sehr häufig eingesetzten Clopidogrels aufgeklärt (Kooperationsprojekt mit dem Herz-Zentrum Bad Krozingen). Der zurzeit wichtigste Einsatzbereich der personalisierten Medizin ist die Krebsbehandlung. In einem weiteren Projekt wurde untersucht, inwiefern die Expression von Arzneistofftransportern in Tumorzellen ein Prädiktor der Wirksamkeit der Zytostatikatherapie und damit des Überlebens von Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich sind (Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohrenklinik des UK Erlangen).

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

Projektleiter: Prof. Dr. 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 SDMA, und deren Metabolismus und Transport. Für *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen wurden und werden Nachweismethoden entwickelt, die auf Isotopentechniken und Massenspektrometrie basieren. In einem IZKF-Projekt werden in Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik 4 alternative Metabolisierungswege für Methylarginine untersucht. In einem DFG-Projekt führen wir in Kooperation mit Beschäftigten vom Erlanger "Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin" und der Framingham Heart Study in den USA Untersuchungen zum Nitratstoffwechsel durch.

Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen

Projektleiterin: Dr. M. Mieth

In der Einheit für Arzneistoffanalytik des Lehrstuhls werden sowohl Proben aus *in vitro* Untersuchungen als auch aus klinischen Studien analysiert. Hierfür werden Analysemethoden (insbesondere mit LC/MS/MS) in unserem Labor entwickelt, optimiert und validiert. Die Bandbreite der Analyten erstreckt sich von diversen Arzneistoffen, wie Pravastatin, Rosuvastatin, Ezetimib, Metformin, Clopidogrel, Trimethoprim und einigen β -Lactam Antibiotika bis hin zu endogenen Substanzen, wie Argininderivaten und β -Aminobuttersäure. Herausforderungen sind hierbei die teilweise sehr niedrigen Konzentrationen, geringe Probenvolumina und die Bestimmung eines Analyten aus unterschiedlichen Matrices (z. B. Lysat, Plasma, Urin).

Arzneimitteltherapiesicherheit

Projektleiter: Prof. Dr. R. Maas, Prof. Dr. M.F. Fromm

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die Arzneimitteltherapiesicherheit dar. Als Partner in einem BMG-geförderten Projekt begleiten wir derzeit die Umsetzung von Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in einer Medizinischen Notaufnahme in Fürth. Eine Grundvoraussetzung hierfür war die Schaffung der zur standardisierten Erfassung von unerwünschten Arzneimittereignissen nötigen Infrastruktur, die jetzt auch über dieses Projekt hinaus

zur Verfügung steht. Neben neuen Ansätzen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapie, die auf der Erhebung der lokalen Risikolage und der Anwendung des "Pareto Prinzips" beruhen, wurde auch eine erweiterte Klassifikation von unerwünschten Arzneimittereignissen entwickelt. Im BMBF-Spitzencluster „Medical Valley Europäische Metropolregion Nürnberg“ beteiligen wir uns als Projektpartner im Verbund "Therapiesysteme" an der Entwicklung von Software und chemoinformatischen Datenbanken zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Psychiatrie. Zudem werden in Kooperationsprojekten Fragen der Arzneimitteltherapiesicherheit beim alten Patienten untersucht (siehe Abbildung).

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 Medical Process Management bei. Studierende der Pharmazie und neuerdings auch der Humanmedizin können am Institut einen Teil ihres praktischen Jahres ableisten.

Ausgewählte Publikationen

Birkenfeld AL, Lee HY, Guebre-Egziabher F, Alves TC, Jurczak MJ, Jornayaz FR, Zhang D, Hsiao JJ, Martin-Montalvo A, Fischer-Rosinsky A, Spranger J, Pfeiffer AF, Jordan J, Fromm MF, König J, Lieske S, Carmean CM, Frederick DW, Weismann D, Knauf F, Irusta PM, De Cabo R, Helfand SL, Samuel VT, Shulman GI (2011) Deletion of the mammalian INDY homolog mimics aspects of dietary restriction and protects against adiposity and insulin resistance in mice. *Cell Metab*, 14: 184-95

König J, Glaeser H, Keiser M, Mandery K, Klotz U, Fromm MF (2011) Role of organic anion-transporting polypeptides for cellular mesalamine (5-aminosalicylic acid) uptake. *Drug Metab Dispos*, 39: 1097-102

Mandery K, Sticht H, Bujok K, Schmidt I, Fahrnmayr C, Balk B, Fromm MF, Glaeser H (2011) Functional and structural relevance of conserved positively charged lysine residues in organic anion transporting polypeptide 1B3. *Mol Pharmacol*, 80: 400-6

Strobel J, Mieth M, Endreß B, Auge D, König J, Fromm MF, Maas R (2012) Interaction of the cardiovascular risk marker asymmetric dimethylarginine (ADMA) with the human cationic amino acid transporter 1 (CAT1). *J Mol Cell Cardiol*, 53: 392-400

Fromm MF, Maas R, Tümena T, Gaßmann KG (2013) Potentially inappropriate medications in a large cohort of patients in geriatric units: association with clinical and functional characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*, 69: 975-84

Zolk O, Schnepp R, Muschler M, Fromm MF, Wendler O, Traxdorf M, Iro H, Zenk J (2013) Transporter gene expression in human head and neck squamous cell carcinoma

and associated epigenetic regulatory mechanisms. *Am J Pathol*, 182: 234-43

Internationale Zusammenarbeit

Prof. M. Niemi, Department of Clinical Pharmacology, University of Helsinki, Helsinki: Finland

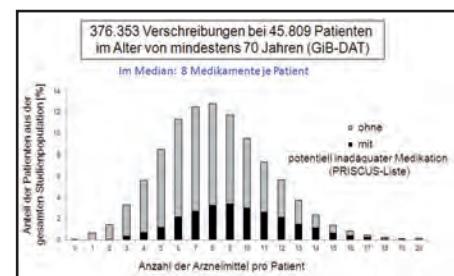
Prof. R. Vasan, Framingham Heart Study, Framingham: USA

Prof. C. Zoccali, CNR-IBIM and Nephrology-Transplant Unit, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria: Italy

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems, API 4000 MS/MS System Package

Zeiss, Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5 Pascal



Analyse der Entlassmedikation von 45.809 Patienten aus geriatrischen Einrichtungen in Bayern und Anteil der Medikamente, die gemäß der PRISCUS-Liste für ältere Patienten als „potentiell inadäquat“ klassifiziert werden (Kooperation mit Prof. Dr. K.-G. Gaßmann, Geriatrie-Zentrum Erlangen, sowie GiB-DAT).

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz

Adresse

Krankenhausstraße 9
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522292
Fax: +49 9131 8526898
www.pharmakologie.uni-erlangen.de/doerenkamp

Vorstand

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

Ansprechpartner

Angelika Münch-Holzmeier
Tel.: +49 9131 8522293
Fax: +49 9131 8526898
Angelika.Muench-Holzmeier@pharmakologie.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Nicht-invasive Bildgebung zur Schmerzforschung am Versuchstier (Tierschutz)
- Schmerz- und Rheumamittel (Verbraucherschutz)

Struktur der Einrichtung

Die Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz bildet mit den zwei Lehrstühlen für Pharmakologie und klinische Pharmakologie das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie.

Die Doerenkamp-Professur ist bis zum 30.06.2013 eingerichtet. Neben dem Vorstand arbeitet eine organisatorische Fachkraft an dieser Stiftungsprofessur. Darüber hinaus bestehen enge Zusammenarbeiten mit Beschäftigten der anderen Lehrstühle mit Hilfe gemeinsam eingeworbener Drittmittelstellen (zurzeit zwei Akademiker und zwei Doktoranden).

Zum Erreichen der vereinbarten Forschungsziele der Stiftungsprofessur bestanden im Berichtszeitraum mehrere Kooperationen, u. a. mit Prof. Dr. B. Hinz (früherer Mitarbeiter des Lehrstuhls für Pharmakologie und Toxikologie, jetzt Inhaber des Lehrstuhls für Toxikologie und Pharmakologie, Rostock) sowie PD Dr. A. Hess (Mitarbeiter des Lehrstuhls für Pharmakologie und Toxikologie). Gemeinsam wurden die unten aufgeführten Forschungsschwerpunkte bearbeitet (vergleiche Publikationen).

Forschung

Nicht-invasive Bildgebung zur Schmerzforschung am Versuchstier (Tierschutz)

Eine wesentliche Aufgabe in diesem Schwerpunkt war die Entwicklung nicht-invasiver und daher nicht belastender bildgebender Methoden zur Schmerzforschung am Versuchstier. Sie sollen neuartige Ergebnisse von hoher Forschungsrelevanz erbringen. In enger Zusammenarbeit mit PD Dr. A. Hess gelang es, die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) bei kleinen Nagern (Ratten, Mäusen) so effektiv zu gestalten, dass in oberflächlicher Narkose bei diesen Versuchstieren Schmerzäquivalente im Kernspintomographen festgestellt, verfolgt und quantifiziert werden können. In enger Zusammenarbeit mit zahlreichen internationalen Gruppen war es möglich, ausgehend von einer *Drosophila*-Gen-Bank neue, schmerzrelevante Gene zu identifizieren und funktionell einzukreisen. Aufbauend auf den mit der nicht-invasiven Kernspintomographie gewonnenen Einsichten in die Funktion genetisch fixierter, neuronaler Netze bei der Maus war es schließlich möglich zu belegen, dass die Anwendung von TNF α -Blockern beim Menschen (Rheumapatienten) als erstes die Schmerhaftigkeit der entzündeten Gelenke und erst später die Entzündungsreaktion reduziert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Etablierung der funktionellen Kernspintomographie als nicht-invasives, nicht belastendes Werkzeug in der Schmerzforschung als erfolgreich und fruchtbar erwiesen hat. Es steht zu hoffen, dass das von Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune und PD Dr. A. Hess in Erlangen etablierte moderne, höher auflösende und energiereichere 7-Tesla-Kernspingerät für Tierversuche (Clean Scan siehe unten) weitere Fortschritte bringen wird. Dieses Gerät ist eingebettet in die unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Uder initiierte Forschergruppe Kleintierbildgebung.

Schmerz- und Rheumamittel (Verbraucherschutz)

Der zweite Schwerpunkt der Doerenkamp-Professur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz soll mit Hilfe der beigefügten Abbildung dargestellt werden. Bei der Beschäftigung, mit der körperlichen Belastung und den Schmerzen beim Ausdauersport stellten wir die Theorie auf, dass zahlreiche Menschen vor der Belastung, zum Beispiel durch einen Marathonlauf, die zu erwartenden Schmerzen durch die Vorabeinnahme von Schmerzmitteln zu vermeiden versu-

chen. Wir stellten weiterhin die Hypothese auf, dass die gängigen, nicht-opioiden Schmerzmittel zwar in der Lage sein könnten, belastungsbedingte Schmerzen zu reduzieren, gleichzeitig aber auf Grund ihres Wirkungsmechanismus nicht geeignet sind, das Herzkreislaufsystem, den Magen-Darm-Trakt und die Niere gegenüber der sportbedingten Belastung zu schützen – im Gegenteil. Bei der Befragung von mehr als 8.000 Teilnehmern des Bonn-Marathons 2010 ergab sich (siehe Abbildung), dass die Hälfte der Teilnehmer dieses Marathonlaufes typische sogenannte Nicht-Opiat-Analgetika (NSAR, aspirinartige Schmerzmittel, antipyretische Analgetika) bereits vor dem Start eingenommen hatte. Es ergab sich bei dieser Gruppe im Vergleich zur ähnlich großen und ähnlich konfigurierten Kontrollgruppe eine zwei- bis zehnfach höhere Inzidenz von intestinalen, kardiovaskulären und renalen unerwünschten Wirkungen (s. Abb.) bei kaum verbesserter Leistungsfähigkeit. Magendarmlutungen, Kreislaufzusammenbrüche, Herzinfarkte und temporäres Nierenversagen beziehungsweise Nierenblutungen traten bei den Mitgliedern derjenigen Gruppe, die keinerlei Analgetika vor dem Start eingenommen hatten, gar nicht oder sehr selten auf. Bei Läufern, die vorab z. B. ASS, Diclofenac, Ibuprofen oder andere Schmerzmittel eingenommen hatten, traten acht krankenhauspflichtige Gesundheitsprobleme auf (drei Magen-Darm-Blutungen, drei temporäre Nierenversagen, zwei Herzinfarkte). Dieser Befund ist soeben im BMJ Open erschienen und hat nicht nur die Öffentlichkeit, sondern auch die Fachkreise aufgeschreckt. Weiterführende Untersuchungen sind in Arbeit. Ihr Ziel wird sein festzustellen, ob Sportarten, die ohne die Einnahme von Schmerzmitteln kaum durchzuführen sind, weiterhin als gesundheitsfördernd und empfehlenswert gelten dürfen. Zusätzlich fanden wir:

- Paracetamol ist ein selektiver Zyklooxygenase-2(COX-2)-Hemmer, der eine besondere Hepatotoxizität aufweist und deshalb aus der rezeptfreien Anwendung verschwinden sollte. Im Berichtszeitraum wurden die neuen Erkenntnisse zum Ausgangspunkt einer intensiven öffentlichen Diskussion über den Wert des Paracetamols.
- 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 Unter-

suchungen 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 (NT-proBNP; N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid) und elektro-nische Laborkontrolle vermieden bzw. vermin-dert werden.
- Zusammen mit M. Küster (Bonn) wurde der Missbrauch von Analgetika bei Laien- und Leis-tungssportlern aufgedeckt, beschrieben und veröffentlicht.

Lehre

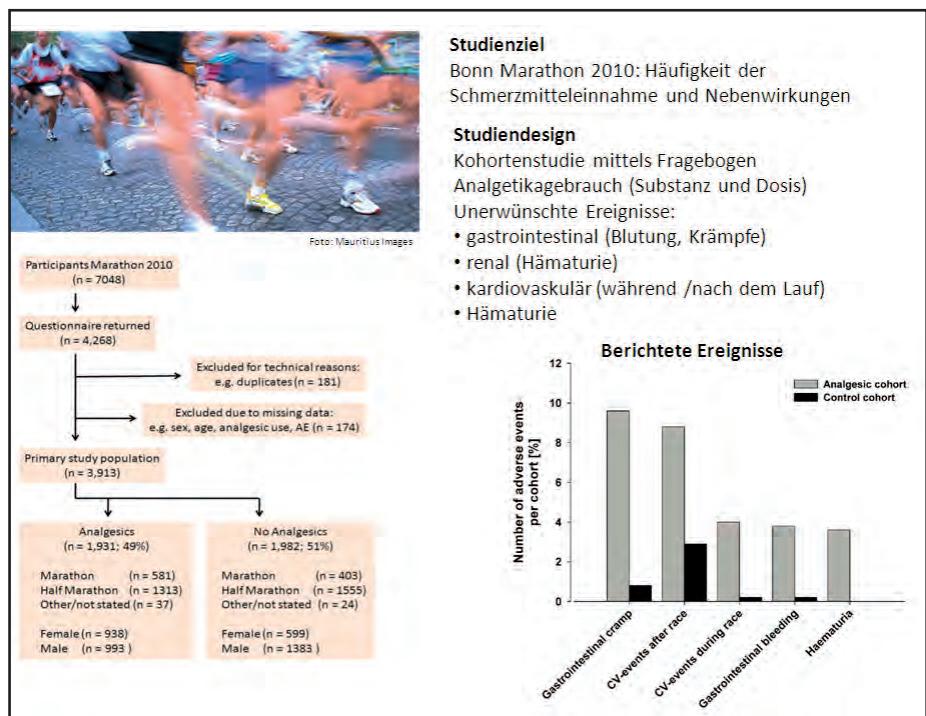
Die langjährigen Erfahrungen in der Arzneimit-telforschung von Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune ha-ben zu zahlreichen Einladungen zu Vorträgen an Fortbildungsveranstaltungen etc. geführt. Er ist darüber hinaus durch viele allgemein ver-ständliche Artikel, Vorträge und Interviews in Fach- und Laienmedien aktiv gewesen. Zahl-reiche derartige Artikel zum Thema Arzneimit-telsicherheit (z. B. Deutsche Apothekerzeitung, Deutsches Ärzteblatt, Ärztezeitung, Biospek-trum und viele andere mehr) finden sich auf der Homepage des Lehrstuhls. Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune wurde in das Führungs-gremium des Weltverbandes der Pharmakologen (IUPHAR) gewählt.

Ausgewählte Publikationen

Neely GG, Hess A, Costigan M, Keene AC, Goulas S, Lan-geslag M, Griffin RS, Belfer I, Dai F, Smith SB, Diatchenko L, Gupta V, Xia CP, Amann S, Kreitz S, Heindl-Erdmann C, Wolz S, Ly CV, Arora S, Sarangi R, Dan D, Novatchkova M, Rosenzweig M, Gibson DG, Truong D, Schramek D, Zoranovic T, Cronin SJ, Angelji B, Brune K, Dietzl G, Maixner W, Meixner A, Thomas W, Pospisilik JA, Aleinik M, Kress M, Subramaniam S, Garrity PA, Bellen HJ, Woolf CJ, Penninger JM (2010) A genome-wide Drosophila screen for heat nociception identifies α 2 δ 3 as an evolutionarily conserved pain gene. *Cell*, 143: 628-38

Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Ser-geeva M, Saake M, García M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G (2011) Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous sys-tem. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 3731-6

Ruff CT, Morrow DA, Jarolim P, Ren F, Contant CF, Kaur A, Curtis SP, Laine L, Cannon CP, Brune K (2011) Evaluation of NT-proBNP and high sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in patients with arthritis taking longterm nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*, 38: 1071-8



Schmerzmittel verbessern die Leistung beim Marathonlauf nicht, erhöhen aber das Risiko von Organschäden.

Hinz B, Brune K (2012) Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis*, 71: 20-5

Renner B, Walter G, Strauss J, Fromm MF, Zacher J, Brune K (2012) Preoperative administration of etoricoxib in patients undergoing hip replacement causes inhibition of inflammatory mediators and pain relief. *Eur J Pain*, 16: 838-48

Küster M, Renner B, Oppel P, Niederweis U, Brune K (2013) Consumption of analgesics before a marathon and the incidence of cardiovascular, gastrointestinal and renal problems: a cohort study. *BMJ Open*, 3:e002090

Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker, BioSpec 70/30 (Kleintier-MRT 7.0. Tesla)

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

Adresse

Glückstraße 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522308
Fax: +49 9131 8522852
www.igem.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Karl-Heinz Leven

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Karl-Heinz Leven
Tel.: +49 9131 8522094
Fax: +49 9131 8522852
karl-heinz.leven@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Galen - Handbuch und Repertorium der galenischen Schriften
- Rezeptionen antiker Psychopathologie
- Aussatz und Vagierende in süddeutschen Reichsstädten
- Ärztliche Praxis im frühen 18. Jh: der Nürnberger Arzt Johann Christoph Götz (1688 - 1733)
- Ernst Wilhelm Baader (1892 - 1962) und die Arbeitsmedizin im Nationalsozialismus
- Medizinische Verbrechen und soziale Praxis des Terrors – SS-Ärzte in den Konzentrationslagern, 1934 - 1945
- Die Geschichte der bayrischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im 20. Jh.
- Zur Etablierung medizinischer Anwendungen der Röntgentechnik: Strahlenschäden, Strahlenschutz und Strahlentherapie in der ersten Hälfte des 20. Jh.

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Geschichte der Medizin bildet zusammen mit der Professur für Ethik in der Medizin (siehe eigenen Beitrag) 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. Ferner betreut das Institut die Medizinische Sammlung Erlangen. Am Institut arbeiten insgesamt 14 Beschäftigte. Die Forschungen werden durch zwölf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler durchgeführt, davon sieben in Teilzeitanstellungen. Gemeinschaftsprojekte von Geschichte und Ethik befassen sich mit Geschichte und Zeitgeschichte der Medizinethik (u. a. NS-Medizin, Fakultät, Ethik in BRD/DDR). Am Lehrstuhl für Geschichte der Medizin werden zwölf Doktorarbeiten betreut und zwei

wissenschaftliche Buchreihen herausgegeben; Beschäftigte des Institutes sind Mitherausgeber der Fachzeitschrift „Medizinhistorisches Journal“ und bearbeiten sie redaktionell.

Forschung

Galen - Handbuch und Repertorium der galenischen Schriften

Projektleiter: Prof. Dr. K.-H. Leven

Im Mittelpunkt des Projektes stehen das Wirken und die medizinischen Werke des griechischen Arztes Galen aus Pergamon (129 - ca. 210 n. Chr.), des bedeutendsten Arztes der römischen Kaiserzeit. Die Wirkung Galens („Galenismus“) prägte die Spätantike, durchzog interkulturell das gesamte Mittelalter (Byzanz, arabisch-islamische Welt, lateinischer Westen), war entscheidend für die Renaissancemedizin im 16. Jh. und reichte bis weit in die Neuzeit. Das Projekt erarbeitet ein Handbuch, das die verschiedenen Aspekte von Gestalt und Wirkung Galens auf dem zeitgenössischen Stand der Forschung darbietet und zugleich in Form eines Repertorioms sämtliche Schriften Galens erstmals nach wissenschaftlichen Kriterien erfasst.

Rezeptionen antiker Psychopathologie

Projektleiterin: Dr. N. Metzger

Der Rückbezug auf die antike Medizin und ihre berühmtesten Protagonisten spielte in der ärztlichen Selbst- und Fremdverortung über Jahrhunderte hinweg eine wichtige Rolle. An der Auseinandersetzung mit der Vergangenheit wurden (und werden) die eigene Identität vertieft, Abgrenzungen geschärft und gegenwärtige Anliegen unterstrichen. Geisteskrankheit unterliegt in besonderem Maße kultureller Ausdeutung. Daher lassen sich anhand der Rezeption antiker Psychopathologie große kulturelle und epistemologische Veränderungen in der Medizin nachzeichnen.

Das Projekt konzentriert sich auf drei Rezeptionsepochen – byzantinische Spätantike, Frühe Neuzeit und das 19. Jh. –, in denen fundamentale gesellschaftliche und geistesgeschichtliche Umwälzungen auch den jeweiligen medizinischen Blick auf die antiken Vorläufer prägten. Gearbeitet wurde u. a. zum medizinischen Compendium des Paulos Nikaios (7./9. Jh. n. Chr.), zur ärztlichen Rezeption antiker Krankheitsbeschreibungen in der frühneuzeitlichen Hexenverfolgungsdebatte (Incubus, Lykanthropie) und zur Entstehung des Traumabegriffes im 19. Jh.

Aussatz und Vagierende in süddeutschen Reichsstädten

Projektleiter: PD Dr. F. Dross, Dr. A. Kinzelbach
Die historische Forschung hat sich mit den mittelalterlichen Leprahospitälern bereits intensiv befasst; gleichwohl steht deren Einordnung in den Kontext der Entwicklung von (städtischer) Gesundheitspolitik erst im Anfangsstadium. Das Projekt nimmt die - quellenmäßig besonders schwer zu fassende - Gruppe der vagierenden, d. h. nicht ortsansässigen Aussätzigen durch umfassende Archivstudien in den Überlieferungen schwäbischer und fränkischer Reichsstädte in den Blick. Ziel ist eine sichere Quellenbasis für Aussagen über Zahlen, Strategien und Handlungsmuster dieser Gruppe. Damit kann auch die Reichweite der städtischen Gesundheitspolitik in statu nascendi neu bewertet werden.

Ärztliche Praxis im frühen 18. Jh: der Nürnberger Arzt Johann Christoph Götz (1688 - 1733)

Projektleiterin: Prof. Dr. M.M. Ruisinger

Das Projekt ist Teil des von der DFG geförderten Forschungsverbundes Ärztliche Praxis im 17.-19. Jh. (Sprecher: Prof. Dr. Dr. M. Stolberg, Würzburg) und basiert auf den in der Universitätsbibliothek Erlangen aufbewahrten Praxisaufzeichnungen des Nürnberger Arztes J.C. Götz (1688 - 1733). Erarbeitet wird eine datenbankgestützte Analyse, die sich der Organisation, Patientenschaft und den Wissensbeständen der Praxis Götzes widmet. Die Einbeziehung der in den ärztlichen Aufzeichnungen zwangsläufig nur indirekt greifbaren Patientenperspektive soll durch die Ausarbeitung einzelner, besonders dicht belegter Kasuistiken zu „Patientengeschichten“ erreicht werden.

Den interpretatorischen Bezugsrahmen der Quellenanalyse bildet zum einen das früh ausdifferenzierte Medizinalwesen der Freien Reichsstadt Nürnberg, zum anderen die Zugehörigkeit Götzes zu dem wissenschaftlich ambitionierten und publizistisch aktiven Kreis um den Nürnberger Arzt, Botaniker und Wissenschaftskommunikator C.J. Trew.

Ernst Wilhelm Baader (1892 - 1962) und die Arbeitsmedizin im Nationalsozialismus

Laufzeit: 1. August 2011 bis 31. Juli 2012

Förderung: Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft und Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.

Leitung: Prof. Dr. K.-H. Leven

Bearbeiter: P. Rauh

Die Leistungsmedizin avancierte im "Dritten Reich" zu einer der gesundheits- und auch so-

zial- wie arbeitspolitischen Säulen des NS-Regimes. Das Projekt analysiert das Wirken von E.W. Baader, einer prägenden Gestalt der Arbeitsmedizin von der Weimarer Republik über die NS-Zeit bis in die Bundesrepublik, im Kontext der politisch-ideologischen und kulturellen Entwicklung. Hierbei geht es um die wissenschaftliche Leistung Baaders, seine Handlungsspielräume in der NS-Zeit, seine Beziehungen zu vertriebenen jüdischen Fachkollegen, seine Aufbauarbeit in den frühen Jahren der Bundesrepublik und das komplexe Thema der "Vergangenheitsbewältigung".

Die abschließende Buchpublikation erfolgt im Frühjahr 2013.

Medizinische Verbrechen und soziale Praxis des Terrors – SS-Ärzte in den Konzentrationslagern, 1934 - 1945

Projektleiter: Prof. Dr. K.-H. Leven, P. Rauh
Nach der Anschubförderung durch die Johannes und Frieda Marohn-Stiftung (Erlangen 2010) wurde ein entsprechendes DFG-Projekt 2013 bewilligt.

Gegenstand des inhaltlich zweigeteilten Projekts ist die gruppenbiographische Erforschung der SS-Mediziner, die von 1934 bis 1945 in den nationalsozialistischen Konzentrationslagern tätig waren. Der erste Projektteil befasst sich mit Sozialisation, Mentalität und Wirken der KZ-Ärzte, einer Kerngruppe der Verfolgungs- und Genozidpolitik. Im zweiten Projektteil wird erstmals auf breiter empirischer Basis der vergangenheitspolitische Umgang in beiden deutschen Teilstaaten (BRD/DDR) nach 1945 mit einer genau definierten, berufsspezifischen Tätergruppe analysiert. Die wechselseitigen Bezüge einer doppelten deutschen Bewältigungsgeschichte werden anhand der justiziellen und geheimpolizeilichen Aktivitäten gegenüber den KZ-Ärzten untersucht.

Die Geschichte der bayerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im 20. Jh.

Projektleiter: PD Dr. F. Dross, PD Dr. W. Frobenius

Zum 100-jährigen Jubiläum „Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ (BGGF) wurde 2012 eine umfassende Analyse erarbeitet und publiziert, die sowohl den historischen Kontext der fachärztlich-standespolitischen Organisation als auch den historischen Ort der Disziplin in der Gesellschaftsgeschichte des 20. Jh. beleuchtet. Intensiv erforscht wurde, wie sich die BGGF sowie viele ihrer Mitglieder zu Erfüllungsgehilfen der NS-Ideologie machten

und wie mit dieser Vergangenheit in der bundesrepublikanischen Phase der Geschichte der BGGF umgegangen wurde.

Zur Etablierung medizinischer Anwendungen der Röntgentechnik: Strahlenschäden, Strahlenschutz und Strahlentherapie in der ersten Hälfte des 20. Jh.

Projektleiter: PD Dr. F. Dross

Der Kustos der Medizinischen Sammlung Erlangen berät das Siemens MedArchiv (Leiterin: D.M. Vittinghoff) bei der Entwicklung und Realisierung des Siemens MedMuseums zur Geschichte der Medizintechnik und kuratiert den Ausstellungsbereich Strahlenschutz und Strahlentherapie. Die Eröffnung ist 2014 geplant.

Lehre

Veranstaltungen: Kurs der Medizinischen Terminologie (1. Semester Medizin/Zahnmedizin), Querschnittsbereich Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin (Q 2, 7. Semester Medizin), „Wissenschaftsgeschichte und Ethik“ (Studiengang Molekulare Medizin), in der Blockveranstaltung „Medizin des Alters“ (Q 7) Modul „Umgang mit dem Alter in Geschichte und Gegenwart“ im Rahmen der Einführung in die Klinische Medizin, Teil Ethik.

Der Kurs der Medizinischen Terminologie vermittelt Grundlagen der medizinischen Fachsprache (inklusive basaler Lateinkenntnisse) und versteht sich als eine Einführung in die Kultur der Medizin auf dem Weg über die Sprache. Im Querschnittsbereich Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin werden ausgewählte medizinhistorische und -ethische Themen vertieft bearbeitet. Unterrichtsmethoden: Textarbeit, Falldiskussionen, Rollenspiele, Referate, Multimedia-Präsentationen, Exkursionen. Regelmäßige Wahlpflichtfach-Seminare zu „Sterben und Tod in anthropologischer Perspektive“ (Lehrstuhl für Anatomie I und Lehrstuhl für Geschichte der Medizin), ausgewählte Forschungsthemen zur Geschichte der Medizin, Einführung in die Methoden der Medizingeschichte: "Ethisch-kommunikative Fertigkeiten" wird in die Module "Überbringen schlechter Nachrichten", "Sprechen über Sterben und Tod" und "Interkulturelle Kommunikation" unterteilt. Dabei werden auch innovative Unterrichtsformen, wie die Arbeit mit Simulationspatienten, angewandt. Der Lehrstuhl für Geschichte der Medizin ist weiterhin an dem Masterstudiengang „Mittelalter- und Renaissance-Studien“ der Philo-

sophischen Fakultät beteiligt und bietet Seminare in Kooperation mit Dozentinnen und Dozenten der Philosophischen Fakultät an. In jedem Semester: Mittägliche Vorlesungsreihe „Jenseits des Tellerrands“ über aktuelle Forschungen aus den Themenfeldern Geschichte und Ethik der Medizin sowie abendliche „Medizinhistorische Vortragsreihe“.

Ausgewählte Publikationen

Dross F, Kinzelbach A (2011). „nit mehr als sein burger, sondern als ein Frembder.“ Fremdheit und Aussatz in frühneuzeitlichen Reichsstädten. *Medizinhist J*, 46: 1-23

Rauh P (2011) Victory for the „most enduring“ hearts: The treatment of physically exhausted soldiers in the German Army (1914-1918). *Neuere Med Wiss Quellen Stud*, 26: 160-82

K.-H. Leven: Apolls Sonne über dem Abendland. Medizin zwischen Orient und Okzident. In: *Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen*. Neue Folge, Bd. 11, Heft 4. Erlangen, Jena 2011, S. 1-22.

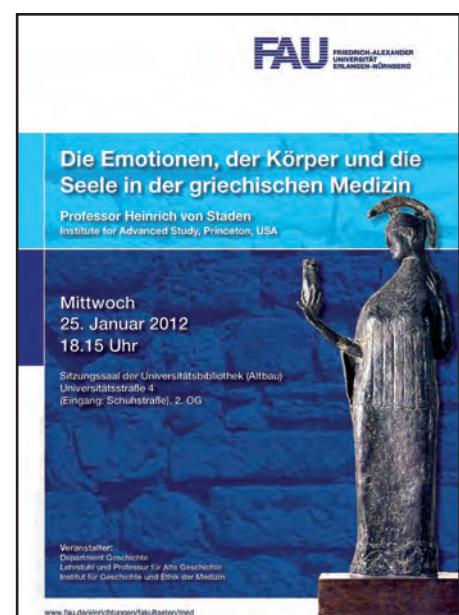
K.-H. Leven, P. Rauh: E. W. Baader (1892-1962) und die Arbeitsmedizin im Nationalsozialismus. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 47 (2012), S. 72-75.

R. Wittern-Sterzel: Frauenärztinnen in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. In: C. Anthuber, M. W. Beckmann, J. Dietl, F. Dross, W. Frobenius (Hrsg.) Herausforderungen. 100 Jahre Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Stuttgart: Thieme 2012, S. 47-59.

N. Metzger: Wolfsmenschen und nächtliche Heimsuchungen. Zur kulturhistorischen Verortung vormoderner Konzepte von Lykanthropie und Ephialtes, Remscheid: Gardez Verlag 2011.

Kongresse und überregionale Fortbildungen

26.-28.09.2011: Medizin und Technologie: XIII. Medizinhistorische Gemeinschaftstagung, Posen, Polen



Gastvortrag Heinrich von Staden, Princeton

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Professur für Ethik in der Medizin

Adresse

Glückstraße 10
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

PD Dr. phil. Lutz Bergemann
Tel.: +49 9131 8526430
Fax: +49 9131 8522852
lutz.lb.bergemann@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische Ethik und Ethikberatung
- Medical Ethics and Human Rights: Reassessing 50 Years of the Declaration of Helsinki (1964-2014)
- Medizin und Menschenrechte
- Medizinphilosophie und Enhancement

Struktur der Einrichtung

Die Professur für Ethik in der Medizin bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Geschichte 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; ferner betreut das Institut die Medizinische Sammlung Erlangen. Am Institut arbeiten insgesamt 16 Beschäftigte. Die Forschungen werden durch 14 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler durchgeführt, davon acht in Teilzeitstellungen. Gemeinschaftsprojekte von Geschichte und Ethik befassen sich mit Geschichte und Zeitgeschichte der Medizinethik (u. a. NS-Medizin, Fakultät, Ethik in BRD/DDR). An der Professur für Ethik in der Medizin werden 25 Doktorarbeiten betreut und zehn wissenschaftliche Fachbuchreihen herausgegeben. Die Professur für Ethik in der Medizin ist insbesondere in den Forschungsbereichen „Klinische Ethik und Ethikberatung“, „Medizin und Menschenrechte“ sowie „Medizinphilosophie und Enhancement“ tätig.

Der Forschungsbereich „Klinische Ethik und Ethikberatung“ 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 am Lebensbeginn (Pränataldiagnostik, Schwangerschaftskonflikte, Neonatologie u. a.), ethische Fragen in Krisensituationen (Onkologie, Genetische Beratung, Psychiatrie, Transplantation) sowie Kontroversen am Lebensende (Vorausverfügungen, 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 („Doppelte Loyalitäten“ von Ärzten, Gesundheitsversorgung für Flüchtlinge und „Menschen ohne Papiere“, weibliche Genitalverstümmelung, Folter und Medizin etc.). Dieses Gebiet ist in seiner Art einmalig an einer Medizinischen Fakultät in Deutschland; es hat seine institutionelle Verankerung im „Forum Medizin und Menschenrechte“.

Der Forschungsbereich „Medizinphilosophie und Enhancement“ umfasst medizintheoretische Fragen des Krankheitsbegriffes sowie ethische Aspekte von Eingriffen zur Erweiterung der Lebensspanne (bis zur Athanase) oder zur Verbesserung kognitiver und emotionaler Fähigkeiten.

Forschung

Klinische Ethik und Ethikberatung

Projektleiter: Prof. Dr. A. Frewer, PD Dr. L. Bergemann, Dr. F. Bruns, L. Fröhlich-Güzelsoy, Dr. K. Krásá

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 theoretische Grundlagen und die Dokumentation von Ethikberatung (Dr. F. Bruns, Prof. Dr. A. Frewer) sowie die Evaluation von Ethikberatung (Prof. Dr. A. Frewer, Dr. T. Ramsauer). Im Projekt „Klinische Ethik und Patientenperspektive“ (Dr. F. Bruns, I. Emrich, Prof. Dr. A. Frewer, L. Fröhlich-Güzelsoy) werden die Akten des Patientenfürsprechers bearbeitet.

Ein weiteres Feld sind ethische Konflikte am Lebensende, u. a. in Projekten zur Ethikberatung sowie zur Sterbekultur und Patientenverfügung (Prof. Dr. A. Frewer). Im Rahmen des Forschungsschwerpunktes wird der jährliche „Ethiktag“ veranstaltet, eine BMBF-Klausurwoche über „Klinische Ethik“/„Clinical Ethics“ wurde organisiert, und es werden u. a. das „Jahrbuch Ethik in der Klinik“ sowie die Buchreihe „Klinische Ethik“ herausgegeben.

Medical Ethics and Human Rights: Reassessing 50 Years of the Declaration of Helsinki (1964-2014)

Die Deklaration von Helsinki ist einer der wichtigsten Meilensteine für die Forschung am Menschen: Sie intendiert den Schutz von Personen, die an wissenschaftlichen Humanexperimenten teilnehmen. Zu Anfang der 1960er Jahre führ-

ten neue Enthüllungen über inhumane Menschenversuche gerade auch an Behinderten und vulnerablen Gruppen sowie die weithin wahrgenommene Thalidomid-Tragödie zu einer stärkeren staatlichen Regulierung. Nach jahrelanger Diskussion verabschiedete die World Medical Association (WMA; Weltärztekongress) im Juni 1964 während der Generalversammlung in Helsinki (Finnland) die „Declaration of Helsinki“. In der Folge gab es national wie auch international vielfältige Anstrengungen, um Probanden – insbesondere bei nicht-therapeutischen Humanversuchen – mit Richtlinien und Gesetzen zu schützen. Die Einrichtung von Ethikkommissionen zur Bewertung von Forschungsvorhaben seit den 1970er Jahren war ein wichtiges Element dieser Entwicklung. Der aktuelle Prozess zur Revision der Deklaration von Helsinki trifft mit dem 50-jährigen Jubiläum dieses zentralen Dokumentes zusammen, das weltweit Gegenstand wichtiger ethischer Diskussionen ist (Förderung: Fondation Brocher, Wellcome Trust, Thyssen Stiftung).

Medizin und Menschenrechte

Projektleiter: Prof. Dr. A. Frewer, Dr. S.L. Sorgner, H. Furtmayr, M. Mylius, Dr. S. Kolb, Dr. J. Graf, Dr. K. Krásá, W. Bornschlegl

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 Menschenwürdebegriffes in diesem Zusammenhang erforscht. In praktischer Hinsicht beschäftigt sich der Schwerpunkt u. a. mit der medizinischen Untersuchung und Dokumentation von Menschenrechtsverletzungen, Anwendung des „Istanbul-Protokoll“ der Vereinten Nationen zur Dokumentation von Folter, aber auch mit der Beteiligung von Ärzten an Menschenrechtsverletzungen. Nicht zuletzt befasst er sich mit Therapie und „Prophylaxe“ von Menschenrechtsverletzungen, wie etwa sexualisierter Gewalt in Kriegen, Folter, Einsatz von Kindern als Soldaten und weiblicher Genitalverstümmelung. Im Rahmen des Schwerpunktes wird eine öffentliche Ringvorlesung organisiert und die Fachbuchreihe „Medizin und Menschenrechte“/„Medicine and Human Rights“ herausgegeben.

Medizinphilosophie und Enhancement

Projektleiter: Prof. Dr. A. Frewer, Dr. S.L. Sorgner Das Forschungsfeld „Medizinphilosophie und Enhancement“ erörtert die moralische Einordnung von zahlreichen Facetten der Verbesserung des Menschen, die von der Auseinandersetzung mit Fragen der Lebensspanne und des

Krankheitsbegriffes bis hin zur Präimplantationsdiagnostik und der Tiefen Hirnstimulation reicht. Im Rahmen der Forschung entstehen die Buchreihen „Ars moriendi nova“ und „Beyond Humanism: Trans- and Posthumanism“/„Jenseits des Humanismus: Trans- und Posthumanismus“.

Genetisches Enhancement etwa erörtert die moralische Bewertung einer Förderung der Erbanlagen; Neuroenhancement fragt nach der ethischen Einschätzung einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit des Gehirns, insbesondere durch die Einnahme psycho- und neurotroper Substanzen, aber auch durch andere Maßnahmen, wie durch die Tiefe Hirnstimulation.

Lehre

Dem Institut für Geschichte und Ethik der Medizin obliegt der Unterricht in folgenden curricularen Veranstaltungen: Kurs der Medizinischen Terminologie (1. Semester Medizin/Zahnmedizin) und Querschnittsbereich Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin (Q 2, 7. Semester Medizin), weiterhin „Wissenschaftsgeschichte und Ethik“ (Studiengang Molekulare Medizin). In der Blockveranstaltung „Medizin des Alters“ (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.

Der Kurs der Medizinischen Terminologie vermittelt Grundlagen der medizinischen Fachsprache (inklusive basaler Latein- und Griechischkenntnisse) und versteht sich als eine Einführung in die Kultur der Medizin auf dem Weg über die Sprache. Der Querschnittsbereich Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin besteht aus einer Vorlesung und aus Kleingruppenseminaren, in denen ausgewählte medizinhistorische und -ethische Themen vertieft bearbeitet werden. Die Unterrichtsmethoden umfassen Textarbeit, Falldiskussionen, Rollenspiele, Referate, Multimedia-Präsentationen und Exkursionen. Als Wahlpflichtfach wird der Kurs „Ethisch-kommunikative Fertigkeiten“ angeboten, der in die Module „Überbringen schlechter Nachrichten“, „Sprechen über Sterben und Tod“, „Interkulturelle Kommunikation“ und „Ärztliches Handeln an Grenzen“ unterteilt ist. Dabei werden auch innovative Unterrichtsformen, wie die Arbeit mit Simulationspatienten, angewandt.

In Kooperation mit der Philosophischen Fakultät werden vertiefende Veranstaltungen zur Medizin- und Bioethik angeboten.

Des Weiteren werden eine Ringvorlesung „Medizin, Ethik und Menschenrechte“ sowie eine interdisziplinäre Vortragsreihe unter dem Titel „Jenseits des Tellerrands“ zu Fragen der Geschichte und Ethik der Medizin durchgeführt.

Ausgewählte Publikationen

Frewer, A./Bruns, F./May, A. (Hrsg.) (2012) Ethikberatung in der Medizin. Heidelberg u.a.

Schäfer, D./Müller-Busch, C./Frewer, A. (Hrsg.) (2012) Perspektiven zum Sterben. Ars moriendi nova, Band 2. Stuttgart.

Frewer, A./Bruns, F./Rascher, W. (Hrsg.) (2012) Medizin, Moral und Gefühl. Emotionen im ethischen Diskurs. JEK 5. Würzburg.

Frewer, A./Bruns, F./Rascher, W. (Hrsg.) (2011) Gesundheit, Empathie und Ökonomie. Kostbare Werte in der Medizin. JEK 4. Würzburg.

Bruns, F./Frewer, A. (2011) Ethics Consultation and Empathy. Finding the Balance in Clinical Settings. In: HEC Forum (2011) DOI 10.1007/s10730-011-9164-7.

Frewer, A. (2011) Strangers in the Hospital? In: Historia Hospitalium 27 (2011), S. 105-114.

Internationale Zusammenarbeit

Dr. A. Reis, World Health Organization, Geneva: Switzerland

Prof. U. Schmidt, PhD, Rutherford College, University of Kent, Canterbury: UK

Kongresse und überregionale Fortbildungen

25.05.2011: Aktuelle Stunde zur Medizinethik. Vorgeburtliche Diagnostik, Behinderung und Gesellschaft. Forum in Zusammenarbeit mit dem Klinischen Ethikkomitee, Erlangen

29.06.2011: Workshop des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Ethikberatung in der Medizin. Grundlagen - Modelle - Praxis, Erlangen

21.-23.10.2011: Transforming Human Nature in Science, Technology, and the Arts. Internationale Konferenz unter Beteiligung der Professur für Ethik in der Medizin, Dublin, Irland

05.11.2011: 10. Ethiktag des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Emotion und Ethik in der Medizin, Erlangen

23.05.2012: Workshop des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Fehler in der Medizin - wie gehen wir damit um? Erlangen

27.10.2012: 11. Ethiktag des Klinischen Ethikkomitees: Risiko - Patient - Medizin. Fehler als Herausforderungen in der Gesundheitsversorgung, Erlangen

The cover features a blue background with a portrait of three people in white coats. The title 'Ethikberatung in der Medizin' is prominently displayed in white text against the blue background.

BMBF-Projekt „Klinische Ethik“: Professur für Ethik in der Medizin gibt neues Grundlagenwerk heraus.

The cover has a dark blue header with the journal title in white. Below it is a white section with three small photographs: a baby being held, a hourglass, and a couple in a romantic pose. The publisher's name 'Königshausen & Neumann' is at the bottom.

Emotionen in Medizin und Ethik - ein wichtiges Feld der Expertise: Jahrbuch der Professur für Ethik in der Medizin dokumentiert Fachdiskurs

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

- Computational Biostatistics
- Dermatoepidemiologie
- Kooperative epidemiologische und klinische Studien

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Medizinische Informatik (Prof. Dr. H.-U. Prokosch) das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 14 wissenschaftliche Beschäftigte (sieben promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, sieben Promovierende) sowie zwei weitere Beschäftigte. Von den Beschäftigten sind insgesamt sechs über Drittmittel finanziert.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden biostatistisch-methodische Fragestellungen sowie eigene epidemiologische Themen bearbeitet. Darüber hinaus ist der Lehrstuhl an verschiedenen Projekten klinischer Kooperationspartner beteiligt. Als IT-Plattform für computerintensive biostatistische Simulationsstudien steht ein Rechencluster mit 36 Knoten zur Verfügung.

Forschung

Computational Biostatistics

Projektleiter: PD Dr. M. Schmid, Prof. Dr. O. Gefeller

Die statistische Analyse hochdimensionaler Daten, die eine große Anzahl an erklärenden Merkmalen enthalten, ist in der biomedizinischen Praxis zunehmend wichtiger geworden. Folglich werden statistische Methoden benötigt, mit denen Daten mit komplexen Abhängigkeitsstrukturen analysiert werden können und mit denen informative, erklären-

de Merkmale für eine Zielgröße von nicht-informativen getrennt werden können. Boosting ist eine vielversprechende statistische Methode, mit der o. g. Probleme behoben werden können. Der Fokus des Projektes liegt auf der Entwicklung und Verbesserung von Boosting-Methoden für Datenstrukturen, die bisher nicht mit klassischen Boosting-Verfahren analysiert werden konnten. Beispielsweise wurde ein neuer Boosting-Algorithmus für Modelle mit ordinaler Zielgröße entwickelt. Dieser Algorithmus kann z. B. dazu verwendet werden, Krebsstadien mit Hilfe einer kleinen Anzahl von Marker-Genen zu prognostizieren, wobei letztere automatisch von der Boosting-Methode selektiert werden. Darüber hinaus wurden Boosting-Methoden für die Analyse von GAMLSS-Modellen entwickelt. GAMLSS-Modelle stellen eine beliebte statistische Methode zur Modellierung multiplexer Parameter der Verteilung einer Zielgröße in Regressionsmodellen dar. Die bisher in der Literatur vorgeschlagenen Schätzmethoden für GAMLSS-Modelle sind auf hochdimensionale Daten nicht anwendbar und erfordern verzerrte Methoden zur a-priori-Merkmalssélection. Der neue Boosting-Algorithmus erlaubt die gleichzeitige Merkmalssélection und die Schätzung der Effekte der selektierten Merkmale. Im Rahmen des Projekts wurden außerdem die Eigenschaften von Boosting-Methoden hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Optimierung von AUC-basierten Gütekriterien in Klassifikation und Überlebenszeitanalyse analysiert.

Dermatoepidemiologie

Projektleiter: Prof. Dr. A. Pfahlberg, Prof. Dr. W. Uter

Im Bereich der klinischen Kontaktallergie-Forschung werden in kontinuierlicher Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) e.V. sowie dem multizentrischen Projekt Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 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. zur Sensibilisierungsprävalenz von Konservierungsmitteln und Duftstoffen. Darüber hinaus werden seit 2002 im Rahmen des

Netzwerkes "ESSCA-DC" derartige Daten auf europäischer Ebene gesammelt und analysiert, wobei sich die Datenzentrale am Lehrstuhl befindet.

Die Epidemiologie des malignen Melanoms sowie von erworbenen Naevuszellnaevi stellt einen weiteren Arbeitsbereich dar: Erworbene Naevi als Surrogatmarker oder potenzielle Vorläufer des malignen Melanoms werden zusammen mit anderen relevanten Daten in der laufenden MONA-Studie an studentischen Semesterkohorten standardisiert untersucht. Im Jahre 2011 wurde erneut eine Querschnittsstudie ("Erlking 2011") mit Eltern von Kindern im Kindergartenalter durchgeführt, die Kenntnisse, Einstellungen und Verhalten bezüglich Hautkrebs(-prävention) und Sonnenschutz untersuchte.

Kooperative epidemiologische und klinische Studien

Dieser Bereich umfasst Forschungsprojekte zu unterschiedlichen Themen, die in Zusammenarbeit mit verschiedenen Kliniken und/oder Instituten bearbeitet wurden, wobei in der Regel die methodische Konzeption, Begleitung und Auswertung in der Verantwortung des Instituts lag. Die wichtigsten Einzelprojekte im Berichtszeitraum waren:

- eine arbeitsmedizinische Querschnittsstudie mit 426 Teilnehmern zur Assoziation neurologischer und kardiovaskulärer Endpunkte mit der Höhe der CS₂-Exposition in der Viskoseindustrie;
- eine Studie mit dem Institut für Biomedizin des Alterns zu Risikofaktoren für "Frailty" und Sarkopenie;
- eine multizentrische, europäische Therapiestudie zur "Accelerated Partial Breast Irradiation" mit der Strahlenklinik des UK Erlangen in federführender Rolle, ebenso wie bei einer Untersuchung zur multimodalen Therapie des Rektum-Karzinoms (CAO/ARO/AIO-04) sowie zur Radiochemotherapie lokal weit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren der Stadien III und IVA-B (PACCIS);
- die Multizentrische "German Chronic Kidney Disease Study (GCKD)" unter federführender Koordination der Medizinischen Klinik 4 des UK Erlangen, gefördert vom BMBF sowie dem Kuratorium für Heimodialyse;
- der Aufbau des Deutschen Gewichtskontrollregisters und die biometrische Begleitung einer multizentrischen Studie zur Therapie von Essstörungen (INTERBED) an der Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilung in der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik des UK Erlangen, jeweils gefördert

vom BMBF im Rahmen des Kompetenznetzwerks Adipositas.

- In der multizentrischen POLYPROBE-Studie werden die Expressionen von insgesamt 61 Markergenen bei Patientinnen und Patienten mit Colon-Karzinom mittels PCR gemessen, und es wird der Zusammenhang mit den UICC-Stadien, dem Überleben und der Response auf (Radio-)Chemotherapie untersucht.

Lehre

Im Rahmen des curricularen Lehrangebotes ist der Lehrstuhl am Querschnittsbereich I der Humanmedizin beteiligt (Vorlesung und Übung in Kleingruppen, je 1 SWS). Als Wahlpflichtfach für Studierende der Humanmedizin 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, welche dann von Beschäftigten und anderen Teilnehmern diskutiert und möglichst gelöst werden. Eine Einführung in Biometrie und Epidemiologie (Vorlesung und Übung, je 1 SWS) ist zudem curriculärer Bestandteil des Bachelor-Abschnitts im Studiengang "Molekulare Medizin", zusammen mit einem curriculären Blockseminar (2 SWS) zur Datenanalyse in Biometrie und Epidemiologie, in welchem zusätzlich grundlegende Programmierkompetenz in der statistischen Programmiersprache R vermittelt wird. Im Master-Studiengang "Medical Process Management" zeichnet der Lehrstuhl für "Public Health und evidenzbasierte Medizin" (Seminar, 3 SWS) im Modul 2.2 "Gesundheitsmanagement II" verantwortlich. Für ein Wahlpflicht-Angebot in der Master-Phase des Studiengangs "Life Science Engineering" der technischen Fakultät gestaltet der Lehrstuhl ein Modul "Epidemiologie". Bei der Einführungsveranstaltung (Wahlpflichtfach) für Informatikerinnen und Informatiker mit Nebenfach "Medizin-Informatik" ist das Institut zusammen mit drei weiteren Lehrstühlen der Medizinischen und Technischen Fakultät beteiligt.

Ausgewählte Publikationen

Schmid M, Hielscher T, Augustin T, Gefeller O (2011) A robust alternative to the schemper-henderson estimator of prediction error. *Biometrics*, 67: 524-35

Li J, Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O (2012) A comparison of patterns of sun protection during beach holidays and everyday outdoor activities in a population sample of young German children. *Br J Dermatol*, 166: 803-10

Mayr A, Gefeller O, Prokosch HU, Pirk A, Fröhlich A, de Zwaan M (2012) Web-based data collection yielded an

additional response bias--but had no direct effect on outcome scales. *J Clin Epidemiol*, 65: 970-7

Schmid M, Potapov S (2012) A comparison of estimators to evaluate the discriminatory power of time-to-event models. *Stat Med*, 31: 2588-609

Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Fernandez-Vozmediano JM, Ayala F, Balato A, Bauer A, Ballmer-Weber B, Beliauskienė A, Fortina AB, Bircher A, Brasch J, Chowdhury MM, Coenraads PJ, Schuttelaar ML, Cooper S, Czarnecka-Operacz M, Zmudzinska M, Elsner P, English JS, Frosch PJ, Fuchs T, García-Gavín J, Fernández-Redondo V, Gawthroder DJ, Giménez-Arnau A, Green CM, Horne HL, Johansen JD, Jolanki R, Pesonen M, King CM, Krécisz B, Chomiczewska D, Kiec-Swierczynska M, Larese F, Mahler V, Ormerod AD, Peserico A, Rantanen T, Rustemeyer T, Sánchez-Pérez J, Sansom JE, Silvestre JF, Simon D, Spiewak R, Statham BN, Stone N, Wilkinson M, Schnuch A (2012) Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008. *Contact Dermatitis*, 67: 9-19

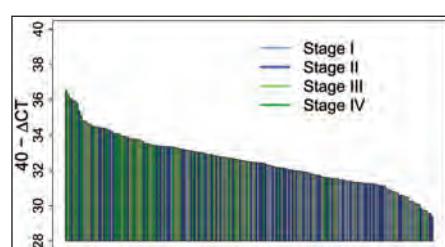
Uter W, Gefeller O, Geier J, Schnuch A (2012) Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone contact sensitization: diverging trends in subgroups of IVDK patients in a period of 19 years. *Contact Dermatitis*, 67: 125-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. Duus Johansen, National Allergy Research Center, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen: Denmark

Prof. G.E. Eide, Haukeland Hospital, University of Bergen, Bergen: Norway

Prof. A.-M. Giménez-Arnau, Hospital del Mar, IMAS, Autonomous University of Barcelona, Barcelona: Spain



Die Verteilung der 4 UICC-Stadien bei Patienten mit kolorektalem Karzinom in den nach Größe sortierten Expressionen des Gens COL10A1 (POLYPROBE-Studie)

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl 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. hom. Hans-Ulrich Prokosch

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Architekturkonzepte für Informationssysteme im Gesundheitswesen
- Medizinische Ontologien und Wissensverarbeitung
- Evaluation von Informationssystemen im Gesundheitswesen
- Erschließung, Bewertung und Visualisierung medizinischer Sachverhalte
- IT-Infrastrukturanwendungen für die medizinische Forschung
- Translationale Tumorforschung

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 20 Beschäftigte (davon 15 über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch vier promovierte Wissenschaftler, 13 Promovierende und zwei Medizinische Dokumentarinnen durchgeführt.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die Konzeption und Einführung elektronischer Krankenakten, die Integration wissensverarbeitender Funktionen in Krankenhausinformationsysteme, die Modellierung und Optimierung klinischer Arbeitsabläufe, Data-Warehouse- und Data-Mining-Anwendungen, die Evaluation der Auswirkungen von EDV-Maßnahmen und elektronischen Informationsmedien auf die Prozesse und 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, Prof. Dr. H.-U. Prokosch, ist als Chief Information Officer gleichzeitig für die operative Gestaltung und strategische Weiterentwicklung der Informationsverarbeitung im UK Erlangen verantwortlich.

Forschung

Architekturkonzepte für Informationssysteme im Gesundheitswesen

Während bei Krankenhausinformationssystemen bisher vor allem die Integration vieler heterogener Abteilungssysteme zu einem konsistenten Gesamtsystem im Vordergrund stand, sehen sich Medizinische Informatiker weltweit heute mit den Herausforderungen konfrontiert, zum einen das Informationssystem eines Krankenhauses nach außen zu öffnen und zum anderen den Schwerpunkt der Funktionalitäten über die reine Auftragskommunikation und medizinische Dokumentation hinweg auf eine intelligente Prozessunterstützung mit integrierten wissensverarbeitenden Funktionen hin auszuweiten.

Im BMWi-Projekt OPAL Health wurden drahtlose Sensornetzwerke für die Logistik entwickelt und im Bereich des Gerätemanagements und der Transfusionssicherheit evaluiert.

Mit der Vision des Shared Decision Making werden im EU-Projekt eHealthMonitor innovative Konzepte des Informations- und Wissensmanagements genutzt, um Ärzte, Patienten und deren Angehörige gezielt mit Informationen zu versorgen (patient guidance services).

Neben konkreten Drittmittelprojekten unterstützt der Lehrstuhl Pilotprojekte innerhalb des klinischen Arbeitsplatzsystems SOARIAN beispielsweise zu Fragen der Integration klinischer Leitlinien bzw. klinischer Pfade oder der elektronischen Auftragskommunikation.

Medizinische Ontologien und Wissensverarbeitung

Der Einsatz wissensverarbeitender Systeme in der Medizin verfolgt das Ziel, die Qualität der Krankenversorgung durch prospektive Maßnahmen (Entscheidungsunterstützung und Entscheidungsmonitoring) zu optimieren.

Dabei beschäftigen sich unsere Forschungsarbeiten insbesondere mit Fragen der Modellierung von Wissen und der Realisierung standardisierter Wissensmodule, beispielsweise für die Unterstützung in der Arzneimitteltherapie und der Qualitätssicherung in der intensivmedizinischen Versorgung.

Im BMBF-Projekt "Systematische Optimierung

des Medikationsprozesses im Krankenhaus zur Förderung der Arzneimitteltherapiesicherheit" wird mit Hilfe wissensverarbeitender Funktionen auf Gefährdungssituationen frühzeitig hingewiesen, und es wird der Effekt der elektronischen Intervention auf die Arzneimitteltherapiesicherheit bewertet.

Beim BMBF-Projekt "personalisierte Pharmakotherapie in der Psychiatrie" wird ein Softwaremodul zur individualisierten, optimierten Pharmakotherapie für den ambulanten und stationären Bereich konzipiert und entwickelt, das die chemische Struktur und physikochemischen Eigenschaften von Wirkstoffen berücksichtigt. Ein weiteres Projekt implementiert wissensbasierte Unterstützungsfunctionen für das EDV-System der Intensivstationen, beispielsweise zum Monitoring von gefährlich niedrigen Blutglukosespiegeln, mit direkter Rückmeldung als SMS auf das DECT-Handy des diensthabenden Arztes und zur Qualitätssicherung bei der Abrechnung komplexer intensivmedizinischer Patienten.

Evaluation von Informationssystemen im Gesundheitswesen

Bei der Einführung neuer Technologien ist es wichtig, die Auswirkungen auf die Mitarbeiterzufriedenheit, Arbeitsprozesse, Prozesskosten oder sogar die Krankenversorgung zu evaluieren. Dabei sind Untersuchungen zur Usability, zur Einstellung der betroffenen Nutzer gegenüber diesen Systemen und zur Akzeptanz neuer Technologien wichtige Voraussetzungen für deren effizienten Einsatz im Gesundheitswesen. Größere Evaluationsprojekte im Zusammenhang mit der Einführung eines Patientendatenmanagementsystems auf mehreren Intensivstationen wurden ebenso durchgeführt wie die vergleichende Evaluation von papierbasierten und elektronischen Interventionen zur Arzneimitteltherapiesicherheit.

Damit diese Evaluationen aber nicht nur als Rückschau nach der Einführung einer neuen Technologie vorgenommen werden können, beteiligt sich der Lehrstuhl am Spatenclusterprojekt „Prospective Health Technology Assessment (ProHTA)“, das mittels Simulation schon im Vorfeld der Entwicklung einer Innovation die potenziellen Auswirkungen prognostiziert und daher die Beurteilung der Rentabilität einer Entwicklung erlaubt.

Erschließung, Bewertung und Visualisierung medizinischer Sachverhalte

Die elektronische Dokumentation im klinischen Behandlungsprozess bietet enorme

Potentiale für eine Wiederverwendung der so generierten Daten. Unter dem Begriff "Secondary Use" wird die Nachnutzung sowohl für Zwecke der Qualitätssicherung und Prozessoptimierung im Kontext der Patientenversorgung als auch für wissenschaftliche Ziele (z. B. für Studien und zur Patientenrekrutierung) zusammengefasst.

Die Erschließung der klinischen Routinedaten stellt jedoch eine erhebliche Herausforderung dar. Neben einer datenschutzkonformen Speicherung und Bereitstellung muss die Semantik der Daten analysiert und zu ihrer Strukturierung herangezogen werden. Auch die Abfrage, Präsentation und Visualisierung hochdimensionaler medizinischer Datensätze stellt ein eigenes Forschungs- und Entwicklungsgebiet im Secondary Use dar.

Das BMWi-Projekt „cloud4health“ zielt darauf ab, neben strukturierten Daten auch Freitexte, wie Arztbriefe und OP-Berichte, automatisiert für weitergehende Analysen zu erschließen. Dazu kombiniert der Ansatz Textanalyse- und Data Warehouse-Technologien und kann als cloud-basierter Service bereitgestellt werden.

IT-Infrastrukturanwendungen für die medizinische Forschung

Die medizinische Forschung basiert immer mehr auf vernetzten, multizentrischen Strukturen, die eine leistungsfähige, effiziente und sichere IT-Infrastruktur erfordern. Die Einbindung eines entsprechenden Electronic Data Capture Systems zur webbasierten Erfassung patientenbezogener Forschungsdaten in die jeweiligen Forschungsprozesse hat der Lehrstuhl für Medizinische Informatik für das Netzwerk Epidermolysis Bullosa, die Polyprobe-Studie, das Deutsche Gewichts-Kontroll-Register und das deutschlandweite Register für chronische Nierenerkrankungen konzipiert und bereitgestellt.

Im BMBF-Projekt "KIS-basierte Patientenrekrutierung für klinische Studien" entwickelte der Lehrstuhl Konzepte und Technologien, die nachweislich die Rekrutierung von Patienten sowohl in Anzahl als auch Spezifität verbessert haben.

Im durch die EFPIA innerhalb der Innovative Medicine Initiative (IMI) unterstützten EHR-4CR-Projekt sind wir beteiligt an der europaweiten Konzeption und Entwicklung einer Kliniken-übergreifenden Suite von Technologiekomponenten zur Optimierung der Feasibilityphase, Patientenrekrutierung, Studiendurchführung und Pharmakovigilanz.

Weiterhin beschäftigt sich der Lehrstuhl 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 Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF e.V.) engagiert und leitet die GMDS-Projektgruppe „Nutzung von elektronischen Patientenakten für die klinische Forschung“.

Translationale Tumorforschung

Ein besonderer thematischer Schwerpunkt bei der Verarbeitung und Nutzung klinischer Daten stellt für uns die Versorgung von Tumorpatienten sowie die translationale Tumorforschung dar.

Beispielsweise war mit der Einführung eines neuen Tumordokumentationssystems für das Tumorzentrum des UK Erlangen auch das Ziel verbunden, Daten für dieses System nicht mehr aufgrund papierbasierter Informationen nachträglich zu dokumentieren, sondern stattdessen einen Single Source Ansatz für die Tumordokumentation zu etablieren. Bei diesem Ansatz werden Daten zu Tumorerkrankungen während der klinischen Behandlung einmalig am Ort der Entstehung erfasst und stehen danach für verschiedene Zwecke der Krebsregistrierung, Qualitätssicherung und Zertifizierung sowie für die Forschung bereit. Die dazu notwendigen Arbeiten mündeten in einem Referenzmodell für die Tumordokumentation, bei dem elementare Dokumentationspakete, beteiligte EDV-Systeme und notwendige Schnittstellen definiert wurden.

Eine Publikation über die Arbeiten zur Single Source Tumordokumentation wurde auf dem Europäischen Medizin-Informatik Kongress 2012 in Pisa mit dem Rolf-Hansen Preis als bester Beitrag über elektronische Patientenakten ausgezeichnet.

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), den Master-Studiengang Medical Process Management sowie den neuen B.Sc./M.Sc. Studiengang Medizintechnik engagiert. In diesem Zusammenhang entstanden in den Jahren 2011 und 2012 insgesamt neun Bachelorarbeiten, 15 Masterarbeiten, sieben Diplomarbeiten und eine Studienarbeit.

Ausgewählte Publikationen

Eckardt KU, Bärthlein B, Baid-Agrawal S, Beck A, Busch M, Eitner F, Ekici AB, Floege J, Gefeller O, Haller H, Hilge R, Hilgers KF, Kielstein JT, Krane V, Köttgen A, Kronenberg F, Oefner P, Prokosch HU, Reis A, Schmid M, Schaeffner E, Schultheiss UT, Seuchter SA, Sitter T, Sommerer C, Walz G, Wanner C, Wolf G, Zeier M, Titze S (2012) The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study: design and methods. *Nephrol Dial Transplant*, 27: 1454-60

Mayr A, Gefeller O, Prokosch HU, Pirk A, Fröhlich A, de Zwaan M (2012) Web-based data collection yielded an additional response bias--but had no direct effect on outcome scales. *J Clin Epidemiol*, 65: 970-7

Prokosch HU, Mate S, Christoph J, Beck A, Köpcke F, Stephan S, Beckmann MW, Rau T, Hartmann A, Wullich B, Breil B, Eckardt KU, Titze S, Habermann JK, Ingemer J, Hackmann M, Ries M, Bürkle T, Ganslandt T (2012) Designing and implementing a biobanking IT framework for multiple research scenarios. *Stud Health Technol Inform*, 180: 559-63

Ries M, Golcher H, Prokosch HU, Beckmann MW, Bürkle T (2012) An EMR based cancer diary - Utilisation and initial usability evaluation of a new cancer data visualization tool. *Stud Health Technol Inform*, 180: 656-60

Strobel J, Jörns H, Weisbach V, Ganslandt T, Zimmermann R, Eckstein R (2012) Audit on the usage of plasma derived/recombinant coagulation factor concentrates at a German university hospital. *Vox Sang*, 103: 122-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. K.-P. Adlassnig, Section for Medical Expert and Knowledge-Based Systems, Medical University of Vienna, Vienna: Austria

Prof. Dr. E. Ammenwerth, Institute for Medical Informatics, UMIT-University for Health Sciences, Hall: Austria

Prof. Dr. P. Dégoulet, Hôpital Européen George Pompidou, Paris: France

Prof. I. Kohane, MD, PhD, i2b2 National Center for Biomedical Computing, Boston: USA

Institut für Medizinische Physik

Lehrstuhl für Medizinische Physik

Adresse

Henkestraße 91
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522310
Fax: +49 9131 8522824
www.imp.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. Dr. med. h.c. mult. Willi A. Kalender,
PhD

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung
- PET/MR-Hybridbildgebung
- 3D Bildgebung und Bildverarbeitung für muskuloskuläre Erkrankungen

Struktur der Einrichtung

Zum Institut für Medizinische Physik (IMP) gehört neben dem Lehrstuhl für Medizinische Physik auch die Professur für Magnetresonanztomographie (besetzt mit Prof. Dr. H.H. Quick, seit 10/2009). Am Institut arbeiten insgesamt 60 Beschäftigte (davon 42 über Drittmittel finanziert). Die Forschungstätigkeiten der wissenschaftlichen Beschäftigten, davon 30 Promovierende, umfassen ein breites Themenpektrum im Bereich der medizinischen Physik. Die Arbeiten widmen sich einer Reihe von unterschiedlichen Themen zu folgenden Forschungsschwerpunkten:

- Computertomographie
- Dosimetrie und Strahlenschutz
- Magnetresonanztomographie
- Medizinische Bildgebung
- Medizinische Bildverarbeitung
- Praktische Bildgebung
- Osteoporoseforschung

Eine wichtige finanzielle Basis für die Forschung ist das Einwerben von Drittmitteln: Öffentliche Fördermittel der Europäischen Gemeinschaft, des BMBF, der DFG, der Bayerischen Forschungsstiftung (BFS) sowie Kooperationen mit industriellen Partnern erreichen einen Umfang von ca. 1,5 Millionen € pro Jahr.

Im Mittelpunkt der zurzeit am Institut durchgeführten ca. 35 Forschungsvorhaben und Kooperationen stehen die Weiterentwicklung und der Einsatz bildgebender Verfahren in der me-

dizinischen Diagnostik und der bildgestützten Therapie. Neben den Arbeiten auf dem Gebiet der Computertomographie (CT), auf dem das Institut eine internationale Spitzenstellung erreicht hat, liegt der Fokus auf der MR- und PET/MR-Bildgebung und der Medizinischen Bildverarbeitung. Im Folgenden werden einige ausgewählte Forschungsthemen kurz vorgestellt.

Forschung

Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung

Von 10/2006 bis 09/2012 unterstützte die DFG die Forschergruppe 661 zum Thema: „Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung“ (Sprecher: Prof. Dr. Dr. h.c. W.A. Kalender). Am Institut für Medizinische Physik lag der Fokus auf methodischen und technischen Fragestellungen der CT-Bildgebung, insbesondere der μ CT, wie die Optimierung der Bildqualität bei minimaler Dosis, die Implementierung von Zwei-Spektren-Verfahren oder die Entwicklung von Möglichkeiten zu dynamischer μ CT. Eine ausführliche Darstellung der Arbeiten der FOR 661 ist unter dem Abschnitt Sonderforschungsbereiche und Forschergruppen im Forschungsbericht zu finden.

PET/MR-Hybridbildgebung

Projektleiter: Prof. Dr. H.H. Quick

Im April 2010 wurde am IMP das weltweit erste System zur simultanen PET/MR-Ganzkörper-Hybridbildgebung installiert. Bei dem Hybrid-System (Biograph mMR, Siemens AG, Erlangen) handelt es sich um ein 3.0 Tesla Hochfeld-Magnetresonanz (MR)-System, in welches ein MR-kompatibler Positronenemissionstomographie (PET)-Detektor vollständig integriert wurde. Dies ermöglicht die simultane Datenakquisition von MR-Daten mit exzellentem Weichteilkontrast und hoher räumlicher Auflösung sowie von PET-Daten mit hoher Sensitivität gegenüber z. B. Tumorzellen, welche einen spezifischen Radiotracer anreichern.

Diese neue Technologie wird am IMP in enger Forschungskooperation mit dem Industriepartner Siemens AG und mit den klinischen Partnern des IMP aus Nuklearmedizin, Radiologie und Neuroradiologie des UK Erlangen betrieben (Abbildung 1).

Der systematischen technischen Erprobung am IMP schloss sich die erste klinische Erprobung und Validierung an 100 onkologischen Patienten an. Seit Mitte 2011 ist das Hybridsystem CE-zertifiziert und als vollwertiges Medizinprodukt nutzbar. Derzeit (Stand 03/2013) sind weltweit bereits etwa 40 solcher Systeme in Betrieb.

Die Forschungsgruppe MR-Bildgebung am IMP – ein Team bestehend aus Promovierenden, Diplomanden und Masteranden - beschäftigt sich mit der weiteren Verbesserung dieser Technologie, der Erschließung neuer klinischer Anwendungen der Hybridbildgebung und deren Validierung. Zudem werden klinische Studien wissenschaftlich begleitet. Das Spektrum der Forschungsthemen umfasst dabei die Entwicklung neuer Methoden zur MR-basierten Schwächungs- und Bewegungskorrektur von PET-Daten, die Entwicklung und Integration von PET-transparenten Hochfrequenzempfangsspulen für die integrierte PET/MR-Bildgebung, die Vereinfachung und Beschleunigung des klinischen „workflow“ zur Maximierung der diagnostischen Information bei Reduzierung der Untersuchungsdauer sowie die Verbesserung der Quantifizierbarkeit der PET-Daten, um nur einige Forschungsthemen zu nennen. In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung werden neue Verfahren zur MR-basierten Schwächungskorrektur von PET-Daten entwickelt und angewendet.

3D Bildgebung und Bildverarbeitung für muskuloskuläre Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. K. Engelke

Der Fokus der Forschungsarbeiten im Bereich medizinische Bildverarbeitung liegt auf der Entwicklung des 3D Segmentierungs- und Analyse-Toolsets MIAF (Medical Image Analysis Framework), das inzwischen im Osteoporosebereich vielfach eingesetzt wird, um die Frakturvoraussage zu verbessern und um Therapieeffekte bei der medikamentösen Osteoporosebehandlung zu überwachen. Im Rahmen des vom BMBF geförderten Projekts ‘Individualisierte Beurteilung und Behandlung von Osteoporose auf biomechanischer Grundlage’ (BMBF, BioAsset 01EC1005D) wurde ein 3D Segmentierungs- und Analysemodul für die vollständige thorakolumbare Wirbelsäule entwickelt, das auch die Analyse des Bandscheibenvolumens und der Form des Wirbelkörpers einschließt. Weitere projektierte Anwendungsbereiche, zum Teil gefördert durch das BMBF Projekt ‘Verbundprojekt: Klinik und Pathophysiologie von Osteophytenformationen und Ankylose’ (BMBF, ANCYLOSS, s. separater Bericht), sind rheumatoide Arthritis und Arthrose. Die Entstehung der rheumatoiden Arthritis ist gekennzeichnet durch die Entwicklung von Knochenerosionen. Die Abbildung 2 zeigt eine fortgeschrittenen Erosion in den Metacarpophalangealgelenken eines Patienten mit rheumatoider Arthritis und die periostale Oberfläche.

MIAF stellt auch hoch entwickelte CT-CT und CT-MRI Registrierungsfunktionen bereit, die kürzlich zur Charakterisierung von Knochenmarkläsionen bei Patienten mit Arthrose angewendet wurden. Die Quantifizierung der Knochendichte und der Knochenstruktur zusätzlich zur Messung der Knorpel-eigenschaften können die Diagnose von Arthrose verbessern - einer muskuloskeletalen Erkrankung, die insbesondere große Teile der älteren Bevölkerung betrifft. Der nächste Schritt ist die Quantifizierung der Muskelqualität, wie z. B. des Anteils intramuskulären Fettes, das zu Muskelschwund führen kann und in Folge dessen es möglicherweise auch zum Abbau der Knochendichte kommen kann. Diese Forschungsarbeiten werden im Rahmen des 'Forschungsverbundes Muskelschwund (Sarkopenie) und Osteoporose: Folgen eingeschränkter Regeneration im Alter (FORMOsA)' durchgeführt. Gefördert wird dieses Verbundprojekt durch die Bayerische Forschungsstiftung und Partner aus der Industrie. Industriepartner des Instituts im FORMOsA Projekt sind Miha Body Tech GmbH (Augsburg), Siemens Healthcare (Erlangen) und Physiomed Elektromedizin AG (Schnaittach/Laipersdorf). Das Ziel von FORMOsA ist die Entwicklung von Diagnosekriterien für Sarkopenie und deren Standardisierung, um die Effekte möglicher Interventionen in Kombination mit experimentellen, präklinischen und klinischen Programmen zur Erforschung von Interventionsstrategien geeigneter erfassen zu können.

Lehre

Das Institut ist beteiligt an der Ausbildung der Medizinstudierenden im Bereich der medizini-

schen 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 Bildgebung und Bildverarbeitung und zu Themen der Osteoporoseforschung an.

Wesentlicher Bestandteil der Ausbildung am Institut ist die Betreuung von Diplom- und Masterarbeiten unterschiedlicher Fachrichtungen sowie Promotionsstudien zum Grad des Dr. rer. biol. hum.

Ausgewählte Publikationen

Braun H, Ziegler S, Paulus DH, Quick HH (2012) Hybrid PET/MRI imaging with continuous table motion. *Med Phys*, 39: 2735-45

Engelke K (2012) Assessment of bone quality and strength with new technologies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19: 474-82

Engelke K, Stampa B, Timm W, Dardzinski B, de Papp AE, Genant HK, Fuerst T (2012) Short-term *in vivo* precision of BMD and parameters of trabecular architecture at the distal forearm and tibia. *Osteoporos Int*, 23: 2151-8

Paulus DH, Braun H, Aklan B, Quick HH (2012) Simultaneous PET/MR imaging: MR-based attenuation correction of local radiofrequency surface coils. *Med Phys*, 39: 4306-15

Zerfass P, Lowitz T, Museyko O, Bouisson V, Laouisset L, Kalender WA, Laredo JD, Engelke K (2012) An integrated segmentation and analysis approach for QCT of the knee to determine subchondral bone mineral density and texture. *IEEE Trans Biomed Eng*, 59: 2449-58

Quick HH, von Gall C, Zeilinger M, Wiesmüller M, Braun H, Ziegler S, Kuwert T, Uder M, Dörfler A, Kalender WA, Lell M (2013) Integrated Whole-Body PET/MR Hybrid Imaging: Clinical Experience. *Invest Radiol*, 48: 280-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof J.-D. Laredo, Assistance Hôpitaux Publique de Paris, Paris: France

Prof. J.M. Boone, Department of Radiology, UC Davis Medical Center, Sacramento: USA

Prof. CA Mistretta, Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison: USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens, Biograph mMR

Siemens, C-Bogen-CT-Scanner Axiom Artis zeego

CT imaging, Erlangen, In-vivo Micro-CT-Scanner

Siemens, Somatom Dual-Source CT Scanner Flash

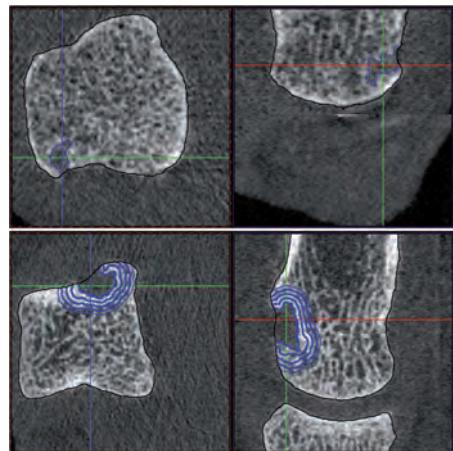


Abbildung 2: Beispiele segmentierter Erosionen. Im letzten Fall musste die periostale Oberfläche aufgrund des großen kortikalen Durchbruchs manuell rekonstruiert werden. Davon abgesehen, funktionierte die Segmentierung in diesen Beispielen vollautomatisch. Im letzten Bild sind auch die 'konzentrischen' VOIs (Volume of Interest) für die BMD (Bone Mineral Density)-Berechnung gezeigt.

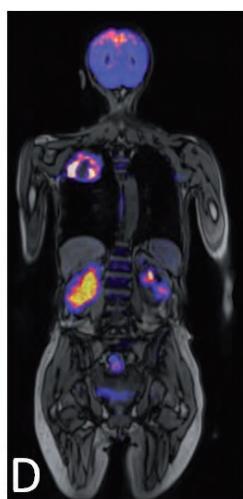
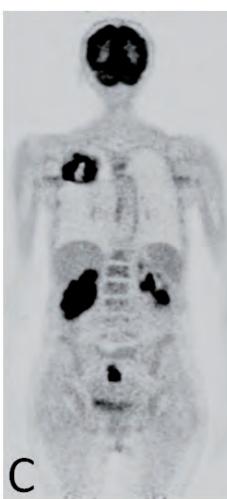
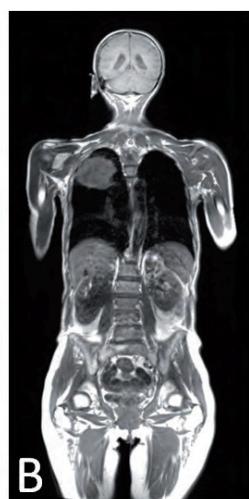


Abbildung 1: (A) Integriertes PET/MR Hybridsystem (Biograph mMR, Siemens AG) am IMP. (B) MR-Daten einer Patientin mit Bronchialkarzinom und weiteren Metastasen. (C) PET-Daten derselben Patientin, die simultan mit den MR-Daten aufgenommen wurden. (D) Exakte Überlagerung der MR- und PET-Daten in einem PET/MR Hybridsatz. Die MR-Daten zeigen hohe Detailauflösung mit exzellentem Weichteilkontrast, während die PET-Daten mit hoher Sensitivität die Anreicherung des Radiotracers im Lungentumor zeigen.

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

Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung und Validierung von PCR-Multiplex-Systemen für die forensische DNA-Analyse
- Evaluation von Laser und Quecksilber-Dampflampe zur Entdeckung von Körperflüssigkeiten im Spurenbereich auf unterschiedlichen Oberflächen
- Hochsensitiver simultaner Nachweis von Psychopharmaka und deren Metabolite mittels UPLC/MS-MS

Struktur der Einrichtung

Das Institut für Rechtsmedizin mit den Abteilungen Forensische Medizin, Forensische Molekulärbiologie und Forensische Toxikologie gehört zu den klinisch-theoretischen Einrichtungen der FAU. Neben den Dienstaufgaben von Forschung und Lehre werden Gutachten für medizinische Einrichtungen, aber auch im Auftrag von Gerichten, Staatsanwaltschaften und Polizeibehörden im Nordbayerischen Raum erstellt. 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, wäh-

rend toxikologische Untersuchungen zur Klärung von Vergiftungsfällen beitragen und der Beurteilung der individuellen Leistungsfähigkeit einer Person zu einem konkreten Vorfallszeitpunkt (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 UK Erlangen bzw. umliegender Krankenhäuser unterschiedlicher Versorgungsstufen oder aber von Arztpraxen angefordert.

Forschung

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

Projektleiter: PD Dr. T. Lederer

Seit dem Beginn der Entwicklung molekulargenetischer Methoden für die gerichtliche Spuren- und Abstammungskunde im Jahre 1985 hat vor allem die PCR (polymerase chain reaction)-basierte Typisierung von sogenannten STR (short tandem repeat)-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 Typisierungswerzeuge 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 wurden die bereits etablierten Multiplex-Systeme daher um weitere fünf STR-Systeme („European recommended loci“) ergänzt. Darüber hinaus stand 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 zu nennen, die gleichermaßen in der Spuren- und Verwandtschaftsanalyse eingesetzt werden. Basis für die weitere Verbreitung dieser Analyse-Systeme 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.

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

Projektleiter: Prof. Dr. S. Seidl

Zwei verschiedene Detektionstechniken für Körperflüssigkeiten, der Spectra-Physics Forensic Laser und die Quecksilber-Dampflampe Lumatec Superlite 400, wurden anhand verschiedener biologischer 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, welcher Spurenuntersuchungen auch im Freien und an entlegenen Tatorten ohne die Verwendung eines Generators gestattet.

Hochsensitiver simultaner Nachweis von Psychopharmaka und deren Metabolite mittels UPLC/MS-MS

Projektleiterin: Dr. K. Müller

Die kommerzielle Verfügbarkeit einer Kopplung von Flüssigkeitschromatographie mit der Massenspektrometrie erlaubt zunehmend den quantitativen Nachweis auch seltener Analyte

sowie die parallele Erfassung von Muttersubstanz, Phase-I-Metaboliten und Phase-II-Metaboliten. Entsprechende Messergebnisse führen zu immer konkreteren Aussagen zur akuten Beeinflussung, zum Konsum- bzw. Einnahmezeitpunkt, zu Konsumfrequenz sowie ggf. auch zu individuellen Varianten bei genetischen Polymorphismen für die am Metabolismus beteiligten Enzyme.

Insbesondere bei der Untersuchung von Blut-/Urinproben älter Menschen sowie bei einer behaupteten bzw. vermuteten „KO-Mittel“-Beibringung ist auch der ggf. retrospektive Nachweis einer einmaligen Exposition von Bedeutung, wobei hier als Zielanalyte weniger die klassischen Drogen, sondern vielmehr Medikamentenwirkstoffe im Vordergrund stehen. Als Untersuchungsmedien werden routinemäßig Urin-, Blut- und Haarproben eingesetzt.

Die Anschaffung eines UPLC/MS-MS-Gerätes bietet die Möglichkeit eines extrem sensitiven und spezifischen Nachweises einer Vielzahl von Analyten in unterschiedlichsten biologischen Matrixen. Bislang wurden Probenvorbereitungs- und Messroutinen für insgesamt 48 Psychopharmaka und ihre aktiven Metabolite (Sedativa, Antidepressiva, Narkotika, Antipsychotika) etabliert und überwiegend bereits in einem externen Auditverfahren akkreditiert.

Zudem wurde die gleichzeitige selektive Quantifizierung von Opiaten und ihren Glucuroniden sowie die Quantifizierung von Ethylglucuronid als mittelfristig in biologischen Matrixen nachweisbaren spezifischen Metaboliten von Ethanol validiert.

Lehre

Für die FAU erbringt das Institut den nach der ÄAppO vorgegebenen Unterricht für Studierende der Humanmedizin im klinischen Studienabschnitt mit Hauptvorlesung, Unterricht in „kleinen Gruppen“ („Blockpraktikum“) und Spezialveranstaltungen. Darüber hinaus werden Lehrexporte an die Juristische und Naturwissenschaftliche Fakultät sowie an Studierende der Humanmedizin an der Universität Regensburg erbracht. Klassische „Forschungsverbünde“ mit anderen Einrichtungen der FAU bestehen insbesondere wegen des spezifischen Charakters des Fachs „Rechtsmedizin“ nicht, kleinere Kooperationen mit klinischen wie auch theoretischen Disziplinen der Medizin hingen schon. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit der Teilnahme an Obduktionen, Gerichtsterminen sowie Praktika der forensischen Analytik.

Ausgewählte Publikationen

Grobosch T, Schwarze B, Stoecklein D, Binscheck T (2012) Fatal poisoning with *Taxus baccata*: quantification of paclitaxel (taxol A), 10-deacetyltaxol, baccatin III, 10-deacetyl baccatin III, cephalomannine (taxol B), and 3,5-dimethoxyphenol in body fluids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol*, 36: 36-43

Schietke RE, Hackenbeck T, Tran M, Günther R, Klanke B, Warnecke CL, Knaup KX, Shukla D, Rosenberger C, Koesters R, Bachmann S, Betz P, Schley G, Schödel J, Willam C, Winkler T, Armann K, Eckardt KU, Maxwell P, Wiesener MS (2012) Renal Tubular HIF-2 α Expression Requires VHL Inactivation and Causes Fibrosis and Cysts. *PLoS ONE*, 7: e31034

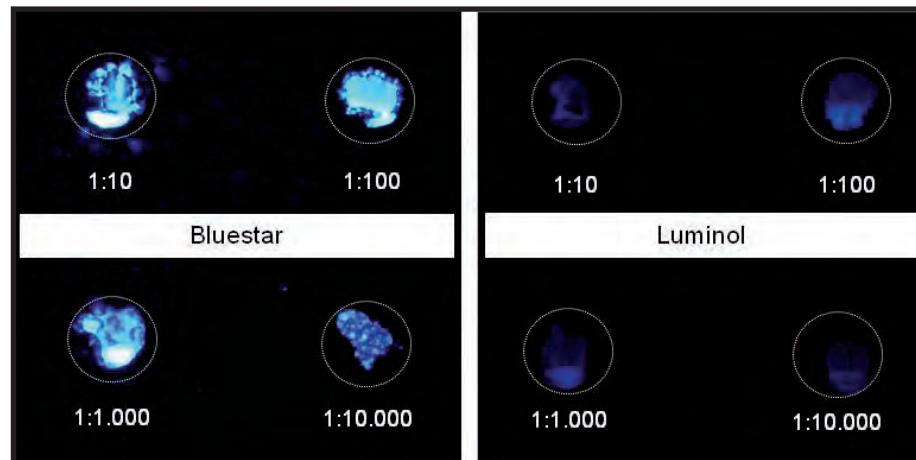
Wiest I, Alexiou C, Kuhn C, Schulze S, Kunze S, Mayr D, Betz P, Jeschke U, Dian D (2012) Expression of different carbohydrate tumour markers and galectins 1 and 3 in normal squamous and malignant epithelia of the upper aerodigestive tract. *Cancer Res*, 32: 2023-9

Grobosch T, Schwarze B, Felgenhauer N, Riessmann B, Roscher S, Binscheck T (2013) Eight cases of fatal and non-fatal poisoning with *Taxus baccata*. *Forensic Sci Int*, 227: 118-26

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems, DNA-Sequenzierautomat

Waters, UPLC/MS-MS



Lumineszenzsignale beim Nachweis unterschiedlich stark verdünnter Blutspuren auf Teppich unter Verwendung der Reagenzien „Bluestar“ (links) und „Luminol“ (rechts)

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

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

Forschungsschwerpunkte

- Arbeitsplatzbezogene Gesundheitsforschung
- Bevölkerungsbezogene Gesundheitsforschung
- Dermatotoxikologie
- Molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung
- Psychomotorische Arbeitsmedizin
- 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 45 Beschäftigte (davon 21 über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch zwölf promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, fünf Promovierende und elf technische Assistentinnen und Assistenten 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 FAU, in der die Vorsorgeuntersuchungen sämtlicher Beschäftigten und Studierenden der FAU durchgeführt werden und von der die Universitäts- und Universitätsklinikumsleitung in allen Belangen des betrieblichen Gesundheitsschutzes beraten sowie Maßnahmen der Gesundheitsförderung angeboten

werden. Das Institut leitet die DFG-Arbeitsgruppen „Grenzwerte in biologischem Material“ und „Analysen in biologischem Material“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Darüber hinaus beherbergt das Institut auch die wissenschaftlichen Sekretariate dieser Arbeitsgruppen.

Daneben befindet sich am Institut die Organisations- und Zertifizierungsstelle für ein 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

Arbeitsplatzbezogene Gesundheitsforschung

Die Folgeschäden, die sich aus chronischen Belastungen an Arbeitsplätzen bei den Beschäftigten ergeben können, induzieren häufig erhebliche sozialmedizinische Probleme. Deshalb werden am Institut Feldstudien an Arbeitsplätzen durchgeführt, um physiologische und pathophysiologische Veränderungen weit im Vorfeld einer manifesten Erkrankung zu erfassen. Aktuelle Fragestellungen ergeben sich immer dann, wenn neue Arbeitstechniken oder Arbeitsstoffe eingeführt werden. Beispielsweise seien hier neue Schweißverfahren bei der Aluminiumverarbeitung oder die Umstellung auf alternative Lösemittel 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 Institut ist daher die Quantifizierung der Belastung und der Beanspruchung durch toxische, sensibilisierende, mutagene und fortpflanzungsschädigende Arbeitsstoffe. In vielen Felduntersuchungen wird durch eine differenzierte Betrachtung der Daten des Umgebungsmonitorings (Luftbelastungen und dermale Belastung) und des Biomonitorings unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzbedingungen der hautresorbierende 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 werden, analog zu arbeitsmedizinischen Fragestel-

lungen, 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 gegebenem Anlass hohe Belastungen, wie z. B. durch PCB in Schulen, Weichmacher in Medizinprodukten und Gebrauchsgegenständen, aromatische Amine in Bekleidungsstoffen und daraus abgeleitete Kausalzusammenhänge postuliert werden. Diese Studien werden in der Regel durch kommunale Behörden, das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit, das Umweltbundesamt sowie Gesundheitsbehörden anderer Länder gefördert.

Dermatotoxikologie

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 sich auf die Hautresorption fokussieren, werden mit verschiedenen in vitro Modellen (statische Diffusionskammer, Mikrodialyse an frisch exzidiertem menschlicher Haut) und mit in vivo Modellen (Mikrodialyse an Probanden) die Einflussfaktoren auf die Hautresorption untersucht. Diese Projekte werden von der DFG sowie von den Berufsgenossenschaften gefördert. Darüber hinaus beteiligen sich mehrere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Institutes an der Bewertung der Hautresorption für die Festlegung arbeitsmedizinischer Grenzwerte im Rahmen der Tätigkeit für die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG. Diese Arbeitsgruppe hat eine Systematik zur Markierung hautresorbierbarer Arbeitsstoffe entwickelt, die international viel beachtet wird. Die Arbeitsgruppe nimmt die entsprechenden Kennzeichnungen hautresorbierbarer Stoffe in Deutschland vor. Darüber hinaus werden in diesem Forschungsgebiet Verfahren zur Früherkennung von vorklinischen Hautschädigungen und -irritationen, wie z. B. der Erlanger Haut-Score, entwickelt und validiert.

Molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung

In diesem Forschungsbereich werden in mehreren Forschungsprojekten, die u. a. durch die DFG gefördert werden, Verfahren zur quantitativen Erfassung von molekularen Markern der

individuellen Gefahrstoffbelastung (Belastungsmonitoring), der Disposition bezüglich des Gefahrstoffmetabolismus und der Gefahrstoffwirkung (Suszeptibilitätsmonitoring) und der Wirkungen von Gefahrstoffen auf den Organismus (Biologisches Effektmonitoring) entwickelt und validiert. Einen besonderen Schwerpunkt stellt dabei das Addukt-Monitoring dar, bei dem die Reaktionsprodukte mutagener Substanzen, die kovalent 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 gas- 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).

Psychomantale Arbeitsmedizin

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der evidenz-basierten Untersuchung von Interventionen nach psychischer Traumatisierung als Folge von Extremereignissen am Arbeitsplatz. Davon sind nicht nur Kampf- und Katastrophen-einsatzkräfte, sondern auch Beschäftigte aus anderen Branchen, wie Polizei, Bank- und Einzelhandel, Pflege oder auch der öffentliche Personennah- und -fernverkehr, betroffen. Zur Bewältigung erlittener psychischer Traumatisierung und zur Verhinderung psychischer Traumafolgeerkrankungen gilt die unmittelbare oder zeitnahe Akutversorgung von Betroffenen als wichtiger und notwendiger Baustein in diesbezüglichen Präventionskonzepten.

Inwieweit sich diese Konzepte als wissenschaftlich evident erweisen, ist Gegenstand eines aktuellen Forschungsprojektes am Lehrstuhl, in dem die psychosoziale Akutversorgung (Erstbetreuung) von Fahr- und Servicedienstmitarbeitern nach Unfällen, Suiziden und Übergriffen im öffentlichen Personennahverkehr untersucht wird.

Qualitätssicherung der molekularen Expositionserfassung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. organi-

nisiert das Institut das derzeit weltweit umfasendste externe Qualitätssicherungsprogramm für die Bestimmung arbeits- und umweltmedizinischer Biomarker. Im Berichtszeitraum wurde der 50. Ringversuch dieses Programmes abgeschlossen. Derzeit umfasst das Ringversuchsprogramm 151 Analysenparameter; 150 bis 200 Laboratorien weltweit (2/3 international) nehmen jeweils an dem halbjährlich angebotenen Qualitätssicherungsprogramm teil.

Qualitätssicherung in der Gesundheitsförderung

Im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung (BGF) werden von den Betrieben häufig Maßnahmen durchgeführt bzw. angeboten, die zu einer Stärkung der gesundheitlichen Ressourcen oder des Wohlbefindens der Beschäftigten führen sollen. Am Institut werden Konzepte zur Überprüfung der Wirksamkeit und Nachhaltigkeit betrieblicher Gesundheitsförderungsmaßnahmen entwickelt, validiert und zur Qualitätssicherung der BGF in der Praxis eingesetzt. Die Evaluationskonzepte werden dabei sowohl für BGF-Maßnahmen einzelner Betriebe als auch für Netzwerke zur Gesundheitsförderung, wie z. B. das „Erlanger Modell betrieblicher Gesundheitsförderung“ sowie für Programme ganzer Regionen und Metropolen, wie z. B. des „Medical Valley“ der Metropolregion Nürnberg-Fürth-Erlangen, entwickelt und angewendet. Aufgabe der Evaluation von Netzwerk- und Regionalprogrammen ist es, die Ziele der Initiativen auf ihre Konsistenz und Machbarkeit, die eingesetzten Mittel auf ihre Zielauglichkeit und Effizienz und die BGF-Programme insgesamt auf ihre Nachhaltigkeit hin zu beurteilen.

Lehre

Herr Prof. Dr. H. Drexler ist seit 2006 Studiendekan für Absolventinnen und Absolventen im klinischen Abschnitt. 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

Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K, Drexler H, Göen T (2011) Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health*, 214: 196-204

Göen T, Dobler L, Koschorreck J, Müller J, Wiesmüller GA, Drexler H, Kolossa-Gehring M (2011) Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany--follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*, 215: 36-45

Weistenhöfer W, Baumeister T, Drexler H, Küting B (2011) How to quantify skin impairment in primary and secondary prevention? HEROS: a proposal of a hand eczema score for occupational screenings. *Br J Dermatol*, 164: 807-13

Göen T, Schaller KH, Drexler H (2012) External quality assessment of human biomonitoring in the range of environmental exposure levels. *Int J Hyg Environ Health*, 215: 229-32

Korinth G, Schaller KH, Bader M, Bartsch R, Göen T, Rossbach B, Drexler H (2012) Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals. *Arch Toxicol*, 86: 423-30

Korinth G, Wellner T, Schaller KH, Drexler H (2012) Potential of the octanol-water partition coefficient ($\log P$) to predict the dermal penetration behaviour of amphiphilic compounds in aqueous solutions. *Toxicol Lett*, 215: 49-53

Internationale Zusammenarbeit

A. LeBlanc, Institut National de Santé Publique du Québec, INSPQ, Centre de Toxicologie, Québec: Canada

Dr. T. Berman, Department of Environmental Health, Israel Ministry of Health, Jerusalem: Israel

Dr. J. Cocker, Health and Safety Laboratory (HSL), Buxton: UK

Prof. P. Grandjean, MD, Harvard School of Public Health, Boston: USA

P. J. Parsons, PhD, Department of Health (DOH), Albany: USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Sciex API 2000, LC-MS/MS-System

Agilent, GC-MS/MS System 7000

Agilent, ICP-MS System 7500 cx



*Psycho-soziale Erstbetreuung eines Fahrdienstmitarbeiters
© VBG*

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Molekulare Pathogeneseforschung)

Adresse

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

Vorstand

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens
(kommissarischer Leiter)

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Rolle des Immunsystems bei hypertoniebedingten Endorganschäden
- Kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Rolle des (Pro)Reninrezeptors
- Die Rolle von Fibulin-4 in der Mechanostabilität des muskuloskeletalen Bindegewebes
- Molekulare Mechanismen der enchondralen Ossifizierung und Skelettentwicklung

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I ist im NFZ angesiedelt und gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II für die Verwaltung und Organisation des Zentrums verantwortlich. Am Lehrstuhl waren in den Jahren 2011-2012 im Durchschnitt sieben wissenschaftliche und technische Beschäftigte an Forschung und Lehre beteiligt, davon drei über Drittmittel finanziert. Der Lehrstuhl wurde am 1.4.2011 mit Prof. Dr. D.N. Müller neu besetzt; seit dessen Ausscheiden am 30.9.2012 wird der Lehrstuhl von Prof. Dr. J. Behrens kommissarisch geleitet. Prof. Dr. K. von der Mark (i.R.) leitet weiterhin eine Drittmittel-finanzierte Arbeitsgruppe und übernimmt Lehraufgaben für das Fach Molekulare Medizin. Das Ziel des Lehrstuhls ist es, molekulare Mechanismen der Pathogenese von hypertoniebedingten Endorganschäden zu untersuchen, um dadurch neue Wege für die Diagnose, Prognosestellung und Therapie aufzuweisen.

Forschung

Rolle des Immunsystems bei hypertoniebedingten Endorganschäden

Projektleiter: Prof. Dr. D.N. Müller

Diese wissenschaftlichen Untersuchungen dienen der Aufklärung der Rolle des Immunsys-

tems bei hypertoniebedingten Endorganschäden, wobei ein spezieller Fokus auf dem Renin-Angiotensin System (RAS) liegt. T-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen besitzen alle den AT1 Rezeptor. In der Vergangenheit konnten wir zeigen, dass adaptiv verabreichte regulatorische T-Zellen hypertoniebedingte Herzschäden verbessern. Die EM-Abbildung verdeutlicht das Zusammenspiel von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie Angiotensin II oder Hypertonie) mit dem Immunsystem auf die Entstehung von Herz-, Nieren- und Gefäßschäden sowie die Möglichkeit der pharmakologischen Intervention.

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. R. Linker (Neurologische Klinik) haben wir das Wechselspiel des RAS bei experimenteller Autoimmunität untersucht. Pharmakologische Hemmung des RAS mit Inhibitoren, die beim Menschen zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden, verbesserten die klinischen Symptome der Multiplen Sklerose in Mäusen. Umgekehrt führte eine Hochsalzbehandlung, ein typischer kardiovaskulärer Risikofaktor, zu einer verstärkten klinischen Symptomatik.

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. J. Titze (NFZ) haben wir die Rolle des lokalen Elektrolytmilieus im Interstitium bei der Immunaktivierung untersucht. Natrium kann im Interstitium an Proteoglykane binden und ist bei Patienten mit Hypertonie und Hyperaldosteronismus erhöht. Wir konnten ferner zeigen, dass die zytokininduzierte Th17-Polarisation durch eine erhöhte Tonizität in einer TonEBP/NFAT5-abhängigen Weise dramatisch zunimmt.

Kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Rolle des (Pro)Renin-Rezeptors

Der (Pro)Renin-Rezeptor ((P)RR) ist 2002 als eine neue Komponente des RAS identifiziert worden. Ihm wurde ursprünglich eine Schlüsselrolle in der gewebeabhängigen Erzeugung von Angiotensin II zugeschrieben, welche nach Bindung seiner Liganden Renin und Prorenin stattfindet. Die Bedeutung des (P)RR innerhalb des RAS und für kardiovaskuläre Erkrankungen ist weitgehend unbekannt. In den letzten Jahren wurde eine erhöhte (P)RR-Expression im Tiermodell mit kardiovaskulären und renalen Erkrankungen in Verbindung gebracht, so dass der Rezeptor ein interessantes Target für die Untersuchung von kardiovaskulären Endorganschäden darstellt. Unsere Gruppe untersucht die Rolle des (P)RR für wesentliche molekulärbiologische, physiologische und pathophysiologische Vorgänge. Ein Hauptschwerpunkt entfällt dabei auf kardiovaskuläre und renale

Schädigungsmechanismen und auf Aufklärung der Struktur und Funktion des Rezeptors in unterschiedlichen Geweben. Wir haben kürzlich den (P)RR in Podozyten der Niere mit Hilfe der Cre-LoxP Technologie deletiert. Diese gewebespezifischen Knock-out Mäuse (cKO) verstarben bereits 2-3 Wochen nach Geburt. Bereits nach 14 Tagen zeigten die cKO Mäuse Anzeichen des nephrotischen Syndroms mit Albuminurie aufgrund von verschmolzenen Podozytenfußfortsätzen (vergleiche Abbildung) und Veränderungen des Zytoskeletts. Unsere in vitro und in vivo Befunde deuten darauf hin, dass das Fehlen des (P)RR zu einer funktionellen Störung der Fusion von Autophagosomen mit Lysosomen führt, was wiederum zu einer Überladung der Proteindegradation führt und die essentielle Rolle des (P)RR für eine intakte Podozytenfunktion unterstreicht. Aktuell untersuchen wir die Rolle des (P)RR in anderen Zelltypen (T-Zellen, reninproduzierenden Zellen und β-Zellen des Pankreas).

Die Rolle von Fibulin-4 in der Mechanostabilität des muskuloskeletalen Bindegewebes

Projektleiterin: Dr. T. Sasaki

Fibulin-4, ein extrazelluläres Matrixmolekül, ist - neben Elastin und Fibrillin - essentiell für Aufbau und Funktion von elastischen Fasern im muskuloskeletalen, kardiovaskulären und pulmonalen Bindegewebe. Patienten mit rezessiven Mutationen im Fibulin-4 zeigen neben skeletalen Dysfunktionen, wie Arachnodaktylie, auch multiple Knochenbrüche und Wachstumsstörungen.

In diesem DFG-Projekt werden die Struktur-Funktionsbeziehungen der in Patienten identifizierten Fibulin-4 Mutationen durch rekombinante Herstellung der entsprechenden Fibulin-4 Mutanten und in vitro Analyse ihrer Interaktionen mit extrazellulären Komponenten des elastischen Bindegewebes, wie Elastin, Fibrillin, Lysyloxidase und Latent TGFβ-Binding Protein (LTBPS), untersucht. Weiterhin werden wichtige Informationen über die Rolle von Fibulin-4 durch morphologische, histologische und biochemische Untersuchungen einer Fibulin-4 defizienten Maus erhalten, die Arachnodaktylie-ähnliche Gelenkkontraktionen aufweist. Potentielle Störungen der Zeldifferenzierung, der Matrixassemblierung und der TGFβ/BMP Signalwege von Fibroblasten, Osteoblasten und Chondrocyten als Resultat der Fibulin-4 Inaktivierung werden in Zellkulturen von Fibulin-4 defizienten Mäusen analysiert.

Molekulare Mechanismen der enchondralen Ossifizierung und Skelettentwicklung

Projektleiter: Prof. Dr. K. von der Mark

Während der Entwicklung des Vertebrateskeletts werden die transienten Knorpelmodelle der Röhrenknochen, Rippen und Wirbel in einem komplexen Prozess, genannt „enchondrale Ossifizierung“, 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 von Chondrodysplasien, sondern auch für die Entwicklung therapeutischer Ansätze von Frakturheilungen und Knochenregeneration. Die Aufklärung der Knorpel-Knochenumwandlung mit Hilfe transgener Mausmodelle, Zell- und Organkultursystemen und in vitro Techniken bildet einen Schwerpunkt des von der DFG geförderten Forschungsprojektes der Arbeitsgruppe.

Der zeitlich und räumlich genau geregelte Prozess des Knorpelabbaus und der Knochenbildung (enchondrale Ossifizierung) in der fötalen Wachstumsfuge wird in einer synergistischen Interaktion von zahlreichen 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 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 Targetingvektors für die Rekombination in BACs (Bacterial Artificial Chromosomes) ermöglichte die spezifische Expression verschiedener Gene, wie dem LacZ Reporteren, 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 (Abbildung 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 (Abbildung 1). Mit Hilfe von histologischen und molekularbiologischen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass dieser Phänotyp durch eine erhöhte Osteoklastenaktivität der hypertrophen Chondrocyten verursacht wird (Abbildung 2).

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 Literaturseminare für den Bereich „Molekulare Zellfunktionen“ sowie in Tumoriologie und Entwicklungsbiologie. Der Unterricht wird auch von Studierenden der Humanmedizin sowie von Biologen in Anspruch genommen.

Ausgewählte Publikationen

Gelse K, Klinger P, Koch M, Surmann-Schmitt C, von der Mark K, Swoboda B, Hennig FF, Gusinde J (2011) Thrombospondin-1 prevents excessive ossification in cartilage repair tissue induced by osteogenic protein-1. *Tissue Eng Part A*, 17: 2101-12

Klinger P, Surmann-Schmitt C, Brem M, Swoboda B, Distler J, Carl HD, von der Mark K, Hennig FF, Gelse K (2011) Chondromodulin 1 stabilizes the chondrocyte phenotype and inhibits endochondral ossification of porcine cartilage repair tissue. *Arthritis Rheum*, 63: 2721-31

Riediger F, Quack I, Qadri F, Hartleben B, Park JK, Potthoff SA, Sohn D, Sihm G, Rouselle A, Fokuhl V, Maschke U, Purfürst B, Schneider W, Rump LC, Luft FC, Dechend R, Bader M, Huber TB, Nguyen G, Müller DN (2011) Prorenin receptor is essential for podocyte autophagy and survival. *J Am Soc Nephrol*, 22: 2193-202

Eitzinger N, Surmann-Schmitt C, Bösl M, Schett G, Engelke K, Hess A, von der Mark K, Stock M (2012) Ucma is not necessary for normal development of the mouse skeleton. *Bone*, 50: 670-80

Markó L, Kvakan H, Park JK, Qadri F, Spallek B, Binger KJ, Bowman EP, Kleinewietfeld M, Fokuhl V, Dechend R, Müller DN (2012) Interferon- γ signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension*, 60: 1430-6

Park J, Bauer S, Pittrof A, Killian MS, Schmuki P, von der Mark K (2012) Synergistic control of mesenchymal stem cell differentiation by nanoscale surface geometry and immobilized growth factors on TiO₂ nanotubes. *Small*, 8: 98-107

Internationale Zusammenarbeit

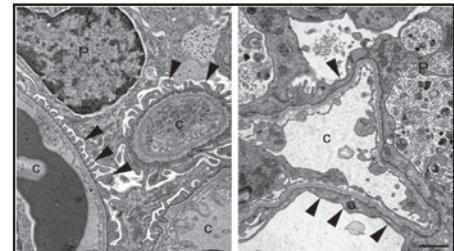
Prof. Dr. C. Hartmann, Institute of Molecular Pathology, IMP, Institute of Molecular Pathology, IMP, Vienna: Austria

Dr. G. Nguyen, College de France, Paris: France

Prof. T. Hattori, Graduate School of Dentistry and Medicine, Okayama University, Okayama: Japan

Prof. B. de Crombrugghe, MD, Anderson Cancer Center, Texas University, Houston: USA

Dr. M. Kleinewietfeld, Yale Medical School, New Haven: USA



EM zeigt normale Epithelzellen und Fußfortsätze (links). cKO Mäuse (rechts) hingegen zeigen verschmolzene Podozytent Fußfortsätze (c=capillary, p=podocyte).

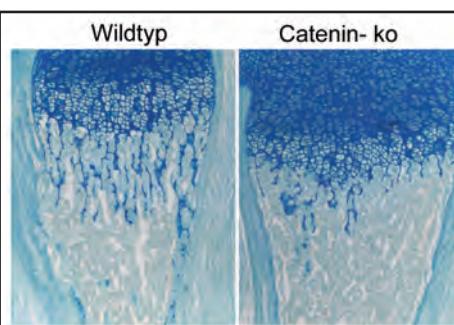


Abb.1: Die spezifische Deletion von β -catenin im hypertrophen Knorpel der Wachstumszone einer BACCol10Cre; ctnnb1^{f/f} Maus verhindert die Ausbildung von Knochentrabekeln der Spongiosa (Tibia, 7 Tage alt, Alcian Blau Färbung)

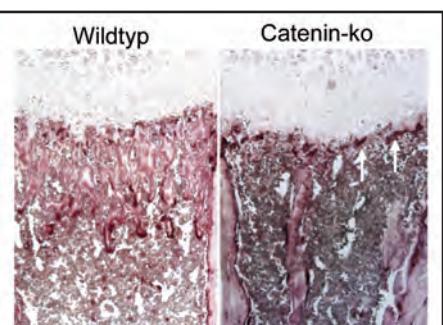


Abb.2: Erhöhte Osteoklastendichte und -größe (Pfeile) an der Knorpel-Knochenmarksgrenze nach Deletion des β -catenin Gens ctnnb1 in hypertrophen Chondrocyten. Humerus, 7d;TRAP Färbung für Osteoklasten

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-Signalweges
- Amer-Proteine
- Rolle von Conductin im Zellzyklus
- Tumorsuppressor APC
- Funktionelle Genomik von Nierenzellkarzinomen

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II ist am NFZ angesiedelt. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 16 Beschäftigte, von denen neun über Drittmittel finanziert sind. Im Berichtszeitraum waren sechs promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, sechs Promovierende, drei technische Assistentinnen und eine Sekretärin am Lehrstuhl beschäftigt. Unser Ziel ist es, molekulare Mechanismen der Tumorentstehung und -progression durch zell- und molekulobiologische Verfahren zu untersuchen, um dadurch neue Wege für die Diagnose, Prognosestellung und Therapie aufzuweisen.

Forschung

Molekulare Onkologie des Wnt-Signalweges

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 Phosphorylie-

rung induziert. Das Wnt-Signal inhibiert die Phosphorylierung von β -Catenin und führt somit zu dessen Stabilisierung. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC, 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-Signalweges ein Hauptmechanismus der onkogenen Transformation in verschiedenen Tumorarten darstellt. Wir haben in der Berichtsperiode die von uns entdeckten Amer-Proteine als Regulatoren des Wnt-Signalweges und des Zytoskeletts funktionell charakterisiert. Darüber hinaus haben wir herausgefunden, dass die Mengen des negativen Wnt-Regulators Conductin während des Zellzyklus reguliert werden, was zur unterschiedlichen Aktivität des Signalwegs in den verschiedenen Zellzyklusphasen führt. Wir haben außerdem gezeigt, dass der Tumorsuppressor APC nach Mutation als verkürztes Protein in kolorektalen Karzinomzellen vorliegt, welches noch Restaktivität bei der Kontrolle des Wnt-Signalwegs besitzt und essentiell für das Tumorwachstum ist.

Amer-Proteine

Projektleiterinnen: Dr. K. Tanneberger, Dr. A. Pfister, K. Brauburger

Die Amer-Proteinfamilie besteht aus drei Mitgliedern, Amer1, Amer2 und Amer3. Amer steht für „APC membrane recruitment“, da Amer1 und Amer2 APC an die Plasmamembran rekrutieren können. Amer3 fehlt diese Assoziation, und es kolokalisiert mit APC an Mikrotubuli bzw. im Zytoplasma. Amer1 ist identisch mit dem Tumorsuppressor WTX und kann die Wnt/ β -Catenin-abhängige Signaltransduktion hemmen. Verlust der Membranassoziation von Amer1 führt zum Verlust der negativen Regulation des Wnt-Signalweges. Wir fanden vor kurzem heraus, dass Amer1 auch als Aktivator des Wnt-Signalweges agiert, da es an den Wnt-Korezeptor LRP6 bindet und dessen Phosphorylierung stimuliert (Abbildung). Wir haben weiterhin die mit Amer1 verwandten Proteine Amer2 und Amer3 charakterisiert. Amer2 interagiert mit APC und reduziert die Wnt-Signaltransduktion. Außerdem bindet es an das Mikrotubuli-assoziierte Protein EB1 und führt zur Stabilisierung der Mikrotubuli. Amer3 bindet an APC und Amer1 und wirkt als Aktivator des Wnt-Signalweges. Damit ergibt sich ein komplexes Bild der Funktionalität und Interak-

tionen der Amer-Proteine, deren in vivo Konsequenzen noch weitgehend unverstanden sind.

Rolle von Conductin im Zellzyklus

Projektleiter: Dr. M. Hadjihannas, M. Brückner Conductin ist sowohl ein negativer Regulator als auch ein direktes Zielgen des Wnt-Signalweges, so dass über Conductin ein negativer Rückkopplungsmechanismus etabliert wird. Wir haben in früheren Arbeiten gezeigt, dass Conductin in vitro chromosomale Instabilität (CIN) durch Veränderung der Aktivität des „spindle check point“ erzeugt und dass es die Zentrosomenseparation reguliert. Wir fanden nun heraus, dass Conductinspiegel während des Zellzyklus reguliert werden. Die niedrigsten Spiegel findet man während der G1/S-Phase und die höchsten während der G2/M-Phase. Nach dem Austritt der Zellen aus der Mitose sinkt die Conductinmenge drastisch ab, parallel zum Abfall von mitotischen Regulatoren, wie Cyclin B1. Damit korrelierend war die Expression einiger Wnt/ β -Catenin-Zielgene in der G2/M-Phase geringer und erhöht in G1/S. Außerdem oszillierte die β -Catenin-Phosphorylierung während des Zellzyklus in der Abhängigkeit von Conductin. Conductin wird durch den Kofaktor des „anaphase-promoting complex/cyclosome“, CDC20, abgebaut, und der siRNA-vermittelte Knockdown von CDC20 blockiert die Wnt-Signaltransduktion in Folge der Hochregulation von Conductin. CDC20-resistentes Conductin hemmt Wnt signaling und reduziert die Kloniebildung von kolorektalen Tumorzellen. Wir schlagen vor, dass der CDC20-vermittelte Abbau von Conductin zur maximalen Aktivität des Wnt-Signalweges während der G1/S-Phase führt.

Tumorsuppressor APC

Projektleiter: Dr. V. Chandra, Dr. J. Schneiker Mutationen im APC-Gen führen zu Verkürzungen des APC-Proteins. Die sogenannte „Mutation Cluster Region (MCR)“ befindet sich etwa in der Mitte des APC-Gens und überlappt mit der Region, die an β -Catenin bindet. Wir fanden jetzt heraus, dass der Transkriptionsrepressor C-terminal binding protein (CtBP) an die 15 Aminosäurerrepeats von verkürztem APC bindet und dessen Oligomerisierung bewirkt.

Ein Charakteristikum der APC-Mutationen in Tumoren ist die Tatsache, dass die verkürzten APC-Proteine in den Zellen weiterhin exprimiert werden, was darauf hinweist, dass verkürztes APC eine wichtige Funktion in der Tumorigenese besitzt. Um dies zu analysieren, haben wir verkürztes APC in mehreren kolorektalen

Tumorzelllinien durch RNA-Interferenz stabil herunterreguliert und die Effekte auf Wnt-Signaltransduktion und das Verhalten der Tumorzellen analysiert. Die Herunterregulation von APC führte zur Hemmung der Vermehrung der Tumorzellen in Zellkultur und zur Hemmung des Tumorwachstums nach Xenotransplantation der Tumorzellen in Nacktmäuse. Außerdem fanden wir eine Hochregulation der transkriptionellen Aktivität von β -Catenin und in den meisten Zellen auch der β -Catenin-Menge. Diese Ergebnisse zeigen, dass verkürztes APC noch in der Lage ist, Wnt-Signaltransduktion über die Kontrolle von β -Catenin zu hemmen. Die funktionellen Daten zeigen, dass verkürztes APC eine essentielle Komponente in kolorektalen Tumoren darstellt, die möglicherweise über die präzise Einstellung der β -Catenin-Aktivität zu einem „just-right signaling“ von Wnt in Tumoren führt.

Funktionelle Genomik von Nierenzellkarzinomen

Projektleiter: Dr. I. Wacker, Dr. M. Sachs

Ausgangspunkt des Projekts war die Erstellung von Genexpressionsmustern von Nierenzell-

karzinomen, um so für die Tumoriologie und den klinischen Verlauf relevante Gene zu identifizieren. Wir entdeckten, dass Activin B, ein Mitglied der TGF β -Familie, in Nierentumoren gegenüber normalen Nieren drastisch hochreguliert ist und durch das VHL/HIF-System reguliert wird. Wir haben in der Berichtsperiode herausgefunden, dass Activin B das Rho/Rac-Signaling moduliert und so Veränderungen in der Zellmorphologie und der Invasion von Nierentumorzellen bewirkt.

Lehre

Zellbiologische Ausbildung für Studierende der Molekularen Medizin in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I.

Ausgewählte Publikationen

Schneikert J, Brauburger K, Behrens J (2011) APC mutations in colorectal tumours from FAP patients are selected for CtBP-mediated oligomerization of truncated APC. *Hum Mol Genet*, 20: 3554-64

Tanneberger K, Pfister AS, Brauburger K, Schneikert J, Hadjihannas MV, Kriz V, Schulte G, Bryja V, Behrens J (2011) Amer1/WTX couples Wnt-induced formation of PtdIns(4,5)P₂ to LRP6 phosphorylation. *EMBO J*, 30: 1433-43

Tanneberger K, Pfister AS, Kriz V, Bryja V, Schambony A, Behrens J (2011) Structural and Functional Characterization of the Wnt Inhibitor APC Membrane Recruitment 1 (Amer1). *J Biol Chem*, 286: 19204-14

Hadjihannas MV, Bernkopf DB, Brückner M, Behrens J (2012) Cell cycle control of Wnt/ β -catenin signalling by conductin/axin2 through CDC20. *EMBO Rep*, 13: 347-54

Pfister AS, Hadjihannas MV, Roehrig W, Schambony A, Behrens J (2012) Amer2 protein interacts with EB1 protein and adenomatous polyposis coli (APC) and controls microtubule stability and cell migration. *J Biol Chem*, 287: 35333-40

Pfister AS, Tanneberger K, Schambony A, Behrens J (2012) Amer2 protein is a novel negative regulator of Wnt/ β -catenin signaling involved in neuroectodermal patterning. *J Biol Chem*, 287: 1734-41

Internationale Zusammenarbeit

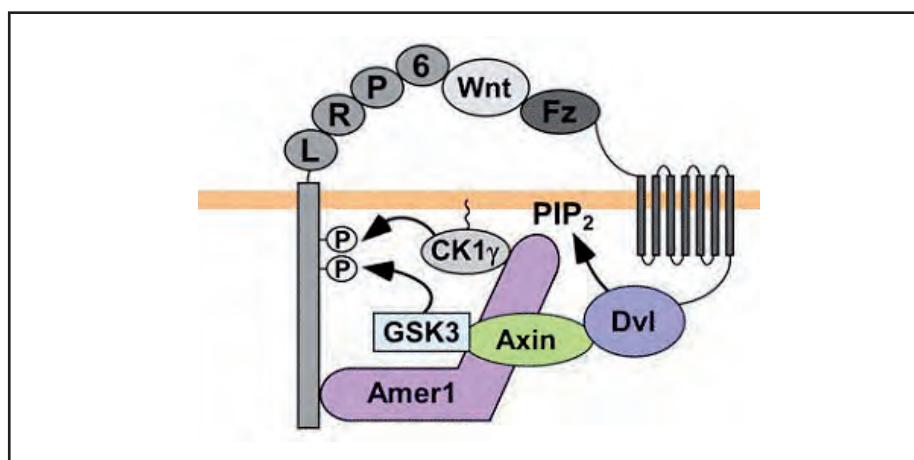
Dr. V. Bryja, Institute of Experimental Biology, University of Brno, Brno: Czech Republic

Prof. Dr. O. Ritvos, Biomedicum Helsinki, Universität Helsinki, Helsinki: Finland

Forschungsrelevante Großgeräte

Dako Cytomation, MoFlo - Zellsortiergerät

Applied Biosystems, Genetic Analyzer ABI 3130



Regulation der LRP6 Phosphorylierung durch Amer1. Amer1 wird durch die Wnt-stimulierte Synthese von Phosphatidylinositol(4,5)bisphosphat (PIP2) durch PI4KII und PI5KII an die Plasmamembran rekrutiert und assoziiert mit LRP6. Dadurch werden die assoziierten Proteinkinasen GSK3 und CK1 γ ebenfalls in die Nähe von LRP6 gebracht und phosphorylieren dessen zytoplasmatische Domäne. Phosphoryliertes LRP6 hemmt den β -Catenin Abbau und leitet somit die Wnt/ β -catenin Signalkaskade ein.

Institut für Biomedizin des Alters

Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatrie)

Adresse

Koberger Straße 60
90408 Nürnberg
Tel.: +49 911 5302 96150
Fax: +49 911 5302 96151
www.iba.med.uni-erlangen.de

Vorstand

Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber
Tel.: +49 911 5302 96150
Fax: +49 911 5302 96151
cornel.sieber@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische Ernährung im Alter
- Einfluss von fettreicher Diät und Adipositas auf die Entstehung von Sarkopenie
- Sarkopenie
- Intensivmedizin
- Notfallmedizin

Struktur der Einrichtung

Das Institut für Biomedizin des Alters (IBA) ist Teil des Lehrstuhls Innere Medizin - Geriatrie der FAU und wird von Prof. Dr. C.C. Sieber geleitet. Die Forschung am Institut ist sowohl klinisch-epidemiologisch als auch experimentell ausgerichtet und konzentriert sich auf die Bereiche Ernährung und Stoffwechsel im Alter, den altersbedingten Muskelschwund (Sarkopenie) und Gebrechlichkeit (Frailty). Die ernährungsmedizinische Forschung wird im Rahmen der Theo und Friedl Schöller-Stiftungsprofessur für klinische Ernährung im Alter unter Leitung von Prof. Dr. D. Volkert durchgeführt. Die experimentelle Forschung leitet Prof. Dr. C. Bollheimer mit einem translationalen Ansatz. Ein besonderer Schwerpunkt ist dabei "Altern mit Adipositas" und damit einhergehend der Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft (sogenannte sarkopene Adipositas). Das Institut zeichnet sich mit Beschäftigten aus Ernährungs-, Pflege- und Sportwissenschaft, Biologie und Biochemie durch seine Interdisziplinarität aus und ist Teil des Interdisziplinären Centrums für Altersforschung (ICA; siehe eigener Bericht) der FAU.

Forschung

Klinische Ernährung im Alter

Projektleiterin: Prof. Dr. D. Volkert

Im Rahmen der Theo und Friedl Schöller-Stiftungsprofessur für Klinische Ernährung im Alter

wurde mit Förderung des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) eine multizentrische Querschnittsstudie zur Ernährungssituation pflegebedürftiger Senioren in Privathaushalten durchgeführt. Der Großteil (70%) der insgesamt ca. 2,5 Mio. Pflegebedürftigen in Deutschland wird in Privathaushalten durch Angehörige oder professionelle Dienstleister versorgt. Die Ernährungssituation dieser Bevölkerungsgruppe war bisher nicht bekannt. Neben der Erfassung und Bewertung der Ernährungs- und Gesundheitssituation sollten Empfehlungen zur Verbesserung der Ernährungssituation der Pflegebedürftigen und zur Entlastung und Qualifizierung der Pflegepersonen abgeleitet werden. Bei insgesamt 353 pflegebedürftigen Senioren wurden häufig Ernährungsdefizite festgestellt, die jedoch weniger stark ausgeprägt waren als bei Pflegebedürftigen, die in Institutionen versorgt werden. Die Ausweitung von Informations-, Beratungs- und Kursangeboten zum Thema „Ernährung im Alter“ speziell für pflegende Angehörige, die bessere Integration des Themas „Ernährung“ in die Aus- und Weiterbildung von Pflegekräften und Ärzten sowie die regelmäßige Durchführung von Ernährungsscreenings könnten zu einer Verbesserung der Situation beitragen.

In einem weiteren Projekt wurde die Ernährungssituation älterer Patienten im ambulanten Bereich in Zusammenarbeit mit Hausärzten untersucht. Durch ein standardisiertes Screening sollten Ernährungsprobleme bei zuhause lebenden älteren Patienten erfasst und der daraus resultierende Beratungs- und Interventionsbedarf eingeschätzt werden. Den vorliegenden Ergebnissen zufolge ist die Ernährung von ambulant versorgten älteren Patienten mit Mangelernährung bzw. Mangelernährungsrisiko vor allem durch gesundheitliche Probleme, Schmerzen, Mundtrockenheit und Kauprobleme beeinträchtigt bzw. gefährdet. Aufgrund geringer Kooperationsbereitschaft der Hausärzte können die Daten jedoch leider nicht als repräsentativ angesehen werden und sollten durch zukünftige Erhebungen erweitert werden.

Einfluss von fettreicher Diät und Adipositas auf die Entstehung von Sarkopenie

Projektleiter: Prof. Dr. C. Bollheimer, Dr. R. Kob, Dr. B. Fischer

Sarkopenie ist ein über die Altersnorm hinausgehender Verlust an Muskelmasse, -kraft und -ausdauer, der durch vielfältige pathologische

Ursachen hervorgerufen werden kann. Als Risikofaktor gilt zum Beispiel Adipositas, wobei das entsprechende Konzept der „Sarcopenic Obesity“ bislang nur klinisch beschrieben ist. Am Tiermodell der alternden Hochfettratte wird die Pathophysiologie der „Sarcopenic Obesity“ auf molekularer Ebene erforscht, und mittels Magnetic Resonance Imaging und Magnetresonanzspektroskopie werden Muskelmorphometrie, Körperfettverteilung sowie Parameter der muskulären Fett- und Eiseneinlagerung verfolgt. Im Verlauf des Alterungsprozesses wurden fortlaufend Blutproben asserviert, am Versuchsende erfolgte die Organentnahme bei den Versuchstieren. Zur Untersuchung dieser Proben wurde mit Hilfe von intramuraler und Drittmittelefinanzierung die bestehende apparative Ausstattung aufgewertet (real-time quantitative PCR mit TaqManTM; ChemiDoc MP Imaging System von BioRad). Des Weiteren wurde eine Methode zur Analyse von Fettsäureprofilen in Blut- und Muskelproben mit Hilfe eines Gaschromatographen mit gekoppeltem Quadrupol-Massenspektrometer etabliert. Ziel dieser Forschung ist die Suche nach neuen metabolischen Biomarkern für die ernährungsinduzierte Sarkopenie. Basierend auf diesen Vorarbeiten sollen die Veränderungen des Muskels durch eine kontinuierliche Hochfetternährung auf biochemischer, molekularbiologischer und histologischer Ebene näher charakterisiert werden. Der besondere Fokus liegt dabei auf den Signalwegen der AMP-aktivierten Proteinkinase und des Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-α, die einen entscheidenden Einfluss auf den Metabolismus der Muskelzellen und damit auf deren Funktionalität ausüben. Dieses Forschungsprojekt ist im bayrischen Forschungsverbund „Muskelschwund (Sarkopenie) und Osteoporose - Folgen eingeschränkter Regeneration im Alter“ (FORMOsA) eingebunden, wodurch eine verbesserte Kompetenzbündelung für die weiteren Untersuchungen erreicht wird.

Sarkopenie

Projektleiter: Dr. M. Drey

Das Institut für Biomedizin des Alters beteiligte sich an einer drittmittelgeförderten internationalen, multizentrischen, klinischen Studie zur Sarkopenie. Dabei wurde die Verbesserung der Funktionalität sarkoperer, älterer, zu Hause lebender Menschen durch Einnahme einer spezifischen Trinknahrung untersucht. Die Rekrutierung am Standort Nürnberg wurde im August 2012 beendet. Ergebnisse auf internationaler Ebene werden Ende 2013 erwartet.

Neben der genannten Ernährungsintervention bei Sarkopenie lag ein weiterer Focus am Institut auf der Neurodegeneration als Ursache der Sarkopenie. Dazu wurde eine elektromyographische Technik (MUNIX - Motor Unit Number Index) aus dem Bereich der Neurologie zur Untersuchung des Motoneuronenverlustes bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS) auf die Sarkopenie übertragen. Durch einen altersassoziierten Verlust von Motoneuronen sollen die nachgeschalteten Muskelfasern degenerieren und in einem Muskelmasseverlust wie bei der Sarkopenie enden. Tatsächlich konnte an dem in Nürnberg rekrutierten Kollektiv von sarkopenen Teilnehmern der o. g. Studie gezeigt werden, dass die mittlere Anzahl von Motoneuronen (MUNIX) am Kleinfingermuskel zwischen Patienten mit ALS und gesunden Probanden liegt. Darüber hinaus zeigten sich bei 25% der Teilnehmer deutlich pathologische Werte für MUNIX, weshalb für diese Untergruppe ein ursächlicher Verlust von Motoneuronen in der Entstehung der Sarkopenie postuliert wurde. Im Rahmen eines EU-Verbundprojektes (Förderkennzeichen: 01QE1107B) wurde unter anderem die Hypothese überprüft, ob ältere Menschen mit pathologischen MUNIX-Werten im Vergleich zu Gesunden an einem Muskel Schwund leiden. Zusätzlich wurde in der Studie untersucht, inwieweit die Konzentration des C-terminalen Agrin Fragmentes (CAF) ein Maß für die Degeneration von neuromuskulären Endplatten ist, was mit einem Verlust der nachgeschalteten Muskelfasern verbunden ist. Die Studie wird voraussichtlich 2013 abgeschlossen sein.

Intensivmedizin

Projektleiter: PD Dr. H.J. Heppner, Dr. K. Singler, Dr. P. Bahrmann

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit geraumer Zeit mit lebensbedrohlichen Erkrankungen alter Patienten und deren intensivmedizinischer Behandlung. Der Forschungsschwerpunkt in dieser Patientengruppe liegt im Bereich Diagnostik und Therapie schwerer Infektionen, vornehmlich der unteren Atemwege.

Die Forschergruppe beleuchtet die physiologischen Besonderheiten alter Menschen bei Infektionen, die Schwierigkeiten in der Diagnosierung sowie die therapeutischen Ansätze dieser Erkrankungen. Darüber hinaus werden Untersuchungen zur Risikostratifizierung und adäquaten Initialtherapie beim alten Menschen durchgeführt. PD Dr. H.J. Heppner vertritt die Altersmedizin als Sprecher der Sektion Geriatrie in der Deutschen Sepsisgesellschaft.

Notfallmedizin

Projektleiter: PD Dr. H.J. Heppner, Dr. K. Singler, Dr. P. Bahrmann

Weiterhin beschäftigt sich die Forschungsgruppe in enger Zusammenarbeit mit der Notaufnahmeklinik des Klinikums Nürnberg mit der Verbesserung von Diagnostik, Behandlung und Versorgung von älteren Notfallpatienten, die sich in der Notaufnahme vorstellen. Ziel ist es, den der Demographie entsprechenden Anstieg älterer Notfallpatienten zu erfassen und die adäquate Versorgung sicherzustellen. Neben strukturellen Verbesserungsmodellen wird auch daran gearbeitet, die für die Notfall- und Akutmedizin notwendige medizinisch-fachliche Kompetenz der dort tätigen Ärzte und Pflegenden hinsichtlich geriatrischer Besonderheiten zu stärken. In einem aktuellen Konsensuspapier wurden die für die klinische Notfall- und Akutmedizin notwendigen Kompetenzen für die Versorgung älterer Notfallpatienten dargestellt; in prospektiven Fragestellungen werden sie weiter erforscht. Zusätzlich werden auch die Zusammenhänge zwischen Patientenalter, Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme und stationärer Aufnahmewahrscheinlichkeit untersucht.

Lehre

Im Praktikum Geriatrie (Q 7) der Inneren Medizin ist der Teil „Instant Aging“ integriert, in dem die Studierenden die Möglichkeit haben, durch eine Alterssimulation verschiedene krankheitsbedingte Aktivitätseinschränkungen als Selbsterfahrung zu erleben. Das Wahlpflichtfach Ernährungsmedizin beschäftigt sich mit Fragen der klinischen Ernährung.

Ausgewählte Publikationen

Bollheimer LC, Buettner R, Pongratz G, Brunner-Ploss R, Hechtl C, Banas M, Singler K, Hamer OW, Stroszynski C, Sieber CC, Fellner C (2012) Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: a pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents. *Biogerontology*, 13: 609-20

Drey M, Zech A, Freiberger E, Bertsch T, Uter W, Sieber CC, Pfeifer K, Bauer JM (2012) Effects of Strength Training versus Power Training on Physical Performance in Prefrail Community-Dwelling Older Adults. *Gerontology*, 58: 197-204

Heppner HJ, Singler K, Kwetkat A, Popp S, Esslinger AS, Bahrmann P, Kaiser M, Bertsch T, Sieber CC, Christ M (2012) Do clinical guidelines improve management of sepsis in critically ill elderly patients? A before-and-after study of the implementation of a sepsis protocol. *Wien Klin Wochenschr*, 124: 692-8

Wirth R, Voss C, Smoliner C, Sieber CC, Bauer JM, Volkert D (2012) Complications and mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in geriatrics: a prospective multicenter observational trial. *J Am Med Dir Assoc*, 13: 228-33

Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, Sieber CC, Volkert D (2013) Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68: 483-9

Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, Sieber CC, Bauer JM (2013) Nutritional Status According to the Mini Nutritional Assessment (MNA®) and Frailty in Community Dwelling Older Persons: A Close Relationship. *J Nutr Health Aging*, 17: 351-6

Internationale Zusammenarbeit

European Academy for Medicine of Ageing (EAMA), Sion: Switzerland

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH

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

Dr. med. Albert Fujak
Tel.: +49 9131 8223303
Fax: +49 9131 8523565
elke.jallad@ortho.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Computerassistierte orthopädische Chirurgie
- Computertomographisch gestützte Osteodensitometrie nach Hüft- und Knieendoprothetik
- Röntgen-Stereometrie-Analyse nach Hüftendoprothetik
- Neuromuskuläre Erkrankungen

Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 14 ärztliche Beschäftigte. Die Forschung wird durch zwei promovierte ärztliche Beschäftigte, 20 Promovierende und eine Study Nurse 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-Stereometrie-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 Muskeldystrophien, 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 optimieren, die Patientenversorgung zu verbessern und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen. Klinische Schwerpunkte sind: Knie-, Hüft- und

Schulterendoprothetik, Wirbelsäulen-chirurgie, Kinderorthopädie, Fußchirurgie, Tumororthopädie, arthroskopische Operationen.

Forschung

Computerassistierte orthopädische Chirurgie

Projektleiter: Prof. Dr. R. Forst, PD Dr. 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, intraoperativ durch ein Navigationssystem mit dem reellen chirurgischen Bild verglichen und somit zur exakten Positionierung der Implantat-Komponenten genutzt. Postoperativ wird zur Vergleichbarkeit und Überprüfung des Ergebnisses wieder ein CT-Bilddatensatz gewonnen. Mit diesem Datensatz kann sowohl die erreichte Implantatpositionierung mit der virtuellen Planung verglichen als auch im Verlauf der Verankerungsprozess der Prothesenkomponenten im Knochen mittels 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.

Computertomographisch gestützte Osteodensitometrie nach Hüft- und Knieendoprothetik

Projektleiter: Prof. Dr. R. Forst, PD Dr. L. Müller
Die Reaktion des Knochens auf die Implantation einer Endoprothese ist maßgebend für deren Verankerung und damit die Langzeitprognose des Implantates. Im Rahmen dieses Projektes werden nach Implantation einer Hüft- und Kniesttotalendoprothese mittels dreidimensionaler CT osteodensitometrische Messungen am periprothetischen Lager *in vivo* durchgeführt. Hierzu werden Softwarewerkzeuge (CAP-PA postOP, CAS Innovations AG, Erlangen) verwendet, welche eine selektive Betrachtung des femoralen und acetabulären Knochens ermöglichen. CT-Untersuchungen werden zehn Tage, ein, drei, fünf und zehn Jahre postoperativ mit Analyse von kortikaler und spongiöser Knochendichte, Messung der Knochenflächen und Beurteilung des Implantat-Knochen-Kontaktes durchgeführt. Die Knochendichtentwicklung wird unter Berücksichtigung verschiedener Im-

plantationsverfahren (zementiert/zementfrei), Beschichtungen (Hydroxylapatit-beschichtet/unbeschichtet), Designs (Schenkelhals erhalten/Standard) und Operationstechniken (navigiert/nicht-navigiert) zur Qualitätssicherung evaluiert.

Röntgen-Stereometrie-Analyse nach Hüftendoprothetik

Projektleiter: Prof. Dr. R. Forst, Dr. S. Sesselmann
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 verwandelter Technik, anatomischem Gebiet und Anzahl der Untersucher. Die RSA ist eine sichere und genaue Methode, die die Auswertung von sehr kleinen Implantatbewegungen erlaubt. Sie basiert auf der radiologischen Untersuchung von mit Markern besetzten Skelettschnitten und markerbesetzten Gittern. Die präzise Messung der Röntgenbilder und die computergestützte Berechnung ermöglicht eine dreidimensionale Analyse der Mikrobewegung. Die Genauigkeit der RSA beträgt 1-250 µm und 0.03°- 0.6°. Seit 1998 werden in Erlangen insgesamt 200 Patienten nach totaler Hüftgelenkersatz-Operation mit RSA 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 Dysplasiecoxarthrose; 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 implantiert, femoraler Komponenten nach frühzeitiger Lastaufnahme.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Projektleiter: PD Dr. J. Forst, Dr. A. Fujak, Prof. Dr. R. Forst
Der Forschungsbereich Neuromuskuläre Erkrankungen beschäftigt sich mit der Evaluation der orthopädischen Symptomatik und der konservativen und operativen Therapie neuro-muskulärer Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen. Das Ziel ist die Optimie-

rung der Behandlungsstrategien, Verbesserung der Patientenversorgung und Erhöhung der Lebensqualität der Betroffenen. Besonderer Schwerpunkt gilt den Vorderhornzellerkrankungen, den spinalen Muskelatrophien, dem Postpoliosyndrom und den Muskeldystrophien. Die häufigste Muskelsystemerkrankung, die Duchenne-Muskeldystrophie, ist trotz Kenntnis des Gendefektes und des codierten Proteins 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 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 Herzmuskelatur 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 der Therapie mit dem Botulinum-Toxin untersucht.

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.

Ausgewählte Publikationen

Fujak A, Kopschina C, Forst R, Mueller LA, Forst JX (2011) Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 6: 305-11

Kress AM, Schmidt R, Vogel T, Nowak TE, Forst R, Mueller LA (2011) Quantitative computed tomography-assisted osteodensitometry of the pelvis after press-fit cup fixation:

a prospective ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am*, 93: 1152-7

Müller LA, Wenger N, Schramm M, Hohmann D, Forst R, Carl HD (2011) 17-year follow-up of the rough-blasted threaded Weill cup in uncemented total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*, 131: 557-61

Fujak A, Raab W, Schuh A, Kreß A, Forst R, Forst J (2012) Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: results of 41 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*, 132: 1697-706

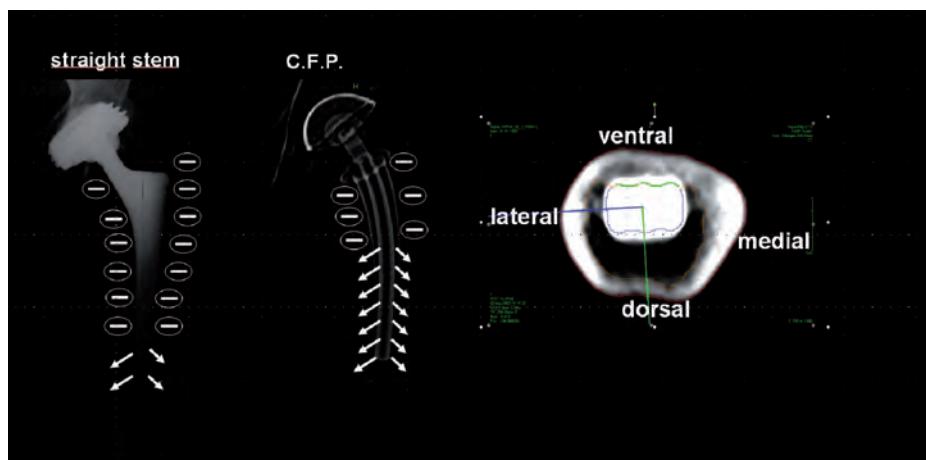
Fujak A, Müller K, Legal W, Legal H, Forst R, Forst J (2012) [Long-term results of Imhäuser osteotomy for chronic slipped femoral head epiphysiolysis]. *Orthopade*, 41: 452-8

Kress AM, Schmidt R, Nowak TE, Nowak M, Haeberle L, Forst R, Mueller LA (2012) Stress-related femoral cortical and cancellous bone density loss after collum femoris preserving uncemented total hip arthroplasty: a prospective 7-year follow-up with quantitative computed tomography. *Arch Orthop Trauma Surg*, 132: 1111-9

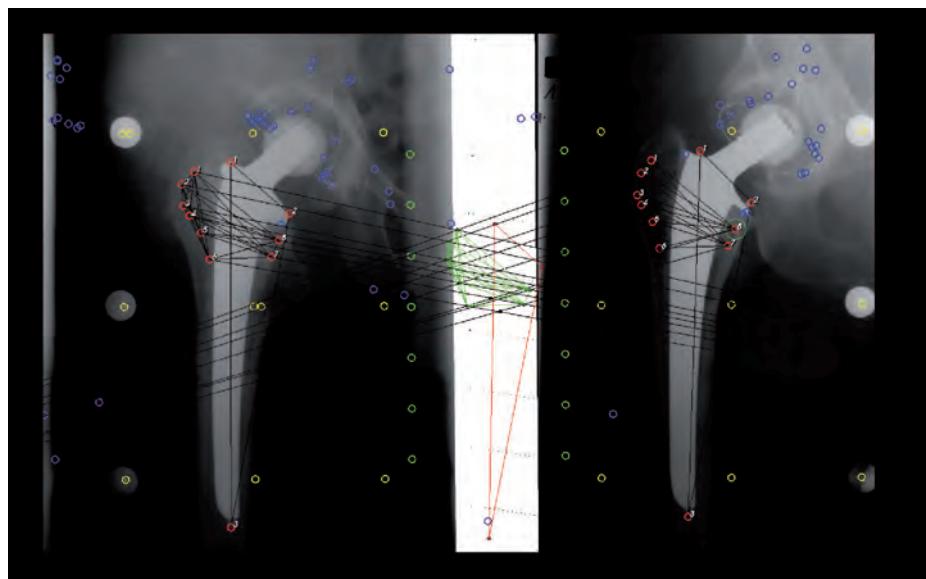
Internationale Zusammenarbeit

Institute Duchenne de Boulogne, Poitiers: France

RSAcore, Department of Orthopaedics, LUMC, Leiden: The Netherlands



CT-Osteodensitometrie: Kraftfluss nach Schenkelhals-erhaltender Hüftendoprothese versus Standardhüftendoprothese



RSA 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°.

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH

Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung

Adresse

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

Leiter

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

- Arthroskopische Synovektomie
- Dynamische Pedobarographie
- Endoprothetische Versorgung der großen Gelenke bei degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen
- Zelluläre und molekulare Grundlagen der Knorpeldegeneration und Knorpelregeneration - Mechanismen zur Stabilisierung des Phänotyps von Chondrozyten

Struktur der Einrichtung

Die Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung der FAU 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 Patientinnen und Patienten mit degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Der Leiter der Abteilung ist auch Sprecher des Rheumazentrums Erlangen, einem freiwilligen, interdisziplinären Zusammenschluss von Ärztinnen und Ärzten, die an der Versorgung dieser Patientinnen und Patienten beteiligt sind.

Entsprechend dem Tätigkeitsprofil der Orthopädisch-Rheumatologischen Abteilung konzentrieren sich klinische Forschungsarbeiten auf die Evaluierung therapeutischer Maßnahmen bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen. Hierzu zählt nicht nur die dynamische Pedobarographie mit den verschiedensten Fragestellungen bei Fußproblemen, die bis hin zur Sportmedizin reichen. Als präventive therapeutische Maßnahme werden weiterhin Synovektomien bei rheumatoider Arthritis, aber auch seltene Erkrankungen der Gelenkin-

nenhaut, wie der pigmentierten villonodulären Synovitis, evaluiert. Vergleichende Untersuchungen zur endoprothetischen Versorgung bei degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen erfassen hierbei nicht nur unterschiedliche präoperative Ausgangsbefunde und unterschiedliche operative Anforderungen, sondern insbesondere auch das langfristige Operationsergebnis und die subjektive Patientenzufriedenheit in Bezug auf das Operationsergebnis.

Weitere wesentliche Forschungsschwerpunkte sind im Rahmen der klinisch orientierten Grundlagenforschung die molekularen Mechanismen der Arthroseinduktion und -progression. Die DFG geförderten Forschungsprojekte sind nicht nur die Grundlage für ein verbessertes Verständnis des Arthroseprozesses, sondern auch die Grundlage für das innovative therapeutische Verfahren des „tissue engineering“. Wissenschaftliche Arbeiten werden durch drei promovierte Ärzte, die auch an der Patientenversorgung beteiligt sind, sowie einen technischen Assistenten durchgeführt. Zusätzlich sind drei Drittmittel-finanzierte Beschäftigte an den wissenschaftlichen Arbeiten beteiligt.

Forschung

Arthroskopische Synovektomie

Projektleiter: PD Dr. H.-D. Carl, Prof. Dr. B. Swoboda

Klinische Studien untersuchten den Stellenwert der arthroskopischen Synovektomie bei rheumatoider Arthritis. Arthroskopische Synovektomien des Kniegelenkes wurden sechs Wochen postoperativ mit einer Radiosynoviorthese kombiniert. Erfasst wurde der langfristige Effekt dieser Kombinationstherapie, wobei das Intervall bis zum künstlichen Gelenkersatz ein Endpunkt der Studie war.

Dynamische Pedobarographie

Projektleiter: PD Dr. H.-D. Carl, Dr. J. Pauser

Bei der sogenannten dynamischen Pedobarographie handelt es sich um ein computergestütztes Messverfahren, um die Lastverteilung an der Kontaktfläche Fußsohle/Schuhsohle zu bestimmen. Hierbei liegt der plantare Spitzendruck im Fokus der wissenschaftlichen Untersuchungen. Derzeit werden folgende Studien mittels dynamischer Pedobarographie an der Abteilung durchgeführt:

- Lastverteilung des Fußes nach Hüft- und Knieendoprothetik im Rahmen der Teilbelastung
- Fußbelastung im Spitzensport

- Evaluation orthopädischtechnischer Hilfsmittel zur Druckentlastung einzelner Fußregionen
- Bedeutung der Kniegelenksbeweglichkeit für die dynamische Pedobarographie.

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

Projektleiter: Dr. A. Jendrissek, Prof. Dr. B. Swoboda

Klinische Studien zur endoprothetischen Versorgung sollen Unterschiede bei Patienten mit degenerativen und entzündlichen Gelenkerkrankungen erarbeiten. Hierzu werden präoperative Ausgangsbefunde, operative Anforderungen und das postoperative Ergebnis sowie die subjektive Patientenzufriedenheit an Hand etablierter Scores erfasst und verglichen. In erster Linie werden die langfristigen Behandlungsergebnisse bei den unterschiedlichen Patientengruppen beobachtet. Schwerpunktmaßig befassen sich die Arbeiten mit dem künstlichen Kniegelenkersatz.

Zelluläre und molekulare Grundlagen der Knorpeldegeneration und Knorpelregeneration - Mechanismen zur Stabilisierung des Phänotyps von Chondrozyten

Projektleiter: PD Dr. K. Gelse

Dieses Projekt befasst sich mit den Mechanismen, die die Chondrogenese induzieren und den Phänotyp von Knorpelzellen aufrechterhalten, da diese Mechanismen für Knorpelreparaturverfahren und die Arthrosetherapie von zentraler Relevanz sind. In einem DFG geförderten Projekt konnte gezeigt werden, dass Chondromodulin-I (Chm-I) und Thrombospondin-1 (TSP-1) im Gelenk- und Reparaturknorpel einen stabilisierenden Einfluss auf Chondrozyten ausüben und die terminale Differenzierung hemmen. Beide Faktoren zeigten in vitro einen anti-angiogenen Effekt und konnten im Knorpelreparatur-Tiermodell eine unerwünschte, überschießende enchondrale Ossifikation verhindern. Genexpressionsstudien deuteten darauf hin, dass als möglicher zentraler Wirkmechanismus ein hemmender Effekt auf den Zellzyklus angenommen werden kann, wobei der Zellzyklusinhibitor p21cip/waf als eines der beeinflussten Zielgene identifiziert werden konnte. Auch die Inhibition der Expression von GADD45 β scheint zur Hemmung der terminalen Knorpelzelldifferenzierung beizutragen.

Weitere Genexpressionsanalysen (cDNA Arrays) zeigten, dass im permanenten Gelenkknorpel im Vergleich zu transientem Knorpel (z. B. Osteophytenknorpel) eine Reihe inhibitorisch wirkender Faktoren, wie der BMP-Inhibitor Grem1 oder die Wnt-Inhibitoren FRZB1 und WISP3, signifikant vermehrt exprimiert werden. Diese Beobachtungen implizieren, dass zur Generierung von hyalinem Reparaturknorpel nicht nur chondrogene Wachstumsfaktoren eingesetzt werden sollten, sondern auch inhibitorisch wirkende Faktoren, um die terminale Knorpelzell-differenzierung zu verhindern.

Lehre

Die Beschäftigten 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

Goetz M, Klug S, Gelse K, Swoboda B, Carl HD (2011) Combined arthroscopic and radiation synovectomy of the knee joint in rheumatoid arthritis: 14-year follow-up. *Arthroscopy*, 27: 52-9

Gusinde J, Pauser J, Swoboda B, Gelse K, Carl HD (2011) Foot loading characteristics of different graduations of partial weight bearing. *Int J Rehabil Res*, 34: 261-4

Klinger P, Surmann-Schmitt C, Brem M, Swoboda B, Distler J, Carl HD, von der Mark K, Hennig FF, Gelse K (2011) Chondromodulin 1 stabilizes the chondrocyte phenotype and inhibits endochondral ossification of porcine cartilage repair tissue. *Arthritis Rheum*, 63: 2721-31

Pauser J, Jendrissek A, Swoboda B, Gelse K, Carl HD (2011) Inaccuracy of a physical strain trainer for the monitoring of partial weight bearing. *Arch Phys Med Rehabil*, 92: 1847-51

Carl HD, Swoboda B (2012) Presurgical and postsurgical orthotic management of the rheumatoid foot. *Z Rheumatol*, 71: 680-4

Gelse K, Ekici AB, Cipa F, Swoboda B, Carl HD, Olk A, Hennig FF, Klinger P (2012) Molecular differentiation between osteophytic and articular cartilage-clues for a transient and permanent chondrocyte phenotype. *Osteoarthritis Cartilage*, 20: 162-71

Kongresse und überregionale Fortbildungen

21.05.2011: „Schulter-Nacken-Schmerz - Häufige Symptome in der täglichen Praxis“, Internistische Schwerpunktpraxis, Erlangen

23.06.2012: „Was Sie schon immer über „Rheuma“ wissen wollten“, Schindlerhof, Nürnberg

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. T. Kirsch, PhD, Department of Orthopedic Surgery, Director of the Musculoskeletal Research Center NYU Hospital for Joint Diseases, New York City: USA

Anästhesiologische Klinik

Lehrstuhl für Anästhesiologie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533677
Fax: +49 9131 8539191
www.anaesthesia.uk-erlangen.de

Direktor

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Schwilden
Tel.: +49 9131 8539150
Fax: +49 9131 8539161
helmut.schwilden@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie
- Lehr- und Lernforschung
- Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren
- Schmerzforschung: Determinanten und Modulatoren der Schmerzverarbeitung in der perioperativen und palliativen Medizin

Struktur der Einrichtung

Die Anästhesiologische Klinik versorgt 15 operative Kliniken bzw. eigenständige Abteilungen sowie einige diagnostische und interventionelle Bereiche nichtoperativer Kliniken des UK Erlangen mit insgesamt 50 Narkosearbeitsplätzen, von denen 37 ständig betrieben werden. Zur Klinik gehören außerdem eine Anästhesieambulanz mit Lungenfunktionsdiagnostik und eine Schmerzambulanz. Die Klinik betreibt die Interdisziplinäre Operative Intensivstation mit 36 Betten und führt gemeinsam mit der Neurologischen Klinik das Zentrum für Interdisziplinäre Schmerztherapie. Der Direktor der Klinik hat die ärztliche Leitung des Notarztdienstes für die Stadt Erlangen, den Landkreis Erlangen-Höchstadt und den Standort Herzogenaurach inne, und Ärztinnen und Ärzte der Klinik übernehmen Versorgungsaufgaben im Bereich der Luftrettung im Rettungshubschrauber der Region (Christoph 27) sowie in Ambulanzflugzeugen zur Repatriierung von Patientinnen und Patienten. An der Anästhesiologischen Klinik sind der Lehrstuhl für Anästhesiologie der FAU (Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler) sowie die Extraordinariate für Experimentelle Anästhesiologie (Prof. Dr. Dr. H. Schwilden) und Anästhesiologie/Schwer-

punkt Schmerzforschung (Prof. Dr. C. Nau) angesiedelt.

In die Anästhesiologische Klinik ist eine selbstständige, molekular-pneumologische Abteilung (Prof. Dr. S. Finotto) integriert.

Eine selbstständige Abteilung mit Stiftungslehrstuhl für Palliativmedizin in der Anästhesiologischen Klinik (Prof. Dr. C. Ostgathe) besteht seit 2010. An der Klinik sind 112 ärztliche Beschäftigte tätig, neun weitere wissenschaftliche Beschäftigte nehmen Aufgaben in Forschung und Lehre wahr.

Forschung

Klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie

Dieser Forschungsschwerpunkt widmete sich der quantitativen mathematischen Modellbildung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von anästhetisch wirksamen Substanzen und Muskelrelaxantien insbesondere im Hinblick auf drei Ziele: Modellidentifikation, Computersimulation der zeitlichen Dynamik anästhesiologischer Interventionen für wissenschaftliche Versuchsplanung und zu Lehr- und Ausbildungszwecken sowie modellbasierte Dosierungsstrategien zur Therapieoptimierung. Im Berichtszeitraum wurden insbesondere die Pharmakokinetik und -dynamik von Hydromorphone und Sufentanil untersucht. In Kooperation mit dem Department of Anesthesiology der Universität Turku (Finnland) wurde die Pharmakokinetik des α -2 Adrenozeptor-Agonisten Dexmedetomidin bei Langzeitsedierung von Intensivpatienten mittels populationsanalytischer Methoden untersucht, mit dem besonderen Fokus auf der interindividuellen Variabilität und dem Einfluß von Kovariaten.

Bei der Untersuchung der Klinischen Pharmakologie von Muskelrelaxantien wurde das Anästhesie-Management hinsichtlich der Interaktion von i.v. Anästhetika und Muskelrelaxantien untersucht, insbesondere für Narkosen bei orthopädischen Operationen im Verlauf der Krankheitsprogression von Muskelatrophie Typ Duchenne.

Lehr- und Lernforschung

Die Anästhesiologische Klinik (KfA) hat im Bereich der Lehr- und Ausbildungsforschung im Berichtszeitraum mehrere Projekte durchgeführt. Diese dienen neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn auch der Qualitätsverbesserung von studentischer Lehre und ärztlicher Aus- und Weiterbildung.

Die Erstellung der Neuen Musterweiterbildungsordnung (MWBO) der Bundesärztekammer wurde für den Facharzt für Anästhesiologie durch maßgebliche Unterstützung der KfA ermöglicht, des Weiteren wurden wichtige Impulse für die Zusatzbezeichnungen Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin eingebracht. Dabei konnten diese Curricula mit einer stärkeren Kompetenzorientierung und Modularisierung auf moderne Konzepte der Ausbildungsforschung ausgerichtet werden.

Als Erweiterung des curricularen Lehrangebotes hat die KfA verschiedene innovative Lehrprojekte ins Leben gerufen und stetig verbessert. Hierzu sind v. a. das Wahlfach „Perioperative Medizin“ und das Rettungsdienstpraktikum zu nennen. Im Bereich Ärztlicher Weiterbildung wurde in den letzten beiden Jahren ein Konzept für Notfallversorgungen im Bereich Kinderanästhesie sowie ein eintägiger, simulatorbasierter, interprofessioneller Zwischenfallkurs für alle Beschäftigten der KfA mit großem Erfolg über mehrere Wochen ins Leben gerufen. Dabei wurden auch Aspekte von „Hierarchie-Blockaden“ bei Kommunikationsprozessen wissenschaftlich untersucht.

Im weiteren Fokus der Lehrforschung an der KfA steht das Lernen in virtuellen Umgebungen. Im Zuge zweier ELAN-Anschubfinanzierungen wurde ein Forschungsprojekt in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Pädagogische Psychologie der FAU weitergeführt, bei dem der Lernprozess in situativer simulierter Umgebung hinsichtlich von Einflussgrößen der Persönlichkeit näher untersucht wird. Als zweites wurde gemeinsam mit der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik ein Projekt initiiert, bei dem nach einer aufwändigen Bedarfsanalyse durch die Entwicklung eines sogenannten „Blended-Learning-Konzeptes“ die Notfallkompetenz von Zahnmedizinern nachhaltig verbessert werden soll.

Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren

Im Rahmen des Nationalen Spitzengerüsts Medical Valley EMN für Medizintechnik werden neue Verfahren zur kontinuierlichen und variablen Zufuhr von flüssigen Medikamenten über miniaturisierte Infusionspumpensysteme erforscht, die eine personalisierte, patientenindividuelle und effektgesteuerte Arzneimitteltherapie ermöglichen. Für die perioperative Schmerztherapie wurden neue Methoden zur genaueren Quantifizierung der Opioidkonzen-

tration im Blutplasma entwickelt sowie die Genauigkeit bestehender Dosierungsalgorithmen untersucht. Auf der Basis der gewonnenen Erkenntnisse sollen in einem weiteren Schritt neue Dosierungsstrategien implementiert werden, welche den patientenseits bewerteten therapeutischen Zielerreichungsgrad und das Monitoring der Nebenwirkung von Analgetika durch geeignete atem- und kreislaufphysiologische Parameter berücksichtigen.

Im Medizintechnischen Test- und Anwendungs zentrum (METEAN) wurden in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Integrierte Schaltungen IIS und der Max-Schaldach Professur für Medizintechnik Methoden erforscht, mit deren Hilfe Biosignale des respiratorischen und kardiovaskulären Systems kontinuierlich und nicht-invasiv erfasst werden, um therapierelevante Parameter für das Hämodynamik-Monitoring zu extrahieren. Ein wichtiges Ziel dieser Arbeiten beschäftigte sich mit neuen Verfahren zur Langzeiterfassung des zentralen arteriellen Blutdrucks unter Alltagsbedingungen. Ein weiteres Forschungsziel stellte die Modellierung der arteriellen Pulskurve mit Hilfe mathematisch-statistischer Methoden dar.

Schmerzforschung: Determinanten und Modulatoren der Schmerzverarbeitung in der perioperativen und palliativen Medizin

Im Bereich Schmerzforschung in der perioperativen Medizin wurde bis Ende 2012 eine Klinische Forschergruppe (KFO 130, siehe eigener Bericht) von der DFG gefördert. Forschungsthema dieses Programmes waren Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen, die über die Akutphase und die erwartete normale Heilungszeit hinaus bestehen bleiben. In dem interdisziplinären und translational arbeitenden Team wurde mit grundlagenorientierten, krankheits- und patientenorientierten Methoden der Schmerzforschung 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 Schmerzwahrnehmung und das Risiko für persistierende Schmerzen determinieren und ob es psychologische Prädiktoren, Risiko- und Resilienzfaktoren des postoperativen Schmerzerlebens gibt.

In anderen präklinischen Projekten werden die Rollen von TRP-Kanälen bei erblichen Schmerzerkrankungen, von nozizeptor-spezifischen Natriumkanälen Nav1.7 und Nav1.8 bei der diabetischen Neuropathie sowie die Interaktion von Nav1.7 mit Lokalanästhetika untersucht. Im Bereich Schmerzforschung in der Palliativmedizin liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt auf der Optimierung der Schmerztherapie stationärer und ambulanter Tumor-Patienten.

Lehre

Im Bereich der curricularen Lehre betreut der Lehrstuhl für Anästhesiologie organisatorisch und inhaltlich die drei Querschnittsbereiche Q8, Q12 und Q14. Die Organisation des Querschnittsbereichs Q8 Notfallmedizin erfolgt durch ein professionelles Lehrteam der KfA unter Umsetzung neuer Lehrkonzepte, wie den Einsatz von Lehrsimulatoren im Simulations- und Trainingszentrum der KfA. Der Querschnittsbereich Q12 Rehabilitation wird als fächerübergreifende Blockveranstaltung in der jeweils ersten Vorlesungswoche durchgeführt. Der im Jahre 2012 erstmals veranstaltete Querschnittsbereich Q14 Schmerzmedizin wird neben der Anästhesiologie durch die Fächer Neurologie und Psychiatrie getragen. Die Vorlesung Klinische Anästhesiologie vermittelt narkosespezifische Grundlagen und Kenntnisse. Die KfA bietet außerdem acht Wahlfächer und einige nicht-curriculare Lehrveranstaltungen in den Bereichen Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie und Palliativmedizin als Vorlesungen, Praktika, Seminare und Übungen an. Die KfA ist einer der europäischen Gastgeber für die mündliche Prüfung zum europäischen Diplom Anästhesie und Intensivmedizin.

Ausgewählte Publikationen

- Leffler A, Lattrell A, Kronewald S, Niedermirtl F, Nau C (2011) Activation of TRPA1 by membrane permeable local anesthetics. *Mol Pain*, 7: 62
- Tschaikowsky K, Hedwig-Geissling M, Braun GG, Radespiel-Troeger M (2011) Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*, 26: 54-64
- Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnölzer M, Lasitschka F, Lasiczka F, Neuhuber WL, Kichka TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP (2012) Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med*, 18: 926-33

Iirola T, Ihmsen H, Laitio R, Kentala E, Aantaa R, Kurvinen JP, Scheinin M, Schwilden H, Schüttler J, Olkkola KT (2012) Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth*, 108: 460-8

Muenster T, Mueller C, Forst J, Huber H, Schmitt HJ (2012) Anaesthetic management in patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing orthopaedic surgery: a review of 232 cases. *Eur J Anaesthesiol*, 29: 489-94

Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jelevacov C (2013) The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain*, 17: 562-70

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Y. Tian, Department of Anesthesiology Tongji Medical College, Huazong University for Science and Technology, Wuhan: China

Prof. B. Yu, Department of Anesthesiology Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai: China

Prof. K.T. Olkkola, Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency Care and Pain Medicine, University of Turku, Turku: Finland

Prof. S.G. Waxman, Center for Neuroscience and Regeneration Research, Yale School of Medicine, New Haven: USA

Prof. S. Shafer, Department of Anesthesiology, Stanford University Medical School, San Francisco: USA

Anästhesiologische Klinik

Molekular-Pneumologische Abteilung

Adresse

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535883
Fax: +49 9131 8535977
www.molekulare-pneumologie.uk-erlangen.de/

Leiterin

Prof. Dr. rer. nat. Susetta Finotto, PhD

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Susetta Finotto, PhD
Tel.: +49 9131 8535883
Fax: +49 9131 8535977
susetta.finotto@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunpathogenese bei Lungentumoren und bei allergischem Asthma

Struktur der Einrichtung

Die Molekular-Pneumologische Abteilung in der Anästhesiologischen Klinik besteht aus elf Beschäftigten, die durch die Klinik, den SFB 643 (Role of NFAT family members in lung tumor and allergic asthma), die DFG (Role of IL-28/Interferon λ in allergic asthma and lung tumor), ein GK (Role of BATF in allergic asthma) und eine Europäische Forschungsförderung (Post-infectious reprogramming and its association with persistence and chronicity of respiratory allergic diseases, PreDicta) finanziert werden. Die Forschung wird von zehn Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern betrieben (neben der Leiterin gibt es einen Post-Doktoranden, fünf Promovierende und vier technische Assistentinnen und Assistenten). Das Team erforscht die immunologischen Antworten, welche in experimentellen Lungentumoren und in allergischem Asthma präsent sind. Dies beinhaltet die Analyse von Lungentumor-infiltrierenden Lymphozyten und Lungenlymphozyten, die bei allergischem Asthma auftreten. In Zusammenarbeit mit der Thoraxchirurgischen Abteilung, die von Prof. Dr. H. Sirbu geleitet wird, dem Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie (Prof. Dr. A. Hartmann und Prof. Dr. R. Rieker) sowie Prof. Dr. L. Bräuer und Dr. M. Schicht vom Lehrstuhl für Anatomie II an der FAU analysiert unsere Abteilung die Veränderungen von immunologisch relevanten Parametern auf Protein- und mRNA-Ebene aus Lungenbiopsien, die von Patienten mit Tumoren entnommen worden sind. Es

wird versucht, wichtige Gene zu identifizieren, die in die Pathogenese von Lungentumoren involviert sind. Außerdem werden neue experimentelle molekulare therapeutische Strategien für die Heilung von Lungentumoren erstellt. Zusätzlich erhielten wir kürzlich Unterstützung von einer Europäischen Forschungsförderung (PreDicta), die die Immunantworten bei an Asthma erkrankten und gesunden (nicht an Asthma erkrankten) Kindern nach einer Infektion mit Rhinoviren untersucht. Für diese Studie kollaborieren wir mit einigen Gruppen in Europa und mit der Kinder- und Jugendklinik in Erlangen (Prof. Dr. T. Zimmermann, Abteilung für Allergie und Pulmonale Erkrankungen). Zur Untersuchung der isolierten und gereinigten Immunzellen aus der Lunge werden einige molekulare und zelluläre Methoden angewendet. Dank zahlreicher Kollaborationen mit verschiedenen wissenschaftlichen Abteilungen weltweit haben wir stets Zugriff auf aktuelles Material und können so unser Wissen stetig ausbauen und unseren Teil zur Verbesserung der Therapie dieser beiden auf der ganzen Welt verbreiteten Lungenerkrankungen beitragen.

Forschung

Immunpathogenese bei Lungentumoren und bei allergischem Asthma

Das Labor identifizierte während der letzten fünf Jahre einige Gene, die eine protektive oder pathogenetische Rolle in der Immunregulation bei der Entstehung von Lungentumoren spielen. Einige Beispiele dieser Gene werden im Folgenden beschrieben: Das EBV-induzierte Gen 3 (EBI-3) kodiert für einen löslichen Typ 1 Rezeptor, der homolog ist zu der p40 Untereinheit von IL-12, das nach Aktivierung durch APCs (Antigen-präsentierende Zellen) exprimiert wird. In einer kürzlich erschienenen Studie zeigten wir, dass das Targeting von EBI-3 zu einer T-bet (T-box expressed in T-cells) vermittelten CD8+ Anti-Tumor T-Zell-Antwort in der Lunge führt. T-bet ist ein Transkriptionsfaktor, der durch die T-Zellen exprimiert wird und die Interferon Gamma-Produktion kontrolliert. Regulatorische T-Zellen sind ebenso bekannt als T-Suppressor-Zellen, da sie die Immunantwort hemmen und deren Anzahl in Tumoren erhöht ist. Deshalb ist es das Ziel unserer Forschung, Therapeutika zu etablieren, die die regulatorischen T-Zellen in den Lungentumoren blockieren. Es hat sich herausgestellt, dass der Transkriptionsfaktor Forkhead box P 3 (FoxP3)

3) die Population der regulatorischen T-Zellen charakterisiert. Unlängst beschrieben wir die Reduktion der mRNA-Expression von Nuclear Factor of Activated T-cells-2 (NFATc2) in der Lunge von Patienten mit bronchialem Adenokarzinom. Die Komplexierung von GITR mit einem agonistischen Antikörper, welcher dafür bekannt ist, die regulatorischen T-Zellen zu supprimieren und die T-Effektor-Zellen anzureichern, induzierte in NFATc2 -/- Mäusen die Interferon γ -Produktion in den Atemwegen, hob die Suppression durch regulatorische T-Zellen auf und kostimierte T-Effektor-Zellen und T-Gedächtniszellen. Dies resultierte letztlich in einer Hemmung des Tumorwachstums und ermöglichte so, mit neuen Strategien in die Immunantwort bei Lungentumoren einzutreten. Wir haben kürzlich beschrieben, dass die gezielte Deletion von T-bet, welcher der wichtigste Transkriptionsfaktor für die Induktion von IFN- γ ist (verglichen mit Wildtypmäusen), zu einer gesteigerten Ausbildung von Lungenkarzinomen und zu einer verstärkten Bildung von Metastasen in weit entfernten Geweben führt. Aus diesem Grund arbeiten wir derzeit daran, die Fehlfunktion bei der anti-Tumor Antwort in T-bet-defizienten Mäusen zu untersuchen, um diese Krankheit besser zu verstehen. Außerdem fanden wir kürzlich erhöhte IL-17A-Konzentrationen in Abwesenheit von T-bet und untersuchten nun die Rolle von IL-17A in Lungenadenokarzinomen, sowohl in einer experimentellen Versuchsanordnung als auch in translationalen Studien bei Menschen. Neben IL-17A untersuchen wir auch die Rolle von IL-6 und TGF- β und zwei Th17 induzierenden Zytokinen in Lungenadenokarzinomen. Allergisches Asthma ist eine Krankheit, die durch ein Ungleichgewicht von CD4+ T-Helferzellen, Th2/Th1-Zytokinen und Transkriptionsfaktoren entsteht, wobei es zu einer pathologischen Steigerung der Th2-Zellen in Kombination mit einem Defekt von T-regulatorischen Zellen kommt. Als erstes identifizierten wir GATA-3 als den hauptsächlichen Transkriptionsfaktor von Th2-Zellen, welche in die Pathogenese bei allergischem Asthma involviert sind. Wir blockierten Gata-3 durch intranasale Applikation eines Antisense-Moleküls und konnten so die Entzündung in der Lunge und den erhöhten Atemwegswiderstand in behandelten Mäusen unterdrücken, was einer Behandlung mit Steroiden gleich kommt. Als nächstes fanden wir heraus, dass das zielgerichtete Ausschalten von T-bet in experimentellem Asthma in der Ausbil-

dung von Asthma resultiert. Eine lokale Blockade von IL-13 in T-bet defizienten Mäusen resultiert in einer Verbesserung des asthmatischen Krankheitsbildes in Abwesenheit von T-bet. Darüber hinaus induziert die Blockade von IL-6R die lokale Expansion von FoxP3-positiven CD4+CD25+FoxP3+ regulatorischen T-Zellen mit einer gesteigerten immunosuppressiven Kapazität. Auf diese Weise fanden wir heraus, dass sich die lokale Hemmung der IL-6-Signal-Kaskade als ein neuer molekularer Ansatz in der Behandlung von allergischem Asthma abzeichnet. Wir untersuchen derzeit die Rolle von IL-6 bei induziertem Asthma in T-bet defizienten Mäusen. Außerdem ist zu erwähnen, dass Tyrosine Kinase 2 (Tyk2) als ein allgegenwärtig genanntes Element zur Familie der Säugetier-Janus Kinasen (JAK) zählt, welche nicht-Rezeptor gebundene Tyrosin-Kinasen darstellen und aus drei weiteren Kinasen (JAK1-3) bestehen. Kürzlich fanden wir heraus, dass der Tyk-2-Signalweg in die Produktion von IL-17 eingreift und untersuchen deshalb nun den molekularen Mechanismus, der an dieser Dysregulation beteiligt ist.

Lehre

Die Abteilung ist in die Lehre der Immunologie an der Molekular-Immunologischen Abteilung in der Medizinischen Klinik 3 und am Mikrobiologischen Institut - Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der FAU eingebunden. Um Studierende in die Forschungsthematik der Abteilung einzuführen, finden wöchentlich Seminare statt, bei denen elektronische Medien eingesetzt werden.

Ausgewählte Publikationen

Koltsida O, Hausding M, Stavropoulos A, Koch S, Tzelepis G, Ubel C, Kotenko SV, Sideras P, Lehr HA, Tepe M, Klucher KM, Doyle SE, Neurath MF, Finotto S, Andreakos E (2011) IL-28A (IFN- λ -2) modulates lung DC function to promote Th1 immune skewing and suppress allergic airway disease. *EMBO Mol Med*, 3: 348-61

Neurath MF, Finotto S (2011) IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 22: 83-9

Reppert S, Boross I, Koslowski M, Türeci Ö, Koch S, Lehr HA, Finotto S (2011) A role for T-bet-mediated tumour immune surveillance in anti-IL-17A treatment of lung cancer. *Nat Commun*, 2: 600

Andreev K, Graser A, Maier A, Mousset S, Finotto S (2012) Therapeutic measures to control airway tolerance in asthma and lung cancer. *Front Immunol*, 3: 216

Karwot R, Übel C, Bopp T, Schmitt E, Finotto S (2012) Increased immunosuppressive function of CD4(+)/CD25(+) Foxp3(+) GITR R^+ T regulatory cells from NFATc2(-/-) mice controls allergen-induced experimental asthma. *Immuno-biology*, 217: 905-11

Neurath MF, Finotto S (2012) The emerging role of T cell cytokines in non-small cell lung cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 23: 315-22

Internationale Zusammenarbeit

Prof. N.G. Papadopoulos, Allergy and Clinical Immunology Unit, 2nd Pediatric Clinic, National and Kapodistrian University of Athens (NKUA), Athenus: Greece

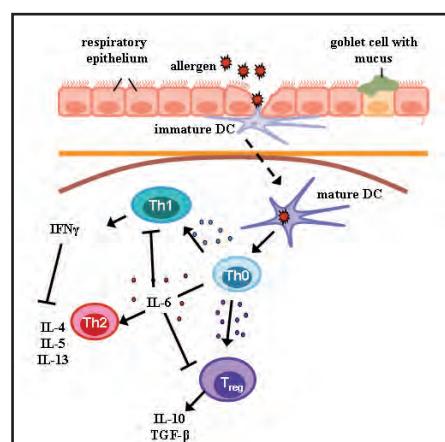
Prof. M.L. Kowalski, Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Faculty of Medicine, Medical University, Central University Hospital, Medical University of Lodz, Lodz: Poland

Dr. C. Bachert, Upper Airway Research Laboratory (UGENT), University of Ghent, Ghent: Belgium

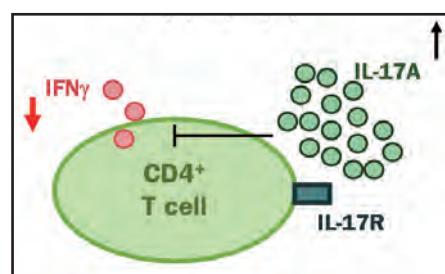
T. Jartti, MD, Department of Pediatrics, Turku University Hospital, Hospital District of Southwest Finland, Turku: Finland

Dr. C. I. Ho, MD, Department of Rheumatology, Harvard University, Brigham and Women's Hospital, Boston: USA

L.H. Glimcher, MD, Weill Cornell Medical College, New York: USA



T-Zell Differenzierung bei allergischem Asthma
Nach Allergen-Provokation reifen dendritische Zellen (DC) und setzen proinflammatorische Mediatoren, wie IL-6, frei, welche die Differenzierung von Th2 in Th2 Zellen begünstigen. Diese Zellen wiederum setzen IL-4, IL-5 und IL-13 frei und sind bei allergischem Asthma erhöht. IL-6 hemmt sowohl regulatorische T-Zellen, als auch Th1 Zellen. Diese sind dafür bekannt, eine protektive Rolle bei Asthma zu spielen.



Lungentumor infiltrierende Lymphozyten (TIL)
Im Bezug auf Lungenadenokarzinome kamen wir zu der Erkenntnis, dass Lymphozyten, welche Lungentumore infiltrieren, erheblich mehr IL-17A freisetzen. Wir haben herausgefunden, dass IL-17A das anti-Tumor Zytokin Interferon γ (IFN-γ) blockiert. IL-17R=IL-17A Rezeptor

Anästhesiologische Klinik

Palliativmedizinische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534064
Fax: +49 9131 8534066
www.palliativmedizin.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Christoph Ostgathe

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Christoph Ostgathe
Tel.: +49 9131 8534064
Fax: +49 9131 8534066
Christoph.Ostgathe@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Outcome-Kriterien und Qualitätsindikatoren in der Palliativmedizin
- Qualitätssicherung in der Palliativmedizin in Deutschland
- Todeswunsch von Palliativpatienten
- Versorgungsforschung

Struktur der Einrichtung

Die Palliativmedizinische Abteilung widmet sich unheilbar kranken Menschen mit verschiedenen fortgeschrittenen Erkrankungen, um Patienten und ihren Angehörigen bei der Krankheitsbewältigung zu helfen und deren Lebensqualität zu verbessern. Dies erfordert eine möglichst individuelle Behandlung, Pflege und Begleitung durch ein Team aus speziell geschulten Beschäftigten unterschiedlicher Professionen.

Der palliativmedizinische Dienst (Ärzte, Pflegende, psychosoziale Beschäftigte) bietet seit dem 01.07.2011 auf Anfrage die palliativmedizinische Mitbehandlung auf allen Stationen des UK Erlangen an. Unterstützung kann u. a. für die Bereiche Symptomlinderung, palliative Pflege, psychosoziale Unterstützung, Beratung bei Anpassung des Therapieziels, Aufklärung sowie Klärung der weiteren Versorgung angefordert werden.

Unsere Forschung beabsichtigt, mit den erzielten Ergebnissen sowohl Versorgungsangebote als auch spezifische Behandlungen für schwerkranke und sterbende Patienten zu entwickeln, evaluieren und verbessern. Obwohl die Forschung mit dieser Personengruppe Grenzen unterliegt, sind der Situation angemessene Forschungsansätze ethisch vertretbar und durchführbar.

Forschung

Outcome-Kriterien und Qualitätsindikatoren in der Palliativmedizin

Geeignete Qualitätsindikatoren in der Palliativmedizin werden bislang kontrovers diskutiert, sind jedoch eine notwendige Voraussetzung für die Qualitätssicherung der spezialisierten Einrichtungen wie auch für den Vergleich dieser Einrichtungen. Vor diesem Hintergrund initiierte die Arbeitsgruppe Forschung der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) ein umfangreiches Forschungsprogramm zur Identifikation von Outcome-Kriterien als Qualitätsindikatoren in der Palliativmedizin (Förderung: Deutsche Krebshilfe 2008-2011).

Die erste Projektphase ab 2008 beschäftigte sich mit der Erfassung der wesentlichen Dimensionen und der bislang verwendeten Messinstrumente. Hierzu wurden mit unserer Beteiligung bereits Ergebnisse einer Diskursanalyse zur Definition der Palliativmedizin und einer Fokusgruppe als Konsensverfahren publiziert. Zusätzlich führte die Palliativmedizinische Abteilung eine systematische Literaturanalyse der bisher angewandten Messverfahren durch. Die dazugehörige Originalarbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie die Qualität von Palliativbehandlungen festgestellt werden kann.

Als Teilprojekt des im Rahmen des 7. EU-Forschungsrahmenprogramms durchgeföhrten Projektes "OPCARE9 - Optimise research and clinical care for cancer patients in the last days of life" wurden existierende Qualitätsindikatoren auf deren Übertragbarkeit für die Betreuung in der Sterbephase hin analysiert (2012). Insgesamt konnten international 34 Indikatoren mit Bezug zur Sterbephase identifiziert werden. Hiervon wurden sieben Indikatoren von den befragten Experten als tatsächlich anwendbar definiert.

Qualitätssicherung in der Palliativmedizin in Deutschland

Projektleiter: Prof. Dr. C. Ostgathe, Dr. S. Stiel
Die Qualitätssicherung ist zu einem zentralen Thema für die Palliativversorgung in Deutschland geworden. Dazu wurde die Hospiz- und Palliativerhebung (HOPE) entwickelt. Mit dem Basisbogen von HOPE, der von der DGP als Standarddokumentation und als externes Qualitätssicherungsinstrument empfohlen wird, werden personen-, symptom- und therapiebezogene Informationen über Palliativpatienten erfasst.

In einer zentralen Arbeit wurde, der Selbsteinschätzung des Minimalen Dokumentationssystems (MIDOS²) entsprechend, die erweiterte Symptom- und Problemcheckliste aus der Fremdeinschätzung in der Basisdokumentation HOPE validiert.

Eine weitere Arbeit reflektiert Hürden und Strategien in der Entscheidungsfindung zur Indikationsstellung, zum Behandlungsabbruch oder Verzicht auf Antibiose und diskutiert Befürchtungen einer Lebens- oder Sterbensverlängerung.

In einem epidemiologischen Projekt wurden Daten zu Patienten analysiert, die wegen einer anderen als Tumorerkrankung in der Palliativversorgung betreut werden.

Weitere Projekte aus diesem Themenbereich, wie die Analyse subjektiver Definitionen von Symptomen und Problemen von Behandelnden in der Palliativmedizin, wurden abgeschlossen.

Todeswunsch von Palliativpatienten

Projektleiter: Dr. S. Stiel, Prof. Dr. C. Ostgathe
Aus dem DFG-Paketantrag „Das Lebensende gestalten“ werden zwei von uns betreute Teilprojekte vorgestellt.

Das Teilprojekt "Der Wunsch nach aktiver Sterbehilfe: Motivationen und Erwartungen an die Behandler bei Patienten auf der Palliativstation" beleuchtet den Umstand, dass Patienten durch ihren Wunsch nach aktiver Sterbehilfe ihrer Hilflosigkeit auf eine dramatische Art Ausdruck verleihen. In einer qualitativen Studie wurden Interviews mit Palliativpatienten nach „Grounded Theory“ ausgewertet und besondere Herausforderungen der Anwendung dieser Methode herausgearbeitet.

Das Teilprojekt „Validierung eines deutschsprachigen Instruments zur Messung eines gesteigerten Todeswunsches“ beabsichtigt, die englischsprachige „Schedule of Attitudes towards Hastened Death“ (SAHD) für den deutschen Sprachraum verfügbar zu machen. Dazu soll beantwortet werden, ob der SAHD-D geeignet ist, (1) ohne zusätzliche Belastung für Palliativpatienten in Deutschland eingesetzt zu werden, (2) die Art und Schwere des Todeswunsches zuverlässig wiederzugeben und (3) zur Verlaufsmessung eingesetzt zu werden.

Eine weitere Arbeit lässt darauf schließen, dass das Konstrukt eines gesteigerten Todeswunsches um die Ausprägungen akut versus nicht-akut ausdifferenziert werden kann. Außerdem scheinen der Lebenswille und der Todeswunsch

keine gegensätzlichen Pole auf einem Kontinuum zu sein, sondern zwei voneinander unabhängige Dimensionen, die gleichzeitig in unterschiedlichen Ausprägungen vorliegen können.

Versorgungsforschung

Projektleiter: Prof. Dr. C. Ostgathe, Dr. C. Klein
Im Bereich der strukturellen Versorgungsforschung ist die Implementierung von Empfehlungen zur Integration der Palliativmedizin der World Health Organisation (WHO) von großer Bedeutung. Nach der Maßgabe, Palliative Care frühzeitig im Krankheitsverlauf zu integrieren, wurde bereits überprüft, zu welchen Zeitpunkten Optionen der Palliativversorgung erstmalig bei Patienten angeboten wurden. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums von einem Jahr konnte zwar ein besseres Verständnis von palliativen Behandlungsansätzen erreicht werden, eine WHO-Empfehlung ist aber nicht ausreichend, um eine frühe Integration der Angebote zu erreichen. Vielmehr scheint die Entwicklung von krankheitsspezifischen Behandlungsleitlinien von Nöten zu sein.

In einem durch den ELAN-Fond geförderten Projekt wurde aufgrund von sehr vielfältigen Angaben in der internationalen Literatur mittels einer Fragebogenerhebung ein Abbild der Behandlungspraxis der palliativen Sedierung in Deutschland erstellt.

Lehre

Ziel unserer Lehrangebote ist zum einen die Vermittlung von medizinischem Fachwissen in palliativmedizinischem Kontext und von Fähigkeiten in einem spezifischen palliativmedizinischen Kontext (Kommunikation, Behandlungsplanung u. a.). Zum anderen haben Lehrveranstaltungen in der Palliativmedizin das Ziel, Studierenden die Gelegenheit und Anleitung

zu geben, ihre Haltung und ihre Wertvorstellungen bezüglich Krankheit, insbesondere fortgeschrittenen Erkrankungen, Sterben und Tod, zu reflektieren.

Die Form der Lehre wurde entsprechend der zu vermittelnden Inhalte gewählt. Gelehrt wird vornehmlich in Kleingruppen und Seminaren. An der Lehre sind Vertreter aller Berufsgruppen beteiligt.

Die Lehrangebote umfassen:

- Querschnittsbereich 13 Palliativmedizin
- Wahlpflichtfach Palliativmedizin
- Wahlpflichtfach Grundlagen der Palliativmedizin „Ärztliche Tätigkeit und medizinische Herausforderungen bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen“, Kleingruppen-Seminar (ärztliche Tätigkeit auf einer virtuellen Palliativstation mit Unterstützung von Schauspielpatienten)
- Lehrveranstaltung „Freiwillige Vorlesung Palliativmedizin“
- wöchentliche Lehrveranstaltung „Freiwillige Teilnahme an Lehrvisite und Frühbesprechung“
- Ringvorlesung Palliativmedizin, aktuelle Fragestellungen interdisziplinär und offen diskutiert, fünf Veranstaltungen im Semester, der Öffentlichkeit zugänglich.
- Doktorandenkolloquium „Wissenschaftliches Arbeiten“.

Die curriculare und freiwillige Lehre wird kontinuierlich evaluiert sowohl unter formativen als auch akademischen Gesichtspunkten. Neben den eigenen curricularen und nicht-curricularen Angeboten ist die Palliativmedizinische Abteilung in die Lehrangebote anderer Fächer des Medizinstudiums (Anästhesie, Medizinische Soziologie und Medizinische Psychologie, Anatomie) sowie anderer Studiengänge, wie Psychogerontologie und Medical Process Management, an der FAU integriert.

Ausgewählte Publikationen

Ostgathe C, Alt-Epping B, Golla H, Gaertner J, Lindena G, Radbruch L, Voltz R, the Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE) Working Group (2011) Non-cancer patients in specialized palliative care in Germany: What are the problems? *J Palliat Med*, 25: 148-152

Voltz R, Galushko M, Walisko J, Karbach U, Ernstmann N, Pfaff H, Nauck F, Radbruch L, Ostgathe C (2011) Issues of „life“ and „death“ for patients receiving palliative care—comments when confronted with a research tool. *Support Care Cancer*, 19: 771-7

Raijmakers N, Galushko M, Domeisen F, Beccaro M, Lundh Hagelin C, Lindqvist O, Popa-Velea O, Romotzky V, Schuler S, Ellershaw J, Ostgathe C; OPCARE9 (2012) Quality indicators for care of cancer patients in their last days of life: literature update and experts' evaluation. *J Palliat Med*, 15: 308-16

Stiel S, Pollok A, Elsner F, Lindena G, Ostgathe C, Nauck F, Radbruch L (2012) Validation of the Symptom and Problem Checklist of the German Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE). *J Pain Symptom Manage*, 43: 593-605

Stiel S, Krumm N, Pestinger M, Lindena G, Nauck F, Ostgathe C, Radbruch L, Elsner F (2012) Antibiotics in palliative medicine—results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer*, 20: 325-33

Stiel S, Pastrana T, Balzer C, Elsner F, Ostgathe C, Radbruch L (2012) Outcome assessment instruments in palliative and hospice care – a review of the literature. *Support Care Cancer*, 20: 2879-93

Internationale Zusammenarbeit

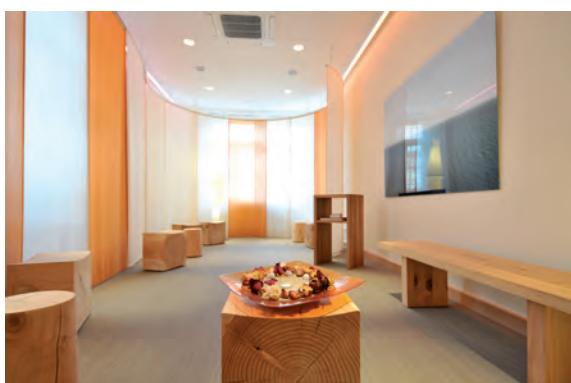
OPCARE9: an EU 7th Framework Collaboration & Support Action grant to optimise research for the care of cancer patients in the last days of life: Europe

Kongresse und überregionale Fortbildungen

12.02.2011: 11. Erlanger Schmerz- und Palliativtag, UK Erlangen, Erlangen

10.-11.02.2012: 12. Erlanger Schmerz- und Palliativtage, UK Erlangen, Erlangen

16.-20.07.2012: Ausrichtung einer Präsenzwoche für den Studiengang Master in Palliative Care der Dresden International University (DIU), UK Erlangen, Erlangen



Raum der Stille



Augenklinik

Lehrstuhl für Augenheilkunde

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534478
Fax: +49 9131 8536435
www.augenklinik.uk-erlangen.de

Direktor

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

- Biomorphometrie des Nervus opticus
- Funktionelle Aspekte der retinalen Neurodegeneration
- Netzhautphysiologie
- Klinisch-pathologische Konzepte in der Diagnose und der Therapie okulärer Erkrankung
- Korneale Stammzellen
- Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom
- Verbesserung des Transplantationsergebnisses nach Hornhauttransplantation
- Zirkulation des Auges und der Sehbahn und Computer-aided-Diagnosis & Virtuelle Lehre

Struktur der Einrichtung

An der Augenklinik arbeiten insgesamt 43 ärztliche und zehn nichtärztliche, wissenschaftliche Beschäftigte, davon neun Professorinnen und Professoren. Außerdem sind 78 Beschäftigte im Pflegedienst und weitere 38 nicht-wissenschaftliche Beschäftigte angestellt.

Im operativen Bereich umfassen die klinischen Schwerpunkte die komplexe Vorderabschnittschirurgie mit Hornhautchirurgie, rekonstruktive Chirurgie des vorderen Augenabschnitts, Glaukomchirurgie, okuloplastische Tränenwegs- und Orbitachirurgie, Tumorchirurgie und vitreoretinale Chirurgie.

Weiter werden innovative operative Verfahren entwickelt, wie z. B. die transkonjunktivale nahtlose Netzhaut-Glaskörperchirurgie, die minimal-invasive 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 Spezialstundenten, die speziellen Abteilungen (Sehschule/Orthoptik, Berufsfachschule für Orthoptistinnen, Fluoreszenzangiographie und Laser, Sehbehin-

dertenambulanz, Hornhautbank) und durch die jeweiligen Labore unterstützt.

Forschung

Biomorphometrie des Nervus opticus

Projektleiter: Prof. Dr. C. Mardin, PD Dr. R. Lämmer, Dr.-Ing. R. Tornow
Schwerpunkt der Forschung ist die Entwicklung und Anwendung abbildender Methoden zur Glaukomfrüherkennung und zur Progression erfassung. Dabei sollen insbesondere die Möglichkeiten des Spectral-domain OCT's zur Messung retinaler Schichten optimiert werden. Darüber hinaus werden die entwickelten, abbildenden Methoden durch funktionelle Tests ergänzt. Die gewonnenen Erkenntnisse werden auch auf andere Erkrankungen, wie diabetische Retinopathie und altersbedingte Makuladegeneration, angewendet.

Funktionelle Aspekte der retinalen Neurodegeneration

Projektleiter: Prof. Dr. A. Jünemann, Prof. Dr. J. Kremers, Dr.-Ing. F. Horn
In diesem Forschungsschwerpunkt werden neue elektrophysiologische und psychophysikalische Techniken entwickelt, um die funktionellen Aspekte der retinalen Neurodegeneration, insbesondere bei Glaukoma, 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. Elektrophysiologische Tests haben den Vorteil der Objektivität, weisen jedoch eine geringere Sensitivität als die psychophysikalischen Tests auf. Die multifokale Stimulation, das Ganzfeld-Blitz-ERG mit Farbbreizen und die zeitliche Kontrastempfindlichkeit in der Perimetrie stellen neue Entwicklungen dar, um die retinale Neurodegeneration mittels sensorischer Tests zu untersuchen.

Netzhautphysiologie

Projektleiter: Prof. Dr. J. Kremers, Prof. Dr. A. Jünemann

Ziel des Schwerpunktes ist die Erforschung der Funktion der normalen und erkrankten Netzhaut. Dazu werden elektrophysiologische Netzhautantworten auf Lichtreizung bei Nagernmodellen 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 charak-

terisieren und mit den Ergebnissen der Tierversuche in Verbindung zu bringen. Damit sollen die Krankheitsprozesse besser verstanden und beschrieben werden.

Klinisch-pathologische Konzepte in der Diagnose und der Therapie okulärer Erkrankung

Projektleiter: Prof. Dr. L. Holbach, Prof. Dr. F.E. Kruse, Prof. Dr. G. Gusek-Schneider, Prof. Dr. A. Bergua

1. Multidisziplinäre Diagnostik und Therapie orbitaler Erkrankungen.
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 durchgeföhrter plastisch-rekonstruktiver Maßnahmen.

3. Diagnostik und chirurgische Therapie epibulärer Prozesse.

Neben der Ausarbeitung morphologisch-biomikroskopischer, histologischer und molekulargenetischer Kriterien epibulärer Prozesse sollen anhand von Langzeitstudien die Therapieerfolge nach Exzision und plastischer Rekonstruktion untersucht werden.

Korneale Stammzellen

Projektleiter: Prof. Dr. U. Schlötzer-Schreiber, Prof. Dr. F.E. Kruse

Von Bedeutung für die Transparenz der Hornhaut ist eine Population von epithelialen Stammzellen in der Übergangsregion zwischen Hornhaut und Bindegewebe. 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.

Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom

Projektleiterin: Prof. Dr. U. Schlötzer-Schreiber

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 beigetragen und damit auch die führende Stellung der Gruppe auf diesem Gebiet begründet haben.

Verbesserung des Transplantationsergebnisses nach Hornhauttransplantation

Projektleiter: Prof. Dr. F.E. Kruse, Dr. B. Bachmann

Die Arbeitsgruppe beforscht Verbesserungen verschiedener Transplantationstechniken sowie neue postoperative Therapiestrategien, um so die Sicherheit, Reproduzierbarkeit und das Ergebnis nach einer Hornhauttransplantation zu steigern. Der anatomisch vorgegebene schichtweise (lamelläre) Aufbau der Hornhaut kann klinisch genutzt werden, um nur die von der Hornhauterkrankung betroffenen Schichten zu transplantieren.

Zirkulation des Auges und der Sehbahn und Computer-aided-Diagnosis & Virtuelle Lehre

Projektleiter: Prof. Dr. G. Michelson

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 der Patienten erforscht. Automatische Bildanalysesysteme 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.

Lehre

Die Ergebnisse der Forschung fließen unmittelbar in die studentische und postgraduierte Lehre ein. Im Rahmen der Pflichtveranstaltungen finden Hauptvorlesung, Praktikum, Einführungsseminare und ein augenheilkundlicher Untersuchungskurs statt. An diesen Veranstal-

tungen und an einem Promovierendenseminar nehmen der Projektleiter und der Forschungsassistent teil.

Ein Schwerpunkt bildet die Zusammenarbeit mit ausländischen Kolleginnen und Kollegen. Im diesem Rahmen kommen zahlreiche ausländische Studierende nach Erlangen, um hier einen Teil ihres Studiums, ihre Doktorarbeit oder ihre Aus- und Weiterbildung zu absolvieren.

Ausgewählte Publikationen

Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlotz-Schrehardt U, Riss S, Bachmann BO (2011) A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. Cornea, 30: 580-7

Meyer-Blajewska EA, Call MK, Yamanaka O, Liu H, Schlotz-Schrehardt U, Kruse FE, Kao WW (2011) From hair to cornea: toward the therapeutic use of hair follicle-derived stem cells in the treatment of limbal stem cell deficiency. Stem Cells, 29: 57-66

Michelson G, Engelhorn T, Dörfler A (2011) Retinal microangiopathy in arterial hypertension as an early marker of a cerebral macroangiopathy. Dtsch Med Wochenschr, 136: 2355-8

Schrems WA, Laemmer R, Hoesl LM, Horn FK, Mardin CY, Kruse FE, Tornow RP (2011) Influence of atypical retardation pattern on the peripapillary retinal nerve fibre distribution assessed by scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. Br J Ophthalmol, 95: 1437-41

Horn FK, Kaltwasser C, Jünemann AG, Kremers J, Tornow RP (2012) Objective perimetry using a four-channel multifocal VEP system: correlation with conventional perimetry and thickness of the retinal nerve fibre layer. Br J Ophthalmol, 96: 554-9

Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE (2012) Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. Am J Ophthalmol, 153: 1082-90.e2

Internationale Zusammenarbeit

Prof. D.S. Fix Ventura, University of Sao Paulo, Sao Paulo: Brazil

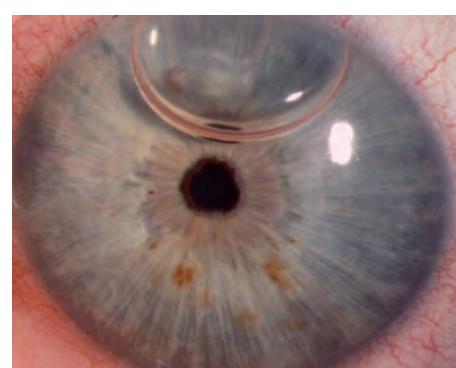
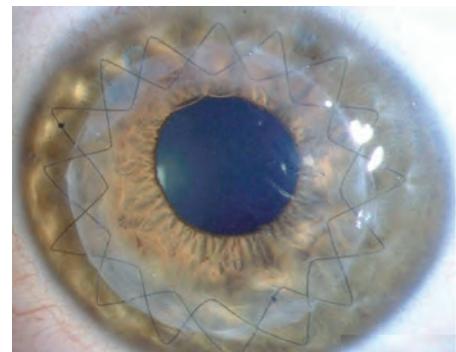
Dr. N. Parry, Royal Eye Hospital, University of Manchester, Manchester: UK

Department of Ophthalmology, Medical University, Lublin: Poland

Department of Ophthalmology, University of Cincinnati, Cincinnati: USA

Dr. S. Kinoshita, Kyoto Prefectural School of Medicine, Kyoto: Japan

Kunming University of Science and Technology, Kunming: China



Oben: Alte Technik einer kompletten Hornhauttransplantation mit Naht des Transplantates.

Unten: Neue nahtfreie Technik einer Hornhauttransplantation, bei der durch passagere Luftfüllung der Augenvorderkammer eine Schicht der Spenderhornhaut an der Hornhautrückfläche des Empfängers befestigt wurde.

Chirurgische Klinik

Lehrstuhl für Chirurgie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533201
Fax: +49 9131 8536595
www.chirurgie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner Hohenberger

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner Hohenberger
Tel.: +49 9131 8533201
Fax: +49 9131 8536595
chir-direktion@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Prognoseevaluierung gastrointestinaler Tumore
- Randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren
- Funktionelle Darmerkrankung
- Sensitives Polyprobe-Verfahren zur verbesserten Prädiktion von Therapieresponse und Bestimmung der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom
- Molekulare Mechanismen entzündungsassozierter Angiogenese
- Molekulare Mechanismen infektionsassozierter Angiogenese

Struktur der Einrichtung

Die Forschungsaktivitäten der Chirurgischen Klinik (Allgemein- und Viszeralchirurgie) 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 vom 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 bestehenden Abteilung für molekulare und experimentelle Chirurgie (AMEC; Leitung: Prof. Dr. Dr. M. Stürzl). Zentrales Gebiet der AMEC ist die Molekulare Onkologie mit Schwerpunkten auf molekularen Regulationsmechanismen entzündungsassozierter Angiogenese bei Tumor- und Infektionserkrankungen sowie neuen Prognosemarkern. Im

Berichtszeitraum arbeiteten für die Abteilung zwölf wissenschaftliche Beschäftigte (vier Postdoktorandinnen und -doktoranden und acht naturwissenschaftliche Promovierende). Diese wurden zu über 80% aus Drittmitteln von DFG, BMBF, EU, Deutsche Krebshilfe, IZKF und einem ELAN-Habilitationssтипendium im Rahmen der Frauenförderung finanziert. Die Abteilung leitet den Forschungsverbund kolorektales Karzinom im Rahmen des BMBF-Schwerpunktes „Molekulare Diagnostik“ und ist mit Teilprojekten im DFG-Schwerpunkt 1130 „Infektionen des Endothels“, im GK 1071 „Viren des Immunsystems“, an der DFG-Forschergruppe 257 „Molekulare Pathogenese und optimierte Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ und am SFB 796 „Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen“ beteiligt. Die wirtschaftliche Anbindung der Forschungsergebnisse gelang über die Lizenzierung eines ELISA-Verfahrens an zwei Firmen in den USA (Genway Biotech, Quest Diagnostics).

Forschung

Prognoseevaluierung gastrointestinale Tumore

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Hohenberger, Prof. Dr. S. Merkel

Die Chirurgische Klinik führt seit 1978 ein klinisches Krebsregister mit prospektiver, strukturierter, organspezifischer Tumordokumentation. Hier sind mittlerweile mehr als 27.000 Patienten registriert. Einen Schwerpunkt bildet das kolorektale Karzinom mit über 11.500 dokumentierten Tumorpatienten. Die Patienten werden lebenslang nachverfolgt, die Rate an so genannten ‚lost cases‘ beträgt 1%. Neben der onkologischen Versorgungsforschung und dem Qualitätsmanagement stehen bei der wissenschaftlichen Auswertung dieser Daten die Verbesserung der Tumorklassifikation, die Identifikation von Prognosefaktoren, die Definition von Qualitätsindikatoren und die Erfassung der Lebensqualität im Vordergrund. Die Dokumentation der spezifischen Diagnostik und der bei vielen Patienten durchgeführten multimodalen Therapie resultiert aus einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Klinikern und Wissenschaftlern zahlreicher anderer Kliniken und Institute des UK Erlangen.

Randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Hohenberger, Dr. H. Golcher, Dr. K. Öckl, Prof. Dr. J. Göhl
Die chirurgische Klinik bzw. das interdisziplinäre Darmkrebszentrum/Modul Pankreaskarzi-

nom haben an verschiedenen multizentrischen Studien zu gastrointestinalen Tumoren teilgenommen, u. a. Vergleich von Kolon-Pouch versus Seit-zu-End-Anastomose bezüglich Funktion und Lebensqualität beim Rektumkarzinom, PANTER-Studie (perioperative Chemotherapie bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms), COMBATAC-Studie (HIPEC bei Peritonealkarzinose eines Kolonkarzinoms), HERFLOT/NEOFLOT (perioperative Chemotherapie beim Magenkarzinom). Die im interdisziplinären Tumorboard "Gastrointestinale Tumore" gescreenten Patienten werden den einzelnen Studien zugeordnet und durch das Studienteam weiterbetreut (z. B. rechtzeitiges Versenden der Lebensqualitätsfragebögen). Die Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapy beim resektablen Pankreaskopfkarzinom wurde ausgewertet. In Zusammenarbeit mit der Hautklinik wird die Studie zur Lymphknotendissektion bei Mikrometastasen in der Wächterlymphknotenbiopsie beim malignen Melanom durchgeführt.

Funktionelle Darmerkrankung

Projektleiter: Prof. Dr. K. Matzel

Im Jahre 1994 wurde weltweit der erste Schrittmacher zur Stimulation der Sakralnerven im Rahmen der Therapie der Stuhlinkontinenz in unserer Klinik implantiert. Diese Methode wurde seitdem konsequent weiterentwickelt. Die Patienten nehmen an einem umfangreichen Nachbeobachtungsprogramm teil, das erstmals erlaubt, Langzeittherapieerfolge zu dokumentieren. Regelmäßige nationale und internationale Workshops, in denen innovative Therapieverfahren vermittelt werden, dienen als Ausgangspunkt internationaler Kooperationen. Verschiedene internationale Studien zur Entwicklung und Evaluierung neuer Behandlungsmethoden der funktionellen Darmerkrankungen (Obstipation und Inkontinenz), wie z. B. die multizentrische NASHA/Dx-Studie, werden mitentwickelt und durchgeführt.

Sensitives Polyprobe-Verfahren zur verbesserten Prädiktion von Therapieresponse und Bestimmung der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Projektleiter: Prof. Dr. M. Stürzl, Prof. Dr. R. Croner

Die "Polyprobe-Studie" ist ein multizentrischer, interdisziplinärer Ansatz der Universitätsklinika Erlangen und Frankfurt mit dem Industriepartner Siemens Healthcare Diagnostics GmbH. Ziel der Studie ist es, neue Kombinationsthera-

pien für das kolorektale Karzinom auf der Basis rationaler Biomarkervorhersage zu initiieren. Es erfolgt eine Rekrutierung von insgesamt 650 Patienten (Stand aktuell 450 Patienten). Spezifisch verfolgt das Polyprobe-Projekt die Validierung unterschiedlicher Gruppen von Biomarkern (n=60) auf mRNA-Ebene, um Tumorstadien, Überleben und Ansprechen auf Radio- und/oder Chemotherapie einzelner Patienten vorherzusagen (prädiktive und prognostische Diagnose, prospektive diagnostische Studie). In diesem Rahmen wurde die Anwendung einer neuen technologischen Plattform für die Untersuchung von RNA-Merkern in Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Geweben geschaffen. Es wird die kommerzielle Verwertung und Verbreitung der validierten Technologie als ein neues prädiktives und prognostisches diagnostisches Werkzeug zusammen mit der Firma Siemens angestrebt.

Molekulare Mechanismen Entzündungs-assozierter Angiogenese

Projektleiter: Prof. Dr. M. Stürzl

In vorhergehenden Untersuchungen gelang es der Arbeitsgruppe, das große GTPase Guanylat-Bindungsprotein 1 (GBP-1) als wesentlichen Regulator entzündungsassozierter Angiogenesehemmung zu identifizieren. Untersuchungen im Berichtszeitraum konnten zeigen, dass GBP-1 eine wichtige Rolle im kolorektalen Karzinom (KRK) spielt, indem es die epitheliale Zellproliferation über β -catenin/TCF-Signalwirkung hemmt, was von hoher Relevanz für die Pathogenese des KRK sein könnte. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass GBP-1 als Tumorsuppressor in KRK-Zelllinien wirkt, was eine Bedeutung für die Immunvasion im KRK hat. Gleichzeitig konnte GBP-1 eine wichtige Rolle in chronisch entzündlichen Erkrankungen zugeordnet werden. Es konnte gezeigt werden, dass GBP-1 im Serum und Gewebe von Patienten mit Erkrankungen, wie z. B. Lupus erythematoses, systemischer Sklerose oder rheumatoide Arthritis, erhöht ist und dass die Erhöhung von GBP-1 mit vaskulären Defekten einhergeht.

Molekulare Mechanismen Infektions-assozierter Angiogenese

Projektleiter: Prof. Dr. M. Stürzl

Bei den Untersuchungen infektionsassozierter Angiogenese stehen Analysen zur Entstehung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms (KS), eines endothelialen Tumors, der durch das Kaposi's Sarkom-assoziierte Herpesvirus (KSHV) ausgelöst wird, im Vordergrund. Im Berichts-

zeitraum wurde systematisch analysiert, welche der 86 Gene von KSHV regulatorischen post-transkriptionalen Modifikationen, wie z. B. der O-GlycNAcylierung, unterworfen sind. Es zeigte sich, dass vorrangig regulatorische Proteine der Virusreplikation von dieser Modifikation betroffen sind. Zudem führte eine experimentell induzierte O-GlycNAcylierung zur Hemmung der Virusproduktion in infizierten Zellen. Dies legt nahe, dass die O-GlycNAcylierung metabolische Effekte bei der Virusreplikation vermitteln könnte. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie konnte EphrinA2 als zellulärer Rezeptor für KSHV identifiziert werden. Darüber hinaus konnte im Rahmen routinemässiger, qualitätssichernder Analysen im Labor gezeigt werden, dass eine weltweit verbreitete Modellzelllinie für das KS (SLK) nicht aus einem KS stammte, sondern es sich um eine Kontamination durch eine Nierenkarzinomzelllinie handelt. Dies verdeutlicht die Bedeutung routinemässiger Qualitätssicherung in Rahmen translational ausgerichteter Forschungsarbeiten.

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 u. a. intensive Examenvorbereitungskurse angeboten. Um einen möglichst realen Eindruck vom klinischen Alltag zu bekommen, wird Studierenden ganzjährig die Möglichkeit gegeben, als Kleingruppe unter Aufsicht den Operationssaal und die Intensivstation zu visitieren. Die Abteilung Molekulare und Experimentelle Chirurgie hat im Berichtszeitraum insgesamt 18 verschiedene Lehrveranstaltungen angeboten. Es wurden im Studiengang Molekulare Medizin z. B. ein zweiwöchiges zellbiologisches Grundpraktikum oder ein wissenschaftliches Projektentwicklungsseminar durchgeführt. Zusätzliche wechselseitige Austauschpraktika von Naturwissenschaftlern und Medizinern sollen den translationalen Forschungsansatz fördern.

Ausgewählte Publikationen

Mulsow J, Merkel S, Hohenberger W (2011) Right colonic transposition technique for pelvic anastomosis. Dis Colon Rectum, 54: e245

Langheinrich MC, Schellerer V, Perrakis A, Lohmüller C, Schildberg C, Naschberger E, Stürzl M, Hohenberger W, Croner RS (2012) Molecular mechanisms of lymphatic metastasis in solid tumors of the gastrointestinal tract. Int J Clin Exp Pathol, 5: 614-23

West NP, Kobayashi H, Takahashi K, Perrakis A, Weber K, Hohenberger W, Sugihara K, Quirke P (2012) Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. J Clin Oncol, 30: 1763-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. S. Laurberg, Department of Surgery, University of Aarhus, Aarhus: Denmark

Prof. Dr. M. Gariglio, University of Piemonte Orientale, Novara: Italy

Prof. Dr. S. Indraccolo, University of Padova, Padova: Italy

Prof. T. Holm, Colorectal Surgical Unit, Karolinska Institutet, Solna, Stockholm: Sweden

Prof. Dr. M. Heikenwälder, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinik Zürich, Zürich: Switzerland

Prof. P. Quirke, Institute of molecular medicine and pathology, Leeds: UK

Prof. Dr. D. Ganem, Novartis Institutes for Biochemical Research, St Emeryville, California: USA

Prof. Dr. A. Nusrath, Emory University School of Medicine, Atlanta: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

23.-24.05.2011: 6th Advanced Course in Colorectal Cancer Surgery, Erlangen

16.-17.06.2011: Interstim Neuromodulation Academy Colorectal Surgeons & Urologists, Fundamental Training, Erlangen

18.10.2011: Das kolorektale Karzinom - Interdisziplinäre Behandlung in onkologischen Darmzentren, Erlangen

03.12.2011: Arzt-Patienten-Seminar zu Lebertransplantation, Erlangen

21.-22.05.2012: 7th Advanced Course in Colorectal Cancer Surgery, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Bio-Rad Laboratories GmbH, VERSARRAY CHIPWRITER PRO

Leica, TCS-SPE

Fuji, FLA 5000



Nord/Ost-Ansicht des neuen Chirurgischen Zentrums. Bezug im Juli 2013.

Chirurgische Klinik

Kinderchirurgische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 32923
Fax: +49 9131 34432
www.kinderchirurgie.uk-erlangen.de
www.kinderoperatives-zentrum.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Roman T. Carbon

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Roman T. Carbon
Tel.: +49 9131 8533296
Fax: +49 9131 8534432
roman.carbon@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Brustwandkorrektur und Wundheilungsstörungen. Entwicklung eines Algorithmus
- Embryonale Relikte und Appendizitis acuta. Prospektive Studie
- Implementieren der Sacralnerv-Stimulation (SNS) in der Kinderchirurgie

Struktur der Einrichtung

Die Kinderchirurgische Abteilung ist eine selbstständige Abteilung in der Chirurgischen Klinik des UK Erlangen. Standorte sind die Station CK 4 in der Kinder- und Jugendklinik (Prof. Dr. Dr. h.c. W. Rascher) und die Station U2 der Chirurgischen Klinik in Kooperation mit der Abteilung für Kinderurologie (Prof. Dr. B. Wullrich).

Eine Einbindung in das Expertennetzwerk des Perinatalzentrums Franken, das in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Prof. Dr. M.W. Beckmann) beheimatet ist, und in das Kinderoperative Zentrum des UK Erlangen (KIOZ) sind vorhanden. Kooperationen bestehen mit den akademischen Lehrkrankenhäusern der FAU in Bamberg (Prof. Dr. K.-H. Deeg), Bayreuth (Prof. Dr. T. Rupprecht), Schweinfurt (Dr. J. Herrmann) und Fürth/B. (Prof. Dr. J. Klinge).

Das medizinische Leistungsspektrum umfasst die chirurgische Behandlung angeborener Fehlbildungen, insbesondere thorakal, abdominal, skelettal und integumental, im Neugeborenen- und Kindesalter. Akute und chronische Krankheitsbilder werden in allen Altersgruppen in Kooperation mit der Pädiatrie versorgt. Wichtig ist hierbei eine konsistente Nachsorge. Besondere Expertise besteht traditionell im Bereich der Brustwanddeformitäten (Trichter- und Kielbrust), wobei hier innovative, minimal invasive Verfahren zur Anwendung kommen.

Spezielle Techniken zur Rezidivkorrektur nach Brustwandeingriffen sind Alleinstellungsmerkmal. Führend sind die Leistungen in der minimal-invasiven Kinderchirurgie (Thorakoskopie, Laparoskopie) und in Rendez-vous-Verfahren.

Forschung

Brustwandkorrektur und Wundheilungsstörungen. Entwicklung eines Algorithmus

Projektleiter: Dr. S. Schulz-Drost

Wundheilungsstörungen nach offenen Brustwandkorrekturen (Pectus excavatum, pectus carinatum) treten in bis zu 10% der Fälle auf und stellen eine schwerwiegende Komplikation dar. Keimbesiedelung gefährdet die Knorpel- und Knochenheilung. Eingebrachte Rekonstruktionsmittel, wie Metallträger und winkelstabile Titanplatten, sind bei einem inflammatorischen Geschehen zu entfernen, so dass es zu funktionellen und kosmetischen Einbußen kommt.

Prospektiv werden Patienten mit Wundheilungsstörungen mittels V.A.C.-Instillationstherapie versorgt. Dies umfasst in einem ersten Schritt programmierte Revisionen und Einsatz von Instillationszyklen (Polihexanid), wobei in der Primärversorgung standardisiert vorgegangen wird:

1. Debridement und Nekrosektomie;
2. Lavage mit lokalen Antiseptika;
3. Installation eines Instillationssystems.

Der zweite Schritt ist die programmierte Revision mit

1. Instillations V.A.C. bis zum Erreichen einer zweimalig negativen mikrobiologischen Probe, wobei Revisionen alle drei bis fünf Tage durchgeführt werden;
2. Debridement, Probenentnahme;
3. ggf. konventionelle V.A.C. bei Keimfreiheit, bis ausreichende Wundkonditionierung vorliegt;
4. Wundverkleinerung.

In einem dritten Schritt erfolgt der endgültige Wundverschluss:

1. endgültige Wundstabilisierung, die ggf. zweizeitig durchgeführt wird;
2. Wundverschluss durch Sekundärnaht.

Bisher handelte es sich um Frühinfekte (14-30 Tage postoperativ) nach offener Brustwandkorrektur. Durch die Instillation konnte bislang in allen Fällen Keimfreiheit und Implantatherhalt erzielt werden. Die Sekundärnaht konnte nach durchschnittlich 12,6 Tagen erfolgen. Ohne Instill-Strategie bestand bei den Patienten ein prolongierter Heilungsverlauf, die Sekundär-

naht konnte im Durchschnitt nach 52,6 Tagen erfolgen, wobei die Evaluation der funktionalen und kosmetischen Faktoren zu 82,6% unbefriedigende Ergebnisse (Schmerzen, Instabilität, Implantatlockerung, sekundäre Korrekturen) ergab.

Präliminär zeigt sich der Wert des programmierten Vorgehens mit Erzielung von Keimfreiheit durch lokal antiseptisch wirksame, instillierbare Agentien in Kombination mit einer V.A.C.-Therapie.

Embryonale Relikte und Appendizitis acuta. Prospektive Studie

Projektleiter: Prof. Dr. R.T. Carbon

Im Rahmen der Entwicklung des Menschen besteht am gastrointestinalen Rohr die doppelte Ausstattung mit Mesenterien: Embryonal findet sich neben dem persistierenden dorsalen Mesenterium auch ein ventrales, das allerdings bereits intrauterin regredient ist. Aus der Pathologie sind peritoneale Bänder bekannt, wie die LADD'schen Bänder, die ausgehend vom Colon transversum in den rechten Unterbauch und zur Leber verspannt sein und damit gastrointestinale Kompression mit allen Konsequenzen für die Passage ausüben können. Weitere Bänder wurden durch Waldschmidt 1990 angegeben, die am ileozökalen Übergang beheimatet sind und je nach Ausdehnung und Anordnung ebenfalls für Passagesstörungen sorgen können. Zwischen 1996 und 2012 wurden 1.552 Laparoskopien bei kinderchirurgischen Patienten (1,5 Jahre - 21 Jahre) mit der Diagnose "akuter Unterbauch/Appendizitis acuta" durchgeführt (982 Mädchen, 570 Jungen). Es wurde stets appendektomiert und eine abdominelle Explorations durchgeführt. Es fanden sich 54 Meckel'sche und zwölf Dünndarmdivertikel, 485 Morgagni'sche Hydatiden, 232 Ovarialzysten, 18 Appendixkarzinoide und 14 vitellinische Gefäße. Persistierende, ventrale Mesenterien fanden sich in unterschiedlicher Ausprägung bei 1.223 Patienten: Coloparietale Ligamente lagen bei 1.118 Patienten am rechten Colon ascendens vor, bei 84 Patienten am Colon descendens bzw. sigmoideum, bei 21 Patienten auf beiden Seiten. Kinking, Verziehung, Kompression und Koprostase lagen bei 1.178 Patienten vor. Es wurde histologisch stets eine phlegmonöse oder höher inflammatorische Appendizitis diagnostiziert. Appendixtaschen fanden sich bei 144 Patienten. Hier fand sich stets eine wenigstens ulzerophlegmonöse Appendizitis mit Perforationen bei 88 Patienten. Die vorläufige Auswertung ergibt eine hohe Signifikanz ($p < 0.001$) für den Zusammenhang Ap-

pendixtasche/Perforation, da Knickphänomene zur konsekutiven Koprostase und Induktion der Inflammation führen. Seitens des Vergleichs zu Laparoskopien bei nicht-akutem Unterbauch bestehen hoch signifikante Unterschiede zum Vorhandensein von embryonalen Relikten des ventralen Mesenteriums. Embryonale Relikte, die auf das ventrale Mesenterium zurückgehen, induzieren histologisch höhergradige Inflammation am Wurmfortsatz durch Kotstau.

Implementieren der Sacralnerv-Stimulation (SNS) in der Kinderchirurgie

Projektleiter: Dr. M. Besendörfer

Die Sacralnerv-Stimulation (SNS) ist eine niedrfrequente (15-25 Hz), elektrische Langzeitstimulation von Ganglien des Plexus sacralis - zumeist S3. Ihre Wirkung wurde zunächst in der Urologie erforscht und ist heute bei bestimmten Formen neurogener Harninkontinenz eine Therapieoption. Dabei wurde bei gleichzeitig stuhlinkontinenter Patienten eine Verbesserung der bestehenden Stuhlinkontinenz, sowie bei chronisch obstipierten Patienten eine Verbesserung der Symptomatik beobachtet. Als Nebeneffekte wurden ein Druckanstieg der Analosphinkteren und eine Verbesserung der Motilität des Kolons registriert. Es lag also nahe, die SNS auch als Therapie für Stuhlinkontinenz, chronische Obstipation und Colon irritable einzusetzen.

Defäkationsstörungen werden bei Kindern und Jugendlichen häufig wenig ernst genommen und oft psychiatrisch therapiert. Dies führt nicht selten zu sozialer Isolation und Entwicklungsstörungen. Gerade bei Kindern, die ein sehr hohes Entwicklungspotenzial besitzen, ist davon auszugehen, dass nach einer mehr tägigen positiven Teststimulationsphase ein Lerneffekt eintritt, der zu einer langfristigen Verbesserung der Lebensqualität führt und somit eine Schrittmacher-Implantation entfällt.

Die Wirkung dieser Methode ist zum Teil durch

direkte Stimulation efferenter Nervenfasern zu erklären. Es finden sich außer der direkt messbaren, verbesserten Kontraktion der quer gestreiften Muskulatur des Schließmuskelapparates auch eine Verbesserung der Sensorik und der Füllungswahrnehmung des Rektums. Weiter beobachtete man eine Erhöhung des Muskeltonus des M. sphincter ani internus. Als Ursache wird die durch Neuromodulation bedingte Funktionsänderung afferenter sensorischer Nervenfasern, spinaler Reflexe und der sympathischen und parasympathischen Aktivität vermutet. Der größte Vorteil der SNS wird darin gesehen, dass durch minimal invasive Testung (Teststimulation) der definitive Erfolg der Therapie abgeschätzt werden kann.

Ziel der Studie: Kindgerechtes Applikationsinstrumentarium wird entwickelt, verbunden mit topographischen Studien zur kindlich-jugendlichen sakralen Anatomie mit Darstellung der altersunterschiedlichen Bedingungen.

Lehre

Die Kinderchirurgie als eigenständiges, chirurgisches Fach wird wie folgt präsentiert:

1. curricular nach IMPP (Richtlinien des Medizinstudiums in Deutschland: allgemeine und spezielle Kinderchirurgie in Theorie und Praxis) in Einzelveranstaltungen, teils integriert in die Hauptvorlesung Chirurgie und Pädiatrie. Kooperative Veranstaltungen erfolgen mit den Berufsfachschulen der FAU Kinderkrankenpflege, pädiatrische Intensivtherapie und Schule für Operationstechnische Assistenten, Physiotherapie und Massage.
2. interdisziplinär (Ringvorlesung "Notfallmedizin", Seminare, Boards)
3. speziell (Promovierenden-/Diplomandenseminare, praktische Ausbildung in Phantom-Kursen zur minimal invasiven Kinderchirurgie in "skills lab" und "hands-on"-Veranstaltungen). Zunehmend werden externe Praktikanten

(Schülerinnen und Schüler, ERASMUS-Studierende, Studierende von Kooperations-Universitäten) in das Curriculum integriert.

Ausgewählte Publikationen

Agaimy A, Stachel KD, Jüngert J, Radkow T, Carbon R, Metzler M, Holter W (2011) Malignant Epithelioid Peripheral Nerve Sheath Tumor With Prominent Reticular/Microcystic Pattern in a Child: A Low-grade Neoplasm With 18-years Follow-up. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*: DOI 10.1097/PAI.0b013e318224751f

Steinmann C, Krille S, Mueller A, Weber P, Reingruber B, Martin A (2011) Pectus excavatum and pectus carinatum patients suffer from lower quality of life and impaired body image: a control group comparison of psychological characteristics prior to surgical correction. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40: 1138-45

Brech IB, Agaimy A, Besendörfer M, Carbon R, Thiel FC, Rompel O, Osinski D, Langer T, Metzler M, Holter W (2012) Malignant peritoneal mesothelioma in a 16-year-old girl: presentation of a rare disease. *Klin Pediatr*, 224: 170-3

Naumann-Bartsch N, Carbon R, Klein P, Agaimy A, Holter W, Jüngert J (2012) An unusual thyroid mass in a 5-year-old girl. *J Pediatr*, 161: 565

Rüffer A, Webinger J, Glöckler M, Purbojo A, Dittrich S, Cesnjevar RA, Carbon R (2012) Pericardial cyst or teratoma? Change of strategy during mediastinal tumor surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 60: 488-90

Weikert E, Kraske S, Schott GE, Wullich B, Hirsch K (2012) Umbilical rotation: A new technique for the cutaneous fixation of continent catheterizable vesicostomies. *J Pediatr Urol*, 8: 87-91

Kongresse und überregionale Fortbildungen

25.07.2012.-27.07.2015: Zystisches Lymphangioma - akutes Abdomen beim Säugling, Regensburg

25.-27.07.2012: Ausgusspräparat des Magens. Rapunzel-Syndrom, Regensburg

12.-16.09.2012: Bezoar des Magens - Ein Fallbericht, Hamburg

12.-16.09.2012: Mesenteriales Lymphangioma beim Säugling, Hamburg

28.-30.11.2012: Stabilizing of the anterior chest wall in recurrent pectus excavatum with sternocostal pseudarthrosis by elastic stable chest repair (ESCR): an innovative fixation device, Dubai, U.A.E.



Fächerförmiges, bindegewebiges Segel, das durch die Verziehung des Darmes am Wurmfortsatz Koprostase und Inflammation erzeugt.



Prototypen von 1.9 mm-Instrumenten für die kindgerechte Laparoskopie und Thorakoskopie.



„Stairway-Phänomen“ (sternocostale Instabilität und Pseudarthrose) nach offener Trichterbrustkorrektur. Versorgung mit winkelstabilen Titanimplantaten.

Chirurgische Klinik

Thoraxchirurgische Abteilung

Adresse

Krankenhausstr. 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8532047
Fax: +49 9131 8532048
www.thoraxchirurgie.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Horia Sirbu

Ansprechpartner

Dr. med. Waldemar Schreiner
Tel.: +49 9131 8532047
Fax: +49 9131 8532048
waldemar.schreiner@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Chirurgische Behandlung der Hyperhidrose: eine prospektive Studie
- Chirurgische Therapie pulmonaler Metastasen des kolorektalen Karzinoms
- Die intrathorakale Vakuumtherapie bei chronischem Pleuraempyem
- Einsatz von Krebsspürhunden in der Frühdiagnostik von Bronchialkarzinomen
- Immunologische und molekulare Charakterisierung der malignen Lungentumoren
- Intrathorakale hypertherme Chemotherapie mit Cisplatin nach radikaler Pleurektomie bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom
- Neoadjuvante Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA, simultane Radiochemotherapy, gefolgt von Operation
- Trimodale Therapie des malignen Pleuramesothelioms
- Wertigkeit der systematisch extensiven Lymphknotendissektion beim nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom im Rahmen der operativen Behandlung

Struktur der Einrichtung

Die Thoraxchirurgische Abteilung bietet als eigenständige Einrichtung seit 2008 die umfassende Diagnostik und Behandlung von Erkrankungen der Lunge, des Brustkorbes und des Mittelfellraums an. Sie gehört deutschlandweit zu den ersten universitären Einrichtungen für Thoraxchirurgie. Der Abteilungsleiter wurde zum Extraordinarius für Thoraxchirurgie berufen. Neben dem Abteilungsleiter, Prof. Dr. H. Sirbu, arbeiten in der Thoraxchirurgischen Abteilung zwei Oberärzte, vier Assistenzärzte sowie mehrere Promovierende.

Der besondere Schwerpunkt liegt im Bereich der minimal-invasiven, video-assistierten,

anatomischen Lungenresektionen, wie z. B. VATS-Lobektomie. Die fortgeschrittenen Tumorerkrankungen werden auf der Basis gemeinsamer multimodaler Studienkonzepte mit der Klinik für Strahlentherapie interdisziplinär behandelt.

Die Thoraxchirurgische Abteilung bildet gemeinsam mit den Medizinischen Kliniken 1 und 5, der Strahlenklinik, dem Radiologischen Institut, dem Institut für Pathologie, der Abteilung für Palliativmedizin in der Anästhesiologischen Klinik und der Nuklearmedizinischen Klinik das universitäre Lungenzentrum Erlangen. Die nahtlose Zusammenarbeit mit allen onkologischen Fachdisziplinen am UK Erlangen und die enge Anbindung an das Comprehensive Cancer Center (CCC; siehe eigener Bericht) der deutschen Krebshilfe sichert die bestmögliche Therapie für die Patienten. Die Thoraxchirurgische Abteilung beteiligt sich an der Tätigkeit der Arbeitsgemeinschaft für universitäre Thoraxchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie.

Forschung

Chirurgische Behandlung der Hyperhidrose: eine prospektive Studie

Projektleiterin: A. Zdrojek

Die thorakoskopische Behandlung der Hyperhidrose mittels "Sympathicus-Clipping" ist ein etabliertes Verfahren. Langfristige, postoperative Ergebnisse sind sehr heterogen. In einer prospektiven Studie mit einem in Zusammenarbeit mit der Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilung in der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik entworfenen Fragebogen werden der postoperative Erfolg und die Patientenzufriedenheit untersucht.

Chirurgische Therapie pulmonaler Metastasen des kolorektalen Karzinoms

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, Dr. O. Oster

Die chirurgische Resektion solitärer Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms ist weitgehend akzeptiert. Die chirurgische Behandlung multipler und bilateralen Lungenmetastasen ist noch kontrovers diskutiert. Diese Studie analysiert retrospektiv prognostische Faktoren, klinische Daten und Langzeitergebnisse nach der chirurgischen Behandlung.

Die intrathorakale Vakuumtherapie bei chronischem Pleuraempyem

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, Dr. O. Oster

Die Vakuumtherapie hat sich zu einem Standardverfahren in der Behandlung von infizierten Problemwunden entwickelt. Ziele des mit

einem Stipendium der Bayerischen Chirurgen-gesellschaft dotierten Vorhabens sind die klinische Analyse und das Erzielen von Langzeitergebnissen einer neuen Behandlungstechnik bei tiefen infizierten Wunden, wie z. B. beim chronischen Pleuraempyem.

Einsatz von Krebsspürhunden in der Frühdiagnostik von Bronchialkarzinen

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. M. Würfel*, P. Stapel

Spürhunde der Johanniter Unfallhilfe werden an standardisiert gesammelten Atemgasproben von Patienten mit Bronchialkarzinom in mehreren Phasen trainiert, um zu überprüfen, inwiefern in der Folge eine frühzeitige Detektion von Bronchialkarzinomen möglich ist. Ziel ist die Schaffung von Grundlagen für ein technisches Gasanalysesystem („elektronische Nase“) sowie eine eindeutige chemische Identifizierung der Markergase und deren charakteristischer relativer Anteil in verschiedenen Stadien der Krebs-erkrankung.

*Krankenhaus Martha-Maria, Nürnberg

Immunologische und molekulare Charakterisierung der malignen Lungentumoren

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, Prof. Dr. S. Finotto, Dr. D. Trufa

Das Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Erforschung immunologischer und molekularer Grundlagen. Dabei stehen die sich in der Lunge manifestierenden malignen Erkrankungen, insbesondere das nicht-kleinellige Lungenkarzinom (NSCLC), im Vordergrund. Diese Parameter werden anschließend mit den klinischen Befunden korreliert.

Vor der Operation werden die klinischen Daten (Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Ernährungsstatus, Raucher- und Berufsanamnese, Familienanamnese etc.) erhoben. Nach der OP werden einige Proben vom Lungenresektat und von entfernten Lymphknoten im Labor analysiert.

Aus den EinzelzellSuspensionen werden verschiedene Zell-Subpopulationen, wie z. B. CD4+ oder CD8+ T-Zellen, isoliert und in Kultur genommen. Die kultivierten Zellen werden dann auf unterschiedliche Art und Weise (z. B. FACS-Analyse, ELISA, PCR etc.) analysiert. Es wird außerdem RNA und DNA isoliert, die dann für epigenetische Studien, Microarray-Analysen sowie RNA-Expressionsanalysen verwendet werden kann. Schließlich werden auch die Proteine isoliert und analysiert.

Intrathorakale hypertherme Chemo-therapie mit Cisplatin nach radikaler Pleurektomie bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, M. Hanika

Das Ziel der Studie ist die Verbesserung des Überlebens und der Rezidivfreiheit durch die verschiedenen Behandlungsmodalitäten. Durch die radikale Pleurektomie und Dekortikation wird eine operative Tumorreduktion erreicht. Dieser zytoreduktive Effekt erhöht die Effektivität der intrathorakalen Chemotherapie. Die Kombination der intrathorakalen Perfusion mit Cisplatin und Hyperthermie hat vorteilhafte Pharmakokinetik mit geringer systemischer Toxizität und ergänzenden zytotoxischen lokalen Effekten. Dieses Therapiekonzept ist Patienten im fortgeschrittenen Alter mit begleitender Co-Morbidität, aber mit resektablem Tumormassen ohne Vorliegen von Lymphknotenmetastasen vorbehalten.

Neoadjuvante Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA, simultane Radiochemo-therapie, gefolgt von Operation

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, Prof. Dr. R. Fietkau

In der Studie wird das Konzept der simultanen neoadjuvanten Radiochemotherapie (45 Gy und 2 Zyklen Cisplatin, Etoposid), gefolgt von Operation mit der definitiven Radiochemotherapy, bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom im Stadium IIIA verglichen.

Trimodale Therapie des malignen Pleuramesothelioms

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, M. Hanika

Nach der neoadjuvanten Chemotherapie folgt die ausgedehnte operative Tumorresektion, kombiniert mit Pleuropneumektomie, Perikardresektion und Entfernung des Diaphragmas. Die postoperative Therapie schließt die Bestrahlung des Hemithorax ein. Dieses kurative Therapiekonzept ist für Patienten mit gutem Allgemeinzustand, unter 60 Jahren, ohne begleitende Co-Morbidität, aber mit resektablem Tumormassen und ohne Lymphknotenbeteiligung.

Wertigkeit der systematisch extensiven Lymphknotendissektion beim nicht-kleinzeligen Lungenkarzinom im Rahmen der operativen Behandlung

Projektleiter: Dr. W. Schreiner

Zweck der Studie ist es, die Bedeutung der ausgedehnten Lymphknotendissektion unter Berücksichtigung der lymphatischen Metas-

tasierungswägen zu untersuchen sowie eine Verbesserung des Lymphknotenstaging zu erreichen. In diese Studie wurden bereits über 500 Patienten über einen Zeitraum von 20 Jahren einbezogen. Anhand der erhobenen Daten können nun Langzeitergebnisse generiert werden.

Lehre

Mit der Gründung eines Extraordinariats für Thoraxchirurgie am Lehrstuhl für Chirurgie wurde die fachspezifische Orientierung der Lehre sowohl im Rahmen der chirurgischen Hauptvorlesung, der interdisziplinären Vorlesung "Notfallmedizin" als auch im Rahmen des Blockpraktikums ermöglicht. Hier werden im engen Patientenkontakt, unter Anleitung von erfahrenen Ärzten, die fachspezifischen Untersuchungstechniken und Krankheitsbilder erläutert. Für die PJ-Studierenden wurde ein begleitendes Unterrichtskonzept mit dem Schwerpunkt Erkrankungen thorakaler Organe, Differentialdiagnosen und deren Therapie eingeführt.



LASER-assistierter thoraxchirurgischer Eingriff

Ausgewählte Publikationen

Fuchs P, Schreiner W, Wolter TP, Autschbach R, Sirbu H, Pallua N (2011) A four-muscle-flap for thoracomyoplasty in patients with sacrificed thoracodorsal vessels. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 64: 335-8

Scholz GA, Sirbu H, Semrau S, Anders K, Mackensen A, Spriewald BM (2011) Persisting right-sided chylothorax in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report. J Med Case Reports, 5: 492

Spillner J, Amerini A, Hatam N, Rex S, Pott F, Goetzenich A, Menon A, Repas T, Steiner F, Autschbach R, Carpi A, Oster O (2011) Pulmono-atrial shunt and lung assist to treat right ventricular failure. Front Biosci, 16: 2342-51

Schmidt J, Iroischek A, Heinrich S, Oster O, Klein P, Birkholz T (2012) Recurrent Laryngeal Nerve Monitoring during Esophagectomy and Mediastinal Lymph Node Dissection: A Novel Approach Using a Single-lumen Endotracheal EMG Tube and the EZ-blocker. World J Surg, 36: 2946-7

Schreiner W, Oster O, Stapel P, Sirbu H (2013) V. A. C. INSTILL® therapy - new option in septic thoracic surgery. Zentralbl Chir, 138: 117-20

Ubel C, Mousset S, Trufa D, Sirbu H, Finotto S (2013) Establishing the role of tyrosine kinase 2 in cancer. Oncoimmunology, 2: e22840

Kongresse und überregionale Fortbildungen

26.03.2011: 2. Workshop „Arbeitsgemeinschaft Universitäre Thoraxchirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Erlangen

16.11.2011: Erlanger Thorax-Kolloquien: Aktuelle Aspekte in der Ätiologie und Behandlung des Pleuraempyems, Erlangen

29.02.2012: Erlanger Thorax-Kolloquien: Der Pneumothorax, Erlangen

18.07.2012: Erlanger Thorax-Kolloquien: Die Thorakoskopie, Erlangen

Chirurgische Klinik

Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung

Adresse

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

Leiter

Prof. Dr. med. Reinhold Eckstein

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Apheresetechniken zur Gewinnung und Charakterisierung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate
- Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen (DZ)
- Herstellung von Thrombozytapheresehochkonzentraten (sogenannte „dry platelets“) und Lagerung in additiven Lösungen
- Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen
- Kliniknahe Forschung zur hämatherapeutischen Versorgung
- Mesenchymale Stammzellen (MSC)
- Optimierung der Herstellung regulatorischer T-Zellen (Tregs)
- Transfusionsrecht
- Wachstumsfaktoren aus Thrombozyten zur Wundheilung und Angiogenese

Struktur der Einrichtung

Die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung ist eine selbstständige Abteilung in der Chirurgischen Klinik des UK 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 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG). Die Abteilung verfügt über eine umfassende Herstellungserlaubnis der zuständigen Aufsichtsbehörde, die Erlaubnis der zuständigen Aufsichtsbehörde für die zur Gewinnung von Gewebe erforderlichen Laboruntersuchungen, die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung, das Inverkehrbringen von Gewebe oder Gewebezubereitungen sowie zu Zulassungen von Fertigarzneimitteln und Genehmigungen für

Stammzellpräparate zur autologen oder gerichteten Anwendung durch die zuständige Bundesbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut und das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Die Abteilung versorgt das Klinikum mit immunhämatologischen, hämostaseologischen und hämatologischen Leistungen in der Diagnostik. Die wissenschaftlichen Beschäftigten sind hierbei klinisch-konsiliarisch tätig. Außerdem betreibt die Abteilung Depots für Blutkomponenten und Plasmadervative. Seit 1999 wird die Stammzellbank der Abteilung im Routinebetrieb geführt.

Die Abteilung betreibt ein Qualitätsmanagementsystem (QM-System), das insbesondere auf den gesetzlichen Vorgaben des AMG, des Transfusionsgesetzes (TFG) und der AMWHD basiert. Als solches wird das QM-System regelmäßig von der zuständigen Aufsichtsbehörde, derzeit der Zentralen Arzneimittelüberwachung Bayern, auditiert. Auch wurde das QM-System nach der Norm DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert. Mehrere Laborbereiche sind darüber hinaus akkreditiert: Akkreditierung des immuno-genetischen Labors bei der European Foundation for Immunogenetics (EFI); Akkreditierung der Laborbereiche Hämatologie, Hämostaseologie, Immunhämatologie sowie Infektions-Serologie und -NAT mit Bezug auf die Norm DIN EN ISO 15189:2007 durch die DAkkS.

Der Leiter der Abteilung hat die volle Weiterbildungsermächtigung im Fach Transfusionsmedizin. Er ist Facharztprüfer und Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer. Außerdem besitzt er die Anerkennung der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie und die volle Weiterbildungsermächtigung für Hämostaseologie. Er ist vom Klinikumsvorstand bestellter Transfusionsverantwortlicher des Klinikums und leitet als solcher die Transfusionsmedizinische Kommission.

Forschung

Apheresetechniken zur Gewinnung und Charakterisierung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate

Projektleiter: PD Dr. J. Zingsem, Prof. Dr. J. Ringwald

Die Gewinnung von Thrombozytenkonzentraten mittels Apherese an Zellseparatoren ist zu einem Standardverfahren geworden. Forschungsschwerpunkt der Abteilung ist die Gewinnung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate, die eine zusätzliche

Filtration der Präparate überflüssig machen. Die Projektgruppe bearbeitet die Verbesserung von Zellseparationsverfahren zur Thrombozytentengewinnung 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.

Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen (DZ)

Projektleiter: Prof. Dr. E. Strasser

Im Blut zirkulierende Monozyten sind die Vorläufer ortständiger DZ, die als antigen-präsentierende Zellen eine Schlüsselrolle in der Funktion des Immunsystems spielen. Die Gewinnung und Kultivierung dieser Zellen ist die Voraussetzung für innovative Therapieansätze bei malignen Erkrankungen. Die Projektgruppe bearbeitet in Zusammenarbeit mit der Hautklinik die Anpassung von Zellseparationsverfahren an die speziellen klinischen und experimentellen Probleme der Gewinnung dieser Zellen. Vergleichende Untersuchungen verschiedener Zellseparationssysteme widmen sich den Teilaspekten der Sammeleffizienz, des Zellgehaltes und der Reinheit der Konzentrate mononuklearer Zellen.

Herstellung von Thrombozytapheresehochkonzentraten (sogenannte „dry platelets“) und Lagerung in additiven Lösungen

Projektleiter: Prof. Dr. J. Ringwald

Die Herstellung von Thrombozytenkonzentraten in additiven Lösungen ist in den letzten Jahren verstärkt in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gelangt. Dies geschah vor dem Hintergrund der möglichen Pathogenaktivierung zellulärer Blutprodukte. Voraussetzung für die Herstellung von Thrombozytapheresekonzentraten in additiven Lösungen ist die Gewinnung sogenannter „dry platelets“. Hierzu werden verschiedene Zellseparatoren und verschiedene additive Lösungen (PAS II, PAS III, PAS III M) bezüglich der in vitro Qualitätsparameter der hergestellten Thrombozytapheresekonzentrate untersucht.

Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen

Projektleiter: Prof. Dr. J. Ringwald, Prof. Dr. E. Strasser

Weitere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Ab-

teilung sind Thrombophilie, Reisethrombose und Hämostasestörungen mit resultierender Blutungsneigung. Andere aktuelle Studienprojekte widmen sich der Präanalytik bei Fibrinolyse-Tests, der Gerinnungsanalytik bei systemischem Lupus erythematoses und weiteren aktuellen hämostaseologischen Themen.

Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

Projektleiter: Prof. Dr. V. Weisbach, Prof. Dr. R. Zimmermann, Prof. Dr. J. Ringwald, Prof. Dr. E. Strasser

Andere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung sind die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper, die Charakterisierung von Faktoren, welche die Qualität gelagerter Erythrozytenkonzentrate beeinflussen, und komplexe hämostaseologische Störungen in der klinischen Patientenversorgung.

Mesenchymale Stromazellen (MSC)

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

Optimierung der Herstellung

regulatorischer T-Zellen (Tregs)

Projektleiter: Prof. Dr. E. Strasser, Dr. J. Strobel
T-Zellen spielen eine bedeutende Rolle im Rahmen der erworbenen Immunantwort bei vielen Erkrankungen (Infekte, Entzündungskrankheiten, Tumoren). DZ agieren hierbei als Antigen-präsentierende Zellen zur spezifischen Aktivierung von T-Zellen. Die Sammlung zirkulierender T-Zellen stellt ebenso wie die Kultur und die Expansion von T-Zellen, und hierbei besonders der regulatorischen T-Zellen (Tregs), eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapiestrategien gegen Entzündungen und Autoimmuner-

krankungen dar. Beschäftigte der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung kooperieren mit Kollegen der Medizinischen Klinik 1, Hautklinik und Medizinischen Klinik 5 des UK Erlangen, um den Prozess der Zellsammlung und Kurzzeitlagerung optimal an die Zellkultur und Expansion von Tregs anzupassen. Im Rahmen der Herstellung dieser Zellen ist die Analyse von Faktoren, die zur Zellschädigung führen (Zellapoptose, Zellnekrose), relevant für die Optimierung der Qualität des Leukozytenproduktes.

Transfusionsrecht

Projektleiter: Prof. Dr. R. Zimmermann

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

Wachstumsfaktoren aus Thrombozyten zur Wundheilung und Angiogenese

Projektleiter: Prof. Dr. R. Zimmermann

Thrombozyten enthalten Wachstumsfaktoren, die die Wundheilung, Angiogenese und möglicherweise 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.

Lehre

Die Abteilung bietet Vorlesungen, Seminare und Praktika an:

- Beteiligung am Hauptfach 13 (Laboratoriumsmedizin) der neuen Approbationsordnung (Vorlesung und Praktikum)
- 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

Strasser EF, Weidinger T, Weiss DR, Strobel J, Zimmermann R, Eckstein R (2011) Storage induced apoptosis of peripheral blood mononuclear cells obtained from leucoreduction system chambers. Vox Sang, 101: 106-11

Hauck-Dlimi B, Hammon K, Eckstein R, Ott S, Zimmermann R, Dengler T, Ringwald J (2012) Human platelet antigen genotypes in Turkish and Caucasian blood donors in Germany. Tissue Antigens, 80: 214-8

Ringwald J, Tully S, Geier C, Hauck B, Weiss D, Callaert M, Eckstein R (2012) Effects of immediate or delayed addition of platelet additive solution on the in vitro quality of aphresia platelets. Transfusion, 52: 1237-44

Strobel J, Jörns H, Weisbach V, Ganslandt T, Zimmermann R, Eckstein R (2012) Audit on the usage of plasma derived/recombinant coagulation factor concentrates at a German university hospital. Vox Sang, 103: 122-9

Weiss DR, Eiche C, Hupke C, Schellerer VS, Keller AK, Strasser EF, Ringwald J, Zimmermann R, Eckstein R (2012) The structure of the von Willebrand factor is not altered in patients with colorectal carcinoma. Colorectal Dis, 14: 1500-6

Zimmermann R, Weiss DR, Zingsem J, Ringwald J, Eckstein R (2012) Pooled platelet concentrates and the quality of the red blood cell supply. Clin Lab, 58: 1-6

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. J. Ringwald, BEST group, International Society of Blood Transfusion (ISBT), Amsterdam: The Netherlands

Kongresse und überregionale Fortbildungen

18.-19.11.2011: Fortbildungsveranstaltung der Bayerischen Landesärztekammer „Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher/Transfusionsbeauftragter“, Erlangen

09.-10.11.2012: Fortbildungsveranstaltung der Bayerischen Landesärztekammer „Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher/ Transfusionsbeauftragter“, Erlangen



Stammzellauflagebereitung im GMP-Labor der Abteilung

Chirurgische Klinik

Unfallchirurgische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533272
Fax: +49 9131 8533300
www.unfallchirurgie.uni-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Friedrich Hennig

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Friedrich Hennig
Tel.: +49 9131 8533272
Fax: +49 9131 8533300
jeannine.rauch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung und Validierung einer Keramik-Knie-Totalendoprothese
- Untersuchungen des Weichteiltraumas bei operativer Versorgung von Wirbelsäulenverletzungen
- Mechanismen zur Stabilisierung des Phänotyps von Chondrozyten
- „Molekulare“ Magnetresonanz-Bildgebung des Knorpels und der Gelenkstrukturen
- Gang- und Bewegungsanalyse
- Biomechanische Stoffwechsel-Analyse des Kniegelenksknorpels junger Leistungssportler

Struktur der Einrichtung

An der Unfallchirurgischen Abteilung des UK Erlangen arbeiten 15 ärztliche Beschäftigte, die neben der Patientenversorgung zusammen mit zehn Promovierenden, einer promovierten Wissenschaftlerin und zwei technischen Angestellten die klinischen und experimentellen Forschungsarbeiten durchführen.

In den verschiedenen Arbeitsgruppen werden neue innovative Operationsmethoden und Implantate für Gelenkersatzbehandlung und Verletzungen des muskuloskelettalen Systems evaluiert und weiterentwickelt. Darüber hinaus werden grundlagenorientierte Fragestellungen zur Knorpel- und Knochenbiologie bearbeitet, aus denen regenerative Therapiestrategien für das muskuloskelettale System abgeleitet werden sollen. Hierbei sind bildgebende Maßnahmen und die funktionellen, nicht-invasiven Analysemethoden von muskuloskelettalem Gewebe mit eingeschlossen.

Bei den Forschungsschwerpunkten handelt es sich um begutachtete Drittmittelprojekte, die u. a. von der DFG, der Bayerischen Forschungsförderung und dem ELAN gefördert werden.

Neben den klinischen und experimentellen Forschungsarbeiten ist die unfallchirurgische Abteilung zudem im Traumanetzwerk der DGU 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 Kooperationen.

Forschung

Entwicklung und Validierung einer Keramik-Knie-Totalendoprothese

Projektleiter: Prof. Dr. F. Hennig, Dr. A. Mauerer, Dr. M. Blanke, Dr. A. Olk

Dieses interdisziplinäre Projekt befasst sich mit der Entwicklung und Validierung einer neuartigen vollkeramischen Knieendoprothese. Unter Laborbedingungen wurden die Langzeitbelastbarkeit und die biomechanischen Eigenschaften untersucht. Bei diesen Messungen konnte sich die vollkeramische Endoprothese im Vergleich zur herkömmlichen Endoprothese aus Metall-Legierungen behaupten. Unter Langzeitbelastung (Wechsellauftest) hielten die keramischen Komponenten 30 Millionen Lastwechseln stand und zeigten im post-fatigue Berstlasttest hohe Festigkeitsreserven, wodurch die geforderten Normen weit übertroffen wurden. Demnach konnte die Eignung dieses keramischen Werkstoffes für den klinischen Einsatz dokumentiert werden.

Des Weiteren wird die Biofilmbildung auf den Oberflächen CoCr und Biolox (Keramik) untersucht. Hierbei werden mikrobiologische, semiquantitative und qualitative elektronenmikroskopische Techniken implementiert. Ziel ist hierbei die Etablierung von speziellen antisep-tischen Oberflächen, die sich für die Endoprothetik eignen.

Untersuchungen des Weichteiltraumas bei operativer Versorgung von Wirbelsäulenverletzungen

Projektleiter: Dr. A. Mauerer, N. Renner, Dr. O. Fuchs

Untersucht wird die Fragestellung, ob ein minimalinvasives Verfahren zur Stabilisierung von Wirbelsäulenverletzungen weichteilschonender ist als die Versorgung durch ein konventionelles offenes Verfahren. Das Weichteiltrauma wird durch das peri- und postoperative Monitoring verschiedener Laborparameter analysiert. Die spezifischen Laborparameter umfassen ein

breites Spektrum an etablierten und potentiellen Markern, wie bestimmte Muskelenzyme, Cytokine und eine Reihe von Akute-Phase-Proteinen.

Zur Validierung der Laborparameter sollen diese mit klinischen Scores im postoperativen Verlauf korreliert werden. Neben der Evaluation der verschiedenen Operationsverfahren sollen hiermit auch neue spezifische Marker für Weichteiltraumata etabliert werden.

Mechanismen zur Stabilisierung des Phänotyps von Chondrozyten

Projektleiter: PD Dr. K. Gelse

Dieses Projekt befasst sich mit der Fragestellung, welche Mechanismen die Chondrogenese induzieren und den Phänotyp von Knorpelzellen aufrechterhalten. Die Identifikation dieser Mechanismen ist letztlich für Knorpel-reparaturverfahren und die Arthrosetherapie von zentraler Relevanz. In einem DFG-Projekt wurde untersucht, ob die Faktoren Chondromodulin-I (Chm-I) und Thrombospondin-1 (TSP-1) im Gelenk- und Reparaturknorpel einen stabilisierenden Einfluss auf den chondrozytären Phänotyp ausüben. Beide Faktoren konnten im Knorpelreparaturmodell eine unerwünschte überschießende enchondrale Ossifikation in Knorpeldefekten verhindern. Beide Faktoren hemmten effizient die terminale Knorpelzell-differenzierung und trugen somit zur Stabilität des permanenten Gelenkknorpelzellphäno-typs bei, wobei eine vermehrte Expression des Zellzyklusinhibitors p21 und eine Inhibition von GADD45β als potentielle Wirkmechanismen identifiziert werden konnten. Weitere Genexpressionsanalysen (cDNA Arrays) zeigten, dass im permanenten Gelenkknorpel im Vergleich zum transienten Knorpel (z. B. Osteophyten-knorpel) eine Reihe inhibitorisch wirkender Faktoren, wie der BMP-Inhibitor Grem1, si-gnifikant vermehrt exprimiert werden. Diese Beobachtungen implizieren, dass zur Generie- rung von hyalinem Reparaturknorpel nicht nur chondrogene Wachstumsfaktoren eingesetzt werden sollten, sondern auch inhibitorisch wirkende Faktoren, um die hier unerwünschte en-chondrale Ossifikation zu verhindern.

So könnte in therapeutischer Hinsicht ein Cock-tail an pro-chondrogenen und anti-osteogenen Faktoren als Bestandteil bioaktiver Matrices zur differenziellen Generierung von Knorpelrepara-turgewebe und Verhinderung einer überschie-ßenden enchondralen Ossifikation sinnvoll ein- gesetzt werden.

„Molekulare“ Magnetresonanz- Bildgebung des Knorpels und der Gelenkstrukturen

Projektleiter: PD Dr. G. Welsch, Dr. M. Pachowsky, PD Dr. K. Gelse

Der Forschungsschwerpunkt der muskuloskeletalen Magnetresonantomographie beinhaltet ein von der DFG und dem Wissenschaftsfonds (FWF) gefördertes Projekt (D-A-CH), erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Wien und ist insbesondere fokussiert auf die Evaluation von Gelenkknorpel (Knorpelreparaturgewebe und Arthrose) und anderen Gelenkstrukturen, wie Meniskus oder Kreuzband.

Das Ziel dieses Projektes besteht darin, neue MRT-Methoden, wie dGEMRIC, 23Na(Sodium)-Bildgebung, T2*-Mapping, T2d-Mapping, UTE (Ultra-short Echo-Time), Magnetisierungs-Transfer-Kontrast (MTC), Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) oder T1ρ in ihrer klinischen Anwendung mittels Histomorphometrie und Ultra-Hochfeld (7T)-MR-Mikroskopie anhand zweier etablierter Tiermodelle zu validieren und die Ergebnisse in klinischen Studien zu implementieren. In Modellexperimenten wurde gesunder Gelenkknorpel mit arthrotischem Knorpel bzw. Knorpelreparaturgewebe (Mikrofrakturierung bzw. Knorpelzelltransplantation) verglichen. In einem multimodalen Ansatz wurden zu verschiedenen Zeiträumen die oben genannten biochemischen MR-Techniken angewandt und aktuell mit histologischen Analysen korreliert und validiert. Zusätzlich werden aktuell auch andere Gelenkstrukturen, wie Meniskus oder vorderes Kreuzband, analysiert. Die Ziele bestehen darin, nicht-invasiv Informationen über die Beschaffenheit des Knorpels zu generieren, die mit der Histologie eng korrelieren. Die moderne MR-Bildgebung soll somit einen diagnostisch wertvollen prädiktiven Wert erlangen. Durch die "molekulare" MR-Bildgebung konnte bereits die Ultrastruktur von Knorpel und Knorpelersatzgewebe adäquat dargestellt werden, wobei der Proteoglykangehalt, die Ausrichtung und Anreicherung von Kollagenfasern, der Hydratationsstatus des Knorpels sowie Reifungsprozesse von Knorpelersatztransplantaten visualisiert und quantifiziert werden konnten.

In laufenden Studien kann nun der Bezug zu klinischen Parametern hergestellt werden mit dem Ziel, schon in einer frühen Phase der Nachuntersuchung einen hohen prädiktiven Wert dieser Untersuchungen über den klinischen Langzeit-Erfolg zu erzielen.

Gang- und Bewegungsanalyse

Projektleiter: Prof. Dr. F. Hennig, Dr. M. Blanke, Dr. S. Krinner, PD Dr. G. Welsch

Ziel dieser Projektgruppe ist es, biomechanische Belastungsprofile des menschlichen Bewegungsapparates beim endoprothetisch versorgten Patienten und auch beim Sportler zu bestimmen. Dynamische Kräfte, wie sie z. B. beim Gehen, Laufen, Radfahren oder Treppensteigen auftreten, stellen nicht nur hohe Belastungen an den Bewegungsapparat dar, sondern auch große Anforderungen an Prothesenbauteile. Durch biomechanische Messungen dieser dynamischen Belastungen und Integration in geeignete Simulationen wollen wir zukünftig die Prothesensicherheit erhöhen und Verletzungen und Überlastungen verhindern.

Biomechanische Stoffwechsel- Analyse des Kniegelenksknorpels junger Leistungssportler

Projektleiter: PD Dr. G. Welsch

Ziel der durchgeführten Studien ist die Untersuchung der biomechanischen Be- und Entlastungsverhältnisse innerhalb des Kniegelenkes junger Leistungssportler mittels morphologischer und klinischer Analysen sowie biochemischer- und biomechanischer MRT-Messungen. Das Kniegelenk des Standbeins wurde klinisch und mittels 3-Tesla-Magnetresonantomographie (MRT) untersucht, zudem wurden Laufbandanalysen und ein Belastungs-Scoring durchgeführt. Neben der morphologischen Darstellung des Kniegelenkes erfolgte innerhalb der Belastungszone des Kniegelenkes eine quantitative und zonale biochemische Analyse der belasteten bzw. entlasteten Flächen des Gelenkknorpels. Die so erhobenen Ergebnisse finden Einschluss in die orthopädisch-unfallchirurgische Versorgung der Sportler sowie in die Trainingsmethodik und den speziellen Aufbau sensormotorischer Fähigkeiten mit dem Ziel der Verletzungsprävention im Leistungssport.

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 die Möglichkeit zur Teilnahme an der klinischen Visite sowie zur Hospitation in Ambulanz und Operationssaal.

Ausgewählte Publikationen

Gelse K, Klinger P, Koch M, Surmann-Schmitt C, von der Mark K, Swoboda B, Hennig FF, Gusinde J (2011) Thrombospondin-1 prevents excessive ossification in cartilage repair tissue induced by osteogenic protein-1. *Tissue Eng Part A*, 17: 2101-12

Klinger P, Surmann-Schmitt C, Brem M, Swoboda B, Distler J, Carl HD, von der Mark K, Hennig FF, Gelse K (2011) Chondromodulin 1 stabilizes the chondrocyte phenotype and inhibits endochondral ossification of porcine cartilage repair tissue. *Arthritis Rheum*, 63: 2721-31

Welsch GH, Apprich S, Zbyn S, Mamisch TC, Mlynarik V, Scheffler K, Bieri O, Trattnig S (2011) Biochemical (T2, T2*) and magnetisation transfer ratio) MRI of knee cartilage: feasibility at ultra-high field (7T) compared with high field (3T) strength. *Eur Radiol*, 21: 1136-43

Gelse K, Mamisch TC, Zak L, Mauerer A, Apprich S, Stelzeneder D, Marlovits S, Trattnig S (2011) Morphological and biochemical T2 evaluation of cartilage repair tissue based on a hybrid double echo at steady state (DESS-T2d) approach. *J Magn Reson Imaging*, 34: 895-903

Gelse K, Ekici AB, Cipa F, Swoboda B, Carl HD, Olk A, Hennig FF, Klinger P (2012) Molecular differentiation between osteophytic and articular cartilage - clues for a transient and permanent chondrocyte phenotype. *Osteoarthritis Cartilage*, 20: 162-71

Welsch GH, Juras V, Szomolanyi P, Mamisch TC, Baer P, Kronwetter C, Blanke M, Fujita H, Trattnig S (2012) Magnetic resonance imaging of the knee at 3 and 7 tesla: a comparison using dedicated multi-channel coils and optimised 2D and 3D protocols. *Eur Radiol*, 22: 1852-9

Frauenklinik

Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Adresse

Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533451
Fax: +49 9131 8533456
www.frauen.med.uni-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Tel.: +49 9131 8533451
Fax: +49 9131 8533456
fk-direktion@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Gynäkologische Onkologie (Labor für Molekulare Medizin, LMM)
- Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin
- Klinische Studien (Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit, IFG©)
- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Struktur der Einrichtung

Nach einem umfassenden Strukturwandel werden in der Frauenklinik die drei traditionellen Säulen des Fachgebietes (Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Geburtshilfe und Perinatalmedizin sowie Endokrinologie und Reproduktionsmedizin) in folgenden organisatorischen Einheiten klinisch und wissenschaftlich vertreten:

- Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF),
- Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken (GKF),
- Universitäts-Perinatalzentrum Franken (UPF),
- Universitätszentrum für Fortpflanzungsmedizin Franken (UFF) sowie
- Universitäts-Endometriosezentrum Franken (UEF).

Diese Zentren sind von den entsprechenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften sowie mit einem Qualitätsmanagement zertifiziert.

In der Klinik wurden W2-Professuren für Translationale Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Prof. Dr. P.A. Fasching) und Experimentelle Reproduktionsmedizin (Prof. Dr. R. Dittrich) eingerichtet. Schnittstellen der wissenschaftlichen Arbeit bilden das Labor für Molekulare Medizin (LMM) und die assoziierte Zentrale für klinische Studien (Studienzentrale, Institut für Frauenge-

sundheit, IFG©). Insgesamt sind in der Klinik mehr als 40 Ärztinnen und Ärzte klinisch sowie wissenschaftlich tätig. Sie werden durch zwei Mathematiker sowie zwei Naturwissenschaftler und sieben Study Nurses unterstützt.

Forschung

Gynäkologische Onkologie (Labor für Molekulare Medizin, LMM)

Projektleiter: PD Dr. R. Strick, Prof. Dr. P.A. Fasching, Dr. A. Hein, Dr. C. Rauh, PD Dr. M. Schrauder, PD Dr. P. Strissel, PD Dr. S.P. Renner
Im LMM ist die DNA- und Gewebebank weiter ausgebaut worden. Ende 2012 waren hier bereits mehr als 65.200 Blut- und DNA- sowie mehr als 41.000 Serumproben von Patientinnen eingelagert. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der FAU (Vorstand: Prof. Dr. A. Hartmann) verfügt die Arbeitsgruppe ferner inzwischen über mehr als 10.100 Gewebeproben gut- und bösartiger Tumore. Diese Proben werden für eigene Forschungsarbeiten sowie für Untersuchungen eingesetzt, die in Zusammenarbeit mit internationalen Vereinigungen, wie dem Breast Cancer Associated Consortium (BCAC), dem Genomics and Randomized Trials Network (GARNET) und dem Pharmacogenetics Research Network (PGRN), erfolgen.

Die Krebsforschung konzentrierte sich weiter auf die Suche nach Genvariationen und deren mögliche Korrelation mit dem Erkrankungsrisiko und der Prognose. Innerhalb des vom BMBF finanzierten Spitzenclusters „Integrated Breast Care“ wird eine Studie durchgeführt, mit der nach Möglichkeiten zur Risikovorhersage und zur frühen Entdeckung von Brustkrebs gesucht wird (Imaging and Molecular Detection in Breast Cancer; iMODE-B). Mit Hilfe von miRNA-Chips konnten verschiedene spezifische miRNA im Blut von Brustkrebspatientinnen dereguliert vorgefunden werden. Weitere Studien zur Krebsdiagnostik befassen sich mit der Entwicklung neuer bildgebender Verfahren, die auf 3D-Methoden basieren (Ultraschall, Tomosynthese, MRI). Zusätzlich wurde die Rolle von 21 Hüllgenen humaner endogener Retroviren (HERV) als onkologischer Risikofaktor sowie ihre Bedeutung für die Invasion und die Zell-Zell-Fusion untersucht. Sieben dieser Hüllgene waren beim Endometriumkarzinom und seinen Vorstufen im Vergleich zu Kontrollen signifikant überexprimiert. In enger Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Physikalisch-Medizinische Technik Erlangen (Leitung: Prof. Dr. B. Fabry)

ließ sich ein Zellinvasions-Modell auf Kollagenbasis etablieren. Andere vorklinische Studien an Endometrium- und Brustkrebszellen zeigten, dass die (De)Phosphorylierung von AKT und mTOR in den jeweiligen Zellen unterschiedlich aktiviert wird.

Das oben beschriebene Zellinvasions-Modell wird auch dazu benutzt, die invasive Potenz von fraktionierten Endometriosezellen im Vergleich zu normalem Endometrium zu untersuchen. Erste Ergebnisse zeigen, dass Endometriosezellen eine größere Fähigkeit zur Invasion von Matrix besitzen. Weitere Studien sollen die Korrelation des Invasionsgrades mit dem Ausmaß von Schmerzen klären.

Spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin

Projektleiter: Dr. F. Faschingbauer, Prof. Dr. P.A. Fasching, PD Dr. S. Kehl, PD Dr. T.W. Goecke
Die Arbeitsgruppe spezielle Geburtshilfe und perinatale Medizin bearbeitet zusammen mit dem LMM bis 2013 zwei DFG-Projekte zur Untersuchung der funktionellen Rolle spezifischer Hüllproteine der humanen endogenen Retroviren (HERV-Familie) in der Plazenta. Dabei konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der HERV-Proteine Syncytin-1, -2 und -3 signifikanten Einfluss auf die Ausbildung plazentarer Störungen ausüben.

In einer multizentrisch an 10.000 Schwangeren geplanten Studie (Clinical Gravidity Association Trials and Evaluation Programm, CGATE) werden über einen längeren Beobachtungszeitraum mögliche Zusammenhänge unterschiedlicher Einflüsse in einer Schwangerschaft (u. a. Gesundheitsprobleme, Lifestyle) mit der Genese von Erkrankungen im späteren Leben von Mutter und Kind untersucht werden. Eines der Ziele der Studie ist die Detektion validier Risikofaktoren, die eine Basis für präventive Maßnahmen darstellen können. Aktuell sind in die Studie bereits 453 Patientinnen eingeschleust. Damit ist die Pilotphase (Ziel: 500 Patientinnen) nahezu abgeschlossen.

Klinische Studien (Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit, IFG©)

Projektleiter: Prof. Dr. P.A. Fasching, PD Dr. C. Löhlberg, PD Dr. F. Thiel, PD Dr. M. Lux
Bis 2012 sind im IFG© über 161 Studienprojekte durchgeführt worden. Dazu gehören klinische Phase I-IV-Studien ebenso wie Untersuchungen zu neuen operativen Techniken. Die klinischen Studien verfolgen innovative Ansätze

zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie für das Mamma-, Ovarial-, Endometrium- und Zervixkarzinom. Neben genetischen Untersuchungen und Chemotherapie-Protokollen werden auch die aktuellen „Target Therapies“ untersucht. Im Rahmen der Studien, die sowohl kurative als auch palliative Therapieansätze umfassen, erhielten bisher 1.389 Patientinnen eine Behandlung.

Aktuell hervorzuheben ist für das Mammakarzinom die PreFace-Studie, die deutschlandweit unter Erlanger Leitung durchgeführt wird und deren Rekrutierung bereits beendet ist. Insgesamt 3.500 Patientinnen konnten in über 220 Studienzentren eingeschlossen werden. Die Phase-IV-Studie untersucht pharmakogenetische Marker, die Therapieeffekte und Nebenwirkungen von Aromatasehemmern vorhersagen sollen. Erste Analysen zur Toxizität sind bereits präsentiert worden. In Bezug auf Genitalkarzinome leitete die Frauenklinik die AGO-Zervix-1-Studie. In dieser Phase-III-Studie sollten die Chemotherapieschemata Paclitaxel plus Topotecan und Topotecan plus Cisplatin bei Patientinnen mit rezidiviertem, persistierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom verglichen werden. Im April 2012 wurde die Studie allerdings abgebrochen: schleppende Rekrutierung und nach einer Zwischenanalyse nicht ausreichende statistische Power ließen kein verwertbares Ergebnis mehr erwarten.

Die Arbeit der Studienzentrale wird ergänzt durch ein präklinisches Forschungsprogramm mit den erwähnten Substanzen. Am Brustkrebs Xenograft Maus-Modell konnten wir zeigen, dass die Kombination dieser Chemotherapeutika mit dem Anti-Malaria-Mittel Chloroquin das p53 aktiviert und die RAD001-induzierte AKT-Phosphorylierung abschwächt. Dadurch ließ sich der entsprechende Resistenzmechanismus in Krebszellen aufheben.

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Projektleiter: Prof. Dr. R. Dittrich, Dr. T. Hildebrandt, PD Dr. S. Cupisti, PD Dr. P.G. Oppelt
Die Forschungsaktivitäten im UFF konzentrieren sich auf die Kryokonservierung von Keimzellen, die Physiologie der Kontraktionen des nicht-schwangeren Uterus und die Pathologie genitaler Fehlbildungen.

Bei den Bemühungen, die Fertilität junger Krebspatientinnen nach einer Chemo- und/oder Strahlentherapie zu erhalten bzw. wieder herzustellen, waren erste Erfolge zu verzeich-

nen: In der Erlanger Frauenklinik wurden 2011 und 2012 die ersten beiden Kinder in Deutschland geboren, die aus Schwangerschaften nach homologer endoskopischer Transplantation von kryokonserviertem Ovarialgewebe hervorgingen. Experimente mit einem ex-vivo-Uterus-Modell haben gezeigt, dass das Seminalplasma unterschiedlicher Männer unterschiedliches Potenzial zur Auslösung rhythmischer Kontraktionen besitzt. Daher lässt sich die Schwangerschaftsraten bei Behandlungen im Rahmen der assistierten Reproduktion möglicherweise durch Substitution kontraktilitätssteigernder Substanzen erhöhen.

Lehre

Der Funktionsbereich Lehre in der Frauenklinik gehört seit Ende 2010 zu den ersten hochschulklinischen Einrichtungen in Deutschland, die über ein eigenes zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem verfügen (DIN EN ISO 9001:2008). Auf dieser Basis wurden 2011 und 2012 weitere Verbesserungen in der Struktur des Blockpraktikums für die Studierenden des 8. bis 10. Semesters vorgenommen und in ihrem Effekt evaluiert. Ferner wurde in einer Studie die Situation der Lehre in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde an den knapp 40 deutschen Hochschulkliniken untersucht. Es ist zu hoffen, dass die Ergebnisse die weitere Entwicklung positiv beeinflussen.

Ausgewählte Publikationen

Fasching PA, Heusinger K, Haebeler L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL (2011) Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer, 11: 486

Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, Huang N, Rad R, Willatt L, Fitzgerald T, Martin V, Sandford R, Carter NP, Janecke AR, Renner SP, Oppelt PG, Oppelt P, Schulze C, Brucker S, Hurles M, Beckmann MW, Strissel PL, Shaw-Smith C (2011) High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Müllerian aplasia. J Med Genet, 48: 197-204

Schaefer J, Beckmann MW, Frobenius W (2011) Marked Improvements in Training for Students in their Practical Year Developments in German Gynecology Teaching From 2006 to 2010 and the Prospects Geburtsh Frauenheil, 71: 956-966

Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, van der Ven H, Montag M (2012) Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. Fertil Steril, 97: 387-90

Faschingbauer F, Beckmann MW, Goecke TW, Yazdi B, Siegener J, Schmid M, Mayr A, Schild RL (2012) A new formula for optimized weight estimation in extreme fetal macrosomia (>= 4500 g). Ultraschall Med, 33: 480-8

Ruebner M, Langbein M, Strissel PL, Henke C, Schmidt D, Goecke TW, Faschingbauer F, Schild RL, Beckmann MW, Strick R (2012) Regulation of the human endogenous retroviral Syncytin-1 and cell-cell fusion by the nuclear hormone receptors PPAR γ /RXR α in placentogenesis. J Cell Biochem, 113: 2383-96

Internationale Zusammenarbeit

Prof. B. Ponder, Prof. D. Easton, Breast Cancer Consortium, Cambridge: UK

Prof. D. Slamon, MD, PhD, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles: USA

R. Weinshilboum, MD; L. Wang, MD; J. Ingle, MD, Mayo Clinic, Rochester: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

14.01.2011: Erlanger OP-Workshop Endometriose, Erlangen

25.-28.05.2011: Gemeinsame Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde (BGGF) und der Österreichischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (OEGGG), Erlangen

22.10.2011: Expertenmeeting: Das fetale Herz, Erlangen

15.02.2012: Fertilitätsprotektion bei Kindern, Frauen und Männern, Erlangen

02.05.2012: Neue Perspektiven in der Primärtherapie der Patientin mit Endometrium- oder Ovarialkarzinom, Erlangen

19.09.2012: Abnorme uterine Blutungen und neue Behandlungsoptionen des Uterus myomatous, Erlangen

27.10.2012: Das fetale ZNS; Grundlagen und Expertenwissen der interdisziplinären Pränataldiagnostik, Erlangen



2011 und 2012 wurden in der Frauenklinik deutschlandweit erstmals zwei Kinder geboren, deren Mütter nach Transplantation homologen Ovarialgewebes schwanger geworden waren.

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

Direktor

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Christoph Alexiou
Tel.: +49 9131 8533142
Fax: +49 9131 8534828
christoph.alexiou@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Ultraschall und Endoskopie
- Computerassistierte Chirurgie/Robotik
- Individuelle Einstellung von Sprachprozessoren von Cochlear Implantat-Trägern
- Neurootologie/Vestibularisdiagnostik
- Neurophysiologie
- Allergologie/klinische Immunologie und Rhinologie
- Experimentelle HNO-Heilkunde
- Nanomedizin
- Schlaflabor/Somnologie

Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde arbeiten insgesamt 286 Beschäftigte, davon sind 86 Beschäftigte im klinisch-wissenschaftlichen und medizinisch-technischen Bereich, 13 Beschäftigte ausschließlich im Forschungsbereich und 187 Beschäftigte in der Krankenpflege und Verwaltung tätig.

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden klinisch-relevante Fragestellungen im Bereich der Neurootologie/Vestibularisdiagnostik, Somnologie, Onkologie, des Ultraschalls und der Endoskopie, Allergologie und Neurophysiologie bearbeitet.

Forschung

Ultraschall und Endoskopie

Studien zur sonographischen Bildgebung bei Kopf-Hals-Malignomen bleiben ein Eckstein der wissenschaftlichen Anstrengungen. Identifikation und Klassifikation von Geweben mithilfe von Tissue Harmonic Imaging und Compound Imaging wurden im Halsbereich evaluiert.

Die modernen Ultraschallsysteme und Endoskopieeinheiten konnten 2010 komplett neue Räumlichkeiten beziehen.

Minimalinvasive Eingriffe der Kopfspeicheldrüsen und deren ableitenden Gänge sind nicht nur Anwendungen in der täglichen Praxis, sondern wurden systematisch wissenschaftlich aufgearbeitet und bewertet.

Der Krankheitsverlauf obstruktiver Speicheldrüsenerkrankungen und der Therapieerfolg konnte daraufhin beurteilt werden. Darauf basierend konnte ein Einteilungskonzept dieser Erkrankungen erstellt werden, um zukünftig Schweregrad und Prognose besser abschätzen zu können. Die Speichelgangendoskopie findet nun auch eine wachsende Zustimmung und Verbreitung in den Vereinigten Staaten, wo eine vergleichende Datenauswertung in Kooperation mit Prof. M.B. Gillespie, MUSC, Charleston, USA, zu interessanten Aspekten verschiedener Therapiekonzepte führte. Die eigenen internationalen Kurse für Ultraschall und Speicheldrüsensurgery motivieren mit steigenden Teilnehmerzahlen zu weiteren Anstrengungen bezüglich unserer wissenschaftlichen Aufgaben in Bildgebungsmethoden und komplementären minimalinvasiven Therapieverfahren.

Computerassistierte Chirurgie/Robotik

Im Forschungsbereich „Computerassistierte Chirurgie und Robotik“ wurden Aspekte der „intraoperativen Navigation“ und der „voll autonomen Operationsinstrumente“ bearbeitet. Dabei wurden klinische Anwendungen einer 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 mit der Neurochirurgie zur transseptalen Hypophysenchirurgie bearbeitet.

Individuelle Einstellung von Sprachprozessoren von Cochlear Implantat-Trägern

Das Cochlear-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. wird mittels auditorischer Hirnrindenpotentiale die zentrale Hörverarbeitung untersucht.

Neurootologie/Vestibularisdiagnostik

Das neurootologische Labor/Vestibularislabor mit seiner modernen Ausstattung inklusive computerisierter dynamischer Posturographie (Smart Equi Test®, NeuroCom International), Video- und Computernystagmographie, Laserprojektor, Dreh- und Pendelstuhlsystem sowie statistischer Posturographie wurde um einen Video-Kopf-Impuls-Test erweitert. Dieses neue System erlaubt dem behandelnden Arzt, einen gestörten vestibulo-okulären Reflex zu objektivieren, selbst wenn eine Störung des vestibulo-okulären Reflexes durch sogenannte „covert“-Sakkaden bei gut kompensierten Patienten mit bloßem Auge nicht mehr zu erkennen wäre. Dies hilft, zwischen peripher- und zentral-vestibulären Störungen zu unterscheiden.

Der Schwerpunkt des neurootologischen Labors/Vestibularislabors lag besonders auf der prä- und postoperativen Diagnostik von Patienten mit CI-Versorgung sowie bei Patienten mit Octavusneurinomen.

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.

Allergologie/klinische Immunologie und Rhinologie

Endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie und adaptive Desaktivierung mit ASS bilden ein mögliches Behandlungsverfahren für ASS-intolerante Patienten. Ein funktioneller Bluttest zur Bestimmung der Eicosanoiddysbalance (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 Schleimhaut zur funktionellen Untersuchung beteiligter Entzündungsmediatoren stimuliert, und deren Reaktion wird pharmakologisch modifiziert. Die Effizienz oraler Kortikosteroide als postoperative Behandlung bei der chronischen Rhinosinusitis wird in einer multizentrischen, doppel-blinden und placebo-kontrollierten Studie derzeit durchgeführt (Zielparameter: Rezidiv-Polyposis). Zentren: HNO-Universitätskliniken in Kiel, Regensburg, Berlin Charite, Marburg und Stuttgart.

Experimentelle HNO-Heilkunde

Im Berichtszeitraum wurden Projekte zu
1. zentralem Tinnitus,
2. neuronaler Plastizität nach Hirnschäden im Tiermodell sowie
3. ex vivo Gewebekulturen humaner Nasenschleimhaut bearbeitet.

Die Untersuchungen ergaben u. a.:

1. Nachweis der Existenz einer zentralnervösen Prädisposition für die Entstehung eines zentralen Tinnitus im Tiermodell;
2. die Beschreibung subkortikaler Reorganisationsprozesse nach einseitiger Läsion des auditorischen Cortex, die zu einer Übernahme kortikaler Funktionen durch subkortikale Zentren führen können;
3. von ex vivo Gewebekulturen von Nasenschleimhaut-Biopsien konnten mittels Oxygenierung Zytokin-Expressionsdaten zur vergleichenden Wirkung von Phytotherapeutika, Kortisonpräparaten und herkömmlichen Antihistaminika erhalten werden.

Nanomedizin

Projektleiter: Prof. Dr. C. Alexiou

Die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der zielgerichteten lokalen Chemotherapie mit magnetischen Nanopartikeln (Magnetisches Drug Targeting). Das Forschungsprojekt wird von der Else Kröner Fresenius-Stiftung sowie vom BMBF im Rahmen der Spitzengerüster-Initiative "Exzellenzzentrum für Medizintechnik" und der DFG gefördert. 2012 starteten zwei weitere neue Forschungsprojekte: Im vom Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit geförderten Projekt "Nanotoxikologie" sollen systematische toxikologische Untersuchungen für medizinisch einsetzbare Nanopartikel durchgeführt und Risikoprofile erstellt werden. Magnetische Nanopartikel können außerdem zur Magnetisierung lebender Zellen genutzt werden. In dem von der Emerging Fields Initiative (EFI) der FAU unterstützten Projekt (TOPbiomat) sollen dreidimensionale Zellstrukturen mittels eines externen Magnetfelds gebildet und letztlich Geweberekonstruktionen ermöglicht werden. Solch zelluläre Strukturen sind die grundlegenden Bausteine multizellulärer Organe und die Voraussetzung für die Ausbildung funktioneller Gewebe.

Schlaflabor/Somnologie

Im Schlaflabor erfolgt neben der Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen, wie dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom

(OSAS) oder schlafbezogenen Hypoventilations-/Hypoxämie-Syndromen, eine individuelle Beratung und Therapie. Im Vordergrund steht dabei die Anpassung von nasalen CPAP (continuous positive airway pressure) Beatmungsmasken sowie die individuelle Drucktitration bei polysomnographisch gesichertem OSAS. Weiterhin liegt ein wesentlicher Schwerpunkt auf der chirurgischen Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms sowie des primären Schnarchens. Auf dem Gebiet der Schlafforschung werden sowohl klinische als auch experimentelle Projekte durchgeführt. Im Rahmen einer klinischen Studie wird die Wirksamkeit eines pharyngealen Stents bei bekanntem obstruktiven Schlafapnoesyndrom untersucht. Des Weiteren wird eine bewegungsbasierte Schlafstadienbestimmung mittels kabelloser SensorTechnologie weiterentwickelt.

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 Operationssaal.

Ausgewählte Publikationen

Gillespie MB, Koch M, Iro H, Zenk J (2011) Endoscopic-assisted gland-preserving therapy for chronic sialadenitis: a German and US comparison. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 137: 903-8

Hornung JA, Brase C, Zenk J, Iro H (2011) Results obtained with a new superelastic nitinol stapes prosthesis in stapes surgery. Otol Neurotol, 32: 1415-21

Tietze R, Rahn H, Lyer S, Schreiber E, Mann J, Odenbach S, Alexiou C (2011) Visualization of superparamagnetic nanoparticles in vascular tissue using X μ Ct and histology. Histochem Cell Biol, 135: 153-8

Ahlí S, Tziridis K, Korn S, Strohmeyer I, Schulze H (2012) Predisposition for and prevention of subjective tinnitus development. PLoS ONE, 7: e44519

Koch M, Künzel J, Mantopoulos K, Zenk J, Iro H (2012) Defect closure after oral and pharyngeal tumor resection with the superiorly pedicled myocutaneous platysma flap: indications, technique, and complications. Eur Arch Otorhinolaryngol, 269: 2111-9

Tietze R, Lyer S, Durr S, Alexiou C (2012) Nanoparticles for cancer therapy using magnetic forces Nanomedicine, 7: 447-457

Internationale Zusammenarbeit

Prof. C. Bachert, Department of Otorhinolaryngology - Head & Neck Surgery, Ghent University, Ghent: Belgium

Prof. M. Mc Gurk, Salivary Research Unit, Maxillofacial Surgery, Guy's, King's and St. Thomas' Dental Institute, King's College, London: UK

Prof. D.A. Sherris, Department of Otolaryngology, University of Buffalo, Buffalo: USA

Prof. E.J. Moore, Department of Otorhinolaryngology - Head & Neck Surgery, Mayo Clinic, Rochester: USA

Prof. M.B. Gillespie, MUSC, Charleston: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

13.-14.01.2011: Erlanger Ohroperationskurs, Erlangen

05.02.2011: Jährliche HNO-Fortbildung, Erlangen

17.-20.05.2011: International Course on Aesthetic and Reconstructive Rhinoplasty and Otoplasty, Blepharoplasty and Face Lift, Erlangen

01.-02.07.2011: Allergologie Grund- und Aufbaukurse, Erlangen

22.-23.10.2011: Sonographie der Kopf-Hals-Region, Erlangen

12.-13.01.2012: Erlanger Ohroperationskurs, Erlangen

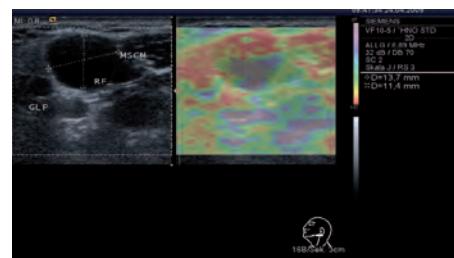
11.02.2012: Jährliche HNO-Fortbildung, Erlangen

13.-16.03.2012: International Course on Aesthetic and Reconstructive Rhinoplasty and Otoplasty, Blepharoplasty and Face Lift, Erlangen

13.-15.06.2012: Internationaler Kurs für Ultraschall und Speicheldrüsenchirurgie, Erlangen

29.-30.06.2012: Allergologie Grund- und Aufbaukurse, Erlangen

13.-14.10.2012: Sonographie der Kopf-Hals-Region, Erlangen



Ultraschallbild mit Elastographie, also der Gewebebesteifigkeitsmessung verschiedener Gewebetypen.



SEON Forschungslabor (Angiographiesystem Artis zee, Siemens und Elektromagnet)

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

Phoniatische und Pädaudiologische Abteilung

Adresse

Bohlenplatz 21
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533146
Fax: +49 9131 8539272
www.phoniatrie.uk-erlangen.de

Leiter

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

- Kinästhetische und auditive Feedbackmechanismen während der Phonation und Artikulation
- Biomechanische Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen
- Modellierung der Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung
- Phonovibrographie: Objektive Analyse von Stimmlippenschwingungen
- Automatische Evaluation von Stimm- und Sprechstörungen
- 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 perzeptiven Seite („Hörforschung“) als auch auf der Produktionsseite („Sprach- und Stimmforschung“). Die Inhalte der Forschungsbereiche der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie am UK Erlangen sind Bindeglieder zwischen Medizin, angewandter Naturwissenschaft und Technik. Der Abteilungsleiter ist Mitglied der Medizinischen und der Technischen Fakultät der FAU und somit in der Lage, wissenschaftliche Arbeiten in all diesen Bereichen zu betreuen. In der Abteilung arbeiten insgesamt 21 Beschäftigte, davon fünf über Drittmittel finanziert.

Forschung

Kinästhetische und auditive Feedbackmechanismen während der Phonation und Artikulation

Die Präzision seines Sprachsignals kontrolliert der Mensch während des Sprechens durch eine Reihe

parallel ablaufender Rückkopplungsprozesse. Diese Feedback-Mechanismen werden während des Spracherwerbs erlernt und in die „kinästhetische“ und „auditive“ Kontrolle unterteilt. Sie sind bei Erkrankungen mit Beteiligung von Stimme und Sprache in unterschiedlicher Weise betroffen.

Das Projekt untersucht Feedbackkontrollmechanismen der Stimmgebung und Artikulation bei gesunden Probanden und vergleicht diese mit denen von Patienten mit Störungen im Bereich der Stimmgebung (funktionelle Stimmstörungen) und Sprechmotorik (Sprechapraxie). Die synchrone Datenerhebung (visuell und EEG) ermöglicht zum ersten Mal, Zusammenhänge auditiver und kinästhetischer Feedbackkontrollprozesse zu analysieren. Es werden aktuelle Methoden der Elektrophysiologie und quantitativen Endoskopie parallel eingesetzt, an deren Entwicklung die Antragsteller maßgeblich beteiligt waren.

Ziel des beantragten Projektes ist ein erstes Verständnis des Zusammenspiels von auditiver und kinästhetischer Feedbackkontrolle.

Biomechanische Parametrisierung von Stimmlippenschwingungen

Die dreidimensionalen Stimmlippenbewegungen werden mit Hochgeschwindigkeitsaufnahmen und einem daran gekoppelten Laserprojektionssystem erfasst. Durch anschließende Segmentierung werden die dreidimensionalen Stimmlippenschwingungen extrahiert. Zur Bewertung der Schwingungen werden die ermittelten Bewegungskurven mit biomechanischen, numerischen Modellen verglichen. Diese Modelle erlauben die Simulation sowohl regulärer Stimmgebungsprozesse als auch irregulärer Stimmgebung. Durch inverse Lösung der Bewegungsgleichungen lässt sich so die Vielzahl unterschiedlicher Bewegungsmuster auf wenige Modellparameter reduzieren. Die biomechanischen Modellsimulationen wurden so konzipiert, dass lokale Gewebeunterschiede entlang der Stimmlippenoberfläche nachgebildet und erkannt werden können. Durch die dreidimensionale Modellerweiterung lassen sich zukünftig unterschiedliche Dysphonien in einer dreidimensionalen Parameterebene identifizieren und klassifizieren. Die Versuche werden bislang an exzidierten Kehlköpfen durchgeführt.

Modellierung der Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung

Krebserkrankungen des Kehlkopfes (Larynx) können seine vollständige operative Entfernung, die komplett 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. Abhängig ist die Stimmqualität der Ersatzstimme, wie bei der normalen Stimmgebung auch, vom tonerzeugenden Element. Hier ist dies das Pharyngoesophageal (PE)-Segment im Gegensatz zu den Stimmlippen bei gesunden Menschen.

In einem von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projekt untersuchen wir objektiv die Schwingungen des PE-Segments und das zugehörige akustische Signal. Ziel ist es, PE-Schwingungen oder durch den operativen Eingriff vorgegebene Gewebestrukturen zu identifizieren, die eine verhältnismäßig gute Stimme erzeugen und somit zur Lebensqualität des Patienten beitragen. Hierbei kommen Hochgeschwindigkeitsaufnahmen und ein neu entwickeltes Laserprojektionsverfahren (homogen projiziertes Gitter) zur Anwendung, welche es erlauben, die PE-Dynamiken quantitativ zu erfassen. Die Bewegungen werden mit biomechanischen Modellen angepasst und die errechneten Parameter (Steifigkeiten und Massen) analysiert.

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 DFG wurde die Phonovibrographie entwickelt, welche ein neuartiges Verfahren zur Analyse und Visualisierung von Stimmlippenschwingungen darstellt. Dabei werden zunächst während der Phonation endoskopische Hochgeschwindigkeitsaufnahmen (4.000 Bilder/Sekunde) der Stimmlippenschwingungen 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 ein Bild, das Phonovibrogramm (PVG), transformiert. Das PVG ermöglicht eine intuitive Erfassung von Schwingungsasymmetrien und gestaltet eine Klassifizierung von Stimmlippenschwingungen. Erste Studien zeigen die Zuverlässigkeit und Re-

liabilität des Verfahrens. Zur weiteren Quantifizierung der Schwingungsmuster wurde ein Streifen-Laserprojektionssystem entwickelt, welches die endoskopischen Bilddaten kalibriert und so Aussagen über die absoluten zweidimensionalen Auslenkungen ermöglicht.

Automatische Evaluation von Stimm- und Sprechstörungen

Zur umfassenden differenzierten Funktionsdiagnostik und Evaluation von Stimm- und Sprechstörungen fehlen validierte objektive Verfahren. Im klinischen Alltag werden bisher üblicherweise auditive und damit subjektive Bewertungen erfasst. Diese sind sehr zeitaufwendig und für die klinische Nutzung nur bedingt geeignet.

Zur differenzierten objektiven Analyse werden automatische Verfahren entwickelt und angewendet, die dies berücksichtigen. Subjektive, klinische Bewertungskriterien werden durch objektiv berechnete Parameter beschrieben. Die untersuchten Patientengruppen reichen von Patienten mit Stimmstörungen (Chronische Heiserkeit, Larynxeitilesektionen und totale Laryngektomie) bis zu Patienten mit Artikulationsstörungen (Spaltfehlbildungen bei Kindern, Mundhöhlenkarzinom).

Die automatischen Verfahren analysieren Stimpparameter sowie sprachbezogene Aspekte, wobei der Fokus klar auf eine detaillierte (Laut-)Analyse gelegt wurde. Auf diese Weise wurden speziell von Heiserkeit betroffene Lautklassen identifiziert und nicht wie bisher nur die Pathologie als Ganzes betrachtet. Ebenso wurden automatische detaillierte Lautanalysen bei Kindern mit Spaltfehlbildungen und Patienten mit Mundhöhlenkarzinom ermöglicht. Die automatischen Verfahren basieren auf Methoden der automatischen Sprachverarbeitung, prosodischer Analyse sowie phonemischer und phonologischer Merkmale. Gegenwärtiges Arbeitsgebiet ist außerdem die Quantifizierung der Heiserkeit, die erstmals auch sprechbezogene

Parameter in wenigen Maßzahlen abbildet, somit eine objektive klinische Bewertung darstellt und die automatische Messung der Natalität ohne aufwendige Apparaturen ermöglicht.

Eine detaillierte automatische Analyse ist die Grundlage für zukünftige telemedizinische Verfahren zur Verlaufskontrolle der Stimm- und Sprechtherapie. Zusätzlich dient sie in der klinischen Praxis als objektive Ergänzung zur bisherigen subjektiven Stimm- und Sprechbewertung. Das Verfahren ist ein weiterer wichtiger Schritt hin zur evidenzbasierten Diagnose im zukünftigen phoniatrischen Alltag.

Dieses Projekt wird in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Musterkennung des Departments Informatik (Leiter: Prof. Dr.-Ing. J. Hornegger) der Technischen Fakultät der FAU sowie mit der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (Direktor: Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam) durchgeführt.

Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung

Eine detaillierte Darstellung erfolgt gesondert in dem Bericht der DFG-geförderten Forschergruppe FOR 894.

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 Hörstörung belegt werden. Zudem werden Vorlesungen und Praktika der Physiologie: "Auditorisches System, Stimme, Sprechen, Sprache" und der Medizinischen Physiologie und Soziologie: "Kindliche Sprachentwicklung" und "Rehabilitation" angeboten.

Die Ausbildung von Logopädinnen und Logopäden erfolgte bis jetzt an der Berufsfachschule für Logopädie. Zum WS 2011/2012 wurde der neue Studiengang B.Sc. Logopädie eingeführt.

Ausgewählte Publikationen

Döllinger M, Berry DA, Huttner B, Bohr C (2011) Assessment of local vocal fold deformation characteristics in an in vitro static tensile test. *J Acoust Soc Am*, 130: 977-85

Huttner B, Sutor A, Luegmair G, Rupitsch SJ, Lerch R, Döllinger M (2011) Optical 3-D metric measurements of local vocal fold deformation characteristics in an in vitro setup. *IEEE Trans Biomed Eng*, 58: 2758-66

Schmidt B, Stingl M, Leugering G, Berry DA, Döllinger M (2011) Material parameter computation for multi-layered vocal fold models. *J Acoust Soc Am*, 129: 2168-80

Yang A, Stingl M, Berry DA, Lohscheller J, Voigt D, Eysoldt U, Döllinger M (2011) Computation of physiological human vocal fold parameters by mathematical optimization of a biomechanical model. *J Acoust Soc Am*, 130: 948-64

Döllinger M, Berry DA, Luegmair G, Hüttnner B, Bohr C (2012) Effects of the epilarynx area on vocal fold dynamics and the primary voice signal. *J Voice*, 26: 285-92

Döllinger M, Dubrovský D, Patel R (2012) Spatiotemporal analysis of vocal fold vibrations between children and adults. *Laryngoscope*, 122: 2511-8

Internationale Zusammenarbeit

Prof. J.G. Švec, PhD, Department of Experimental Physics, Palacký University, Olomouc: Czech Republic

Y.J. Moon, PhD, School of Mechanical Engineering, Korea University, Seoul: South Korea

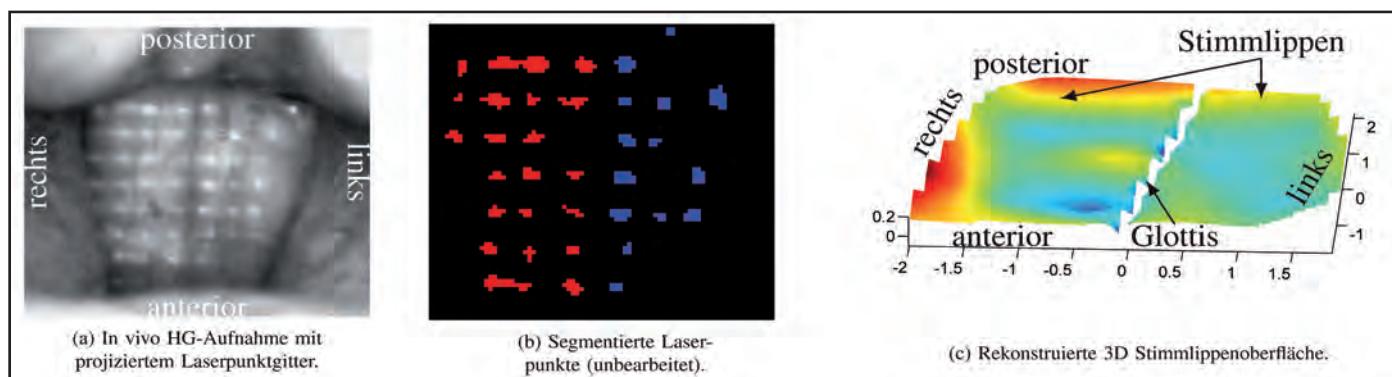
Prof. Dr. R.E. Hillman, Voice Center Research Laboratories, Massachusetts General Hospital, Boston: USA

Prof. D.A. Berry, PhD, Laryngeal Dynamics Laboratory, Division of Head and Neck Surgery, University of California Los Angeles: USA

Prof. T.T. Truscott, PhD, Prof. S.L. Thomson, PhD, Department of Mechanical Engineering, Brigham Young University, Provo: USA

Prof. M. Kunduk, PhD, Department of Communication Science & Disorders, Louisiana State University, Baton Rouge: USA

Prof. R. Patel, PhD, Department of Otolaryngology Vocal Physiology and Imaging Laboratory, Indiana University, Bloomington: USA



(a) In vivo Hochgeschwindigkeits-Aufnahme von menschlichen Stimmlippen mit projiziertem Laserpunktgitter. (b) Segmentierte Laserpunkte der linken (blau) und rechten (rot) Stimmlippe. (c) Aus 3D-Koordinaten der Laserpunkte rekonstruierte Stimmlippenoberfläche.

Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Adresse

Ulmenweg 18
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533661
Fax: +49 9131 8536175
www.hautklinik.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Gerold Schuler

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Diana Dudziak
Tel.: +49 9131 8539346
Fax: +49 9131 8539347
diana.dudziak@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Zelluläre Immunintervention
- RNA-Elektroporation zur Verbesserung von DZ-Vakzinen und zur Herstellung antigenspezifischer T-Zellen
- Funktionelle Untersuchung von Dendritischen Zellsubpopulationen und Antigenpräsentation
- Generierung, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel (EV)
- Charakterisierung des Toponyms von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)
- Identifikation von Biomarkern für die Prognose und das Therapieansprechen des malignen Melanoms
- Regulatorische T-Zellen als zellbasierte Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Identifikation und Modulation allergener Strukturen

Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten sind etwa 200 Beschäftigte, davon über 39 Mediziner und 26 Naturwissenschaftler, angestellt. In den verschiedenen Arbeitsgruppen werden klinisch-relevante Fragestellungen im Bereich der Biologie Dendritischer Zellen (DZ), der DZ-Vakzine-Entwicklung, der Onkologie mit Schwerpunkt Melanom und der Allergologie bearbeitet. Im Mittelpunkt steht die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer zellbasierten Therapien, insbesondere Impfungen mit gezüchteten DZ, die in einem modernen GMP-Labor hergestellt werden. Die an der Hautklinik durchgeföhrten Projekte werden über Drittmittel finanziert, darunter dem SFB

643 „Strategien der zellulären Immunintervention“ (siehe eigener Bericht).

Forschung

Zelluläre Immunintervention

Projektleiter: PD Dr. B. Schuler-Thurner, Prof. Dr. E. Kämpgen, Dr. S. Groß, Prof. Dr. G. Schuler
Die Herstellung und klinische Prüfung innovativer Zelltherapeutika ist die Aufgabe der Experimentellen Immuntherapie, die aus dem GMP-Labor und einer klinischen Studieneinheit besteht. Der Fokus liegt bislang auf der Impfung von metastasierten Melanom-Patienten mit autologen, aus Vorläufern im Blut gezüchteten DZ. Die Kooperation mit der Dermatoonkologie und der FACS Sorting und Immunomonitoring Core Unit ist dafür essentiell. Nach Impfstudien mit Tumor-Peptid beladenen DZ wurden RNA-transfizierte DZ eingesetzt (Beladung mit Mage-A3, MelanA und Survivin Tumor-Antigenen durch mRNA Elektroporation), die eine breitere Immunantwort ermöglichen und nicht mehr auf Patienten mit einem bestimmten HLA-Typ beschränkt sind. Dieser Ansatz wird für die Vakzination gegen mutierte Tumor-Antigene weiter optimiert. Eine randomisierte, multizentrische Phase III Studie mit DZ, welche mit autologer Tumor-RNA beladen sind, wird 2013 bei Patienten mit Uveamelanom starten, deren Tumor eine mit ungünstiger Prognose assoziierte Monosomie 3 zeigt. Geplant ist - basierend auf entsprechenden präklinischen Arbeiten (siehe unten) - der adoptive Transfer durch RNA-Elektroporation reprogrammierter T-Zellen sowie der Einsatz von autologen regulatorischen T-Zellen.

RNA-Elektroporation zur Verbesserung von DZ-Vakzinen und zur Herstellung antigenspezifischer T-Zellen

Projektleiter: PD Dr. N. Schaft, Dr. J. Dörrie
Die RNA-Gruppe konzentriert ihre Forschung auf die 1) Optimierung von Impfungen gegen Melanome durch Modifikation von mRNA-transfizierten DZ sowie 2) die Generierung Tumor-spezifischer T-Zellen durch Transfer von T-Zell- und chimären Antigenrezeptoren (TCR, CAR).

Zu 1) In vitro nimmt der Prozentsatz der MelanA-spezifischen CD8+ T-Zellen nach wiederholter Restimulation mit der DZ-Vakzine ab. Nach Transfektion von mRNAs, welche für funktionell relevante Moleküle kodieren, konnte die Immunogenität von DZ massiv verbessert werden (sogenannte „Designer-DZ“, z. B. durch

Anschalten des NF κ B-Signalweges). Zudem konnte in in vitro Kulturen gezeigt werden, dass CD4+ T-Zellen, CD8+ T-Zellen und DZ gleichzeitig interagieren müssen, um eine wiederholte Stimulation von CTL zu gewährleisten. Zu 2) Chimäre für HIV1, CMV oder Ewing Sarkom spezifische TCRs/CARs konnten unter GMP-gerechten Bedingungen in T-Zellen über mRNA-Elektroporation eingebracht werden und sollen jetzt in einer klinischen Studie erprobt werden.

Funktionelle Untersuchung von Dendritischen Zellsubpopulationen und Antigenpräsentation

Projektleiterin: Prof. Dr. D. Dudziak
Die Emmy-Noether und BayGene Nachwuchsgruppe ‚Biologie Dendritischer Zellen‘ beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung von DZ-Subpopulationen im murinen und humanen System. DZ sind wichtige Antigen-präsentierende Zellen, die Immunantworten einleiten und Selbsttoleranz im Körper aufrecht erhalten können. Mittels Antigen-gekoppelter Antikörper konnte die Gruppe zeigen, dass DZ-Subpopulationen gezielt in vivo mit Antigenen im murinen System beladen werden können. Dabei zeigte sich, dass Antigen-beladene CD11c+CD8- DZ eher eine CD4+ T-Zellantwort induzierten und Antigen-beladene CD11c+CD8+ DZ zu einer besseren zytotoxischen CD8+ T-Zellantwort beitragen. Die in vivo Antigen-Beladung von DZ stellt daher eine wichtige Option in der Tumortherapie dar. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass murine CD11c+CD8- DZ das Molekül Autoimmune regulator gene (AIRE) zur Erhaltung peripherer Toleranz exprimieren (Kooperation Prof. Dr. M. Karlsson, Karolinska-Institut, Stockholm, Schweden). Derzeitig versucht die Arbeitsgruppe ihre Ergebnisse zur Antigen-Beladung von DZ vom murinen System in das humane System zu übertragen. In Kooperation mit verschiedenen klinischen Instituten (Erlangen, Bamberg) wurden dazu zunächst DZ-Subpopulationen und andere Antigen-präsentierende Populationen in verschiedenen humanen Geweben charakterisiert und neue Antigenbeladungs-Antikörper gegen humane Rezeptoren entwickelt.

Generierung, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel (EV)

Projektleiter: PD Dr. A. Baur
Diese Projektgruppe untersucht sowohl die molekularen Mechanismen, die zur Gene-

rierung von EV führen, als auch ihre Zusammensetzung und Funktion, insbesondere im Mikromilieu des malignen Melanoms und von HIV-infizierten T-Zellen. Interessanterweise finden sich in HIV- und Tumorpatienten deutlich mehr EVs. Sowohl beim malignen Melanom als auch bei HIV-infizierten Zellen handelt es sich bei der EV-Sekretion um einen Integrin-abhängigen Prozess, an dem die Signalproteine Paxillin, Pak1 und Pak2 wesentlich beteiligt sind. Die in Tumorpatienten divergent vorliegenden miRNA Muster in EVs deuten auf einen definierten Signalweg, welcher in der Pathogenese von Tumoren eine wichtige Rolle spielt.

Charakterisierung des Toponoms von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)

Projektleiter: Dr. A. J. Pommer

Die Arbeitsgruppe Toponom beschäftigt sich mit der Charakterisierung von Zellkulturen und Gewebe mit Hilfe der innovativen MELC-Technologie, welche die Anfärbung von bis zu 100 Antigenen auf ein und demselben Gewebeschnitt ermöglicht. Mittels MELC wurde ein großes Panel von murinen Leukozyten-Subpopulationen an einem einzigen Gewebeschnitt eines peripheren Lymphknotens (siehe Abbildung) sowie gesundes und entzündetes Gewebe vom Gehirn und Rückenmark im EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis) Model analysiert. Es wird versucht, die Technik von Cryo-Schnitten auf Paraffinschnitte umzusetzen. Die MELC-Technik kann für verschiedenste Fragestellungen in Grundlagenforschung, angewandter Medizin und Diagnostik eingesetzt werden.

Identifikation von Biomarkern für die Prognose und das Therapieansprechen des malignen Melanoms

Projektleiterin: Prof. Dr. L. Heinzerling

Die Forschungsgruppe Biomarker identifiziert Biomarker, um zukünftig optimierte Therapien für Tumorpatienten zu ermöglichen. Mittels halbautomatisierter mRNA-Isolation von Primärtumoren und Melanommetastasen (Kooperation Experimentelle Chirurgie) wurden 20 Indikatormoleküle, die in vorangegangenen Arrayversuchen identifiziert wurden, untersucht. Es konnten unterschiedliche Signaturen bei Ansprechern und Nicht-Ansprechern auf verschiedene Immuntherapien (DZ-Vakzination, Therapie mit anti-CTLA-4 Antikörper Ipilimumab) dargestellt werden. Eine große Biobank von

Melanompatienten, inkl. Mutationen, ist erstellt (Kooperation Experimentelle Pathologie/Pathologie).

Regulatorische T-Zellen als zellbasierte Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Projektleiter: Dr. C. Bosch-Voskens, Prof. Dr. G. Schuler

In einem über die Klinische Forschergruppe KFO 257 unterstützten Projekt beschäftigt sich diese Arbeitsgruppe mit regulatorischen T-Zellen (Treg). Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kommt es zu einer unzureichenden Expansion funktionell aktiver Treg-Zellen und damit zu fehlender Regulation von Effektor T-Zellen. Um eine zellbasierte Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu entwickeln, wurde ein Protokoll für eine optimierte Expansion von Treg-Zellen aus peripherem Blut von Colitis ulcerosa Patienten etabliert. In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 1 (Prof. Dr. M.F. Neurath) sollen diese in einer klinischen Studie intravenös verabreicht werden.

Identifikation und Modulation allergener Strukturen

Projektleiterin: Prof. Dr. V. Mahler

Diese Forschungsgruppe arbeitet an der Aufklärung relevanter Allergenstrukturen in Pflanzen und pflanzlichen Nahrungsmitteln und deren Modifikation, um hypoallergene Früchte im Rahmen eines Machbarkeitsnachweises zu erzeugen [Kooperation mit dem Lehrstuhl für Biochemie, FAU (Prof. Dr. U. Sonnewald); Paul-Ehrlich-Institut Langen (Prof. Dr. S. Vieths); Institut für Phytopathologie, Giessen (Prof. Dr. K. H. Kogel)]. Nach Identifikation von allergenen Zielstrukturen konnte bereits gezeigt werden, dass durch Einsatz von RNAi-Konstrukten relevante Allergene in planta herunterreguliert werden können, was in einem reduzierten Allergengehalt in Tomaten und Karotten resultierte.

Lehre

Die Beschäftigten der Klinik unterrichten Studierende der Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin und Biologie auf dem Gebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 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 dermatologischen Fortbildungsreihen für Ärztinnen und Ärzte.

Ausgewählte Publikationen

Biburger M, Aschermann S, Schwab I, Lux A, Albert H, Danzer H, Woigk M, Dudziak D, Nimmerjahn F (2011) Monocyte subsets responsible for immunoglobulin G-dependent effector functions in vivo. *Immunity*, 35: 932-44

Hofmann C, Höfflin S, Hückelhoven A, Bergmann S, Harrer E, Schuler G, Dörrie J, Schaft N, Harrer T (2011) Human T cells expressing two additional receptors (TETARs) specific for HIV-1 recognize both epitopes. *Blood*, 118: 5174-7

Paulus KE, Schmid B, Zajic D, Schäfer A, Mahler V, Sonnewald U (2012) Hypoallergenic profilin - a new way to identify allergenic determinants. *FEBS J*, 279: 2727-36

Eckhardt J, Ostalecki C, Kuczera K, Schuler G, Pommer AJ, Lechmann M (2013) Murine whole-organ immune cell populations revealed by multi-epitope-ligand cartography. *J Histochem Cytochem*, 61: 125-33

Lee JH, Wittki S, Bräu T, Dreyer FS, Krätzl K, Dindorf J, Johnston IC, Gross S, Kremmer E, Zeidler R, Schlötzer-Schreiber U, Lichtenheld M, Saksela K, Harrer T, Schuler G, Federico M, Baur AS (2013) HIV Nef, paxillin, and Pak1/2 regulate activation and secretion of TACE/ADAM10 proteases. *Mol Cell*, 49: 668-79

Lindmark E, Chen Y, Georgoudaki AM, Dudziak D, Lindh E, Adams WC, Loré K, Winqvist O, Chambers BJ, Karlsson MC (2013) AIRE expressing marginal zone dendritic cells balances adaptive immunity and T-follicular helper cell recruitment. *J Autoimmun*, 42: 62-70

Internationale Zusammenarbeit

Prof. P.G. Coulie, de Duve Institute, Université catholique de Louvain, Brussels: Belgium

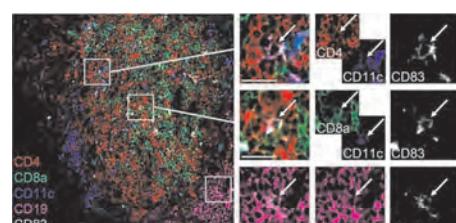
Prof. M.C. Nussenzweig, Rockefeller University, Rockefeller University, Laboratory of Molecular Immunology, New York: USA

Prof. J.V. Ravetch, Rockefeller University, Rockefeller University, Laboratory of Molecular Genetics and Immunology, New York: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

24.-25.03.2011: 6th International Symposium on the Clinical Use of Cellular Products, Erlangen

23.11.2011: DCs, T cells and beyond, Erlangen



CD83 (weiß) exprimiert von CD11c+(blau)/CD4+(rot), von CD11c+(blau)/CD8a+(grün) DZs und CD19+(magenta) B Zellen. Balken = 25 µm. (Eckhardt et al. 2013)

Hautklinik

Immunmodulatorische Abteilung

Adresse

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536725
Fax: +49 9131 8535799
www.immunmodulation.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. phil. Alexander Steinkasserer

Ansprechpartner

Prof. Dr. phil. Alexander Steinkasserer
Tel.: +49 9131 8536725
Fax: +49 9131 8535799
alexander.steinkasserer@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunmodulation mittels löslichem CD83 bei Autoimmunität und Transplantation
- Transkriptionelles in vivo Targeting von Dendritischen Zellen mittels humanem CD83-Promotor
- Die intrazelluläre Signaltransduktion von CD83 in Dendritischen Zellen
- Interaktion zwischen Dendritischen Zellen und Viren

Struktur der Einrichtung

An der Abteilung forschen über 20 Beschäftigte. Die fünf Arbeitsgruppen befassen sich mit immunologischen Fragestellungen, wobei die Umsetzung von Erkenntnissen aus der immunologischen Grundlagenforschung in neue Therapieverfahren beim Menschen einen Schwerpunkt darstellt. Ganz besonders stehen hierbei Autoimmunerkrankungen sowie die Vermeidung von Transplantatabstoßungen im Mittelpunkt. Ein zweiter Schwerpunkt befasst sich mit der Interaktion von Dendritischen Zellen und Viren (HSV-1, HCMV). Durch die Aufklärung spezifischer viraler Immun-Evasionsmechanismen sollen neue Therapiestrategien entwickelt werden. Die Arbeiten werden hauptsächlich durch drittmittelfinanzierte Projekte (u. a. von der DFG, SFB, GK, Stiftungen etc.) unterstützt.

Forschung

Immunmodulation mittels löslichem CD83 bei Autoimmunität und Transplantation

Projektleiterin: Dr. E. Zinser

In dieser Projektgruppe steht das lösliche CD83-Molekül (sCD83) im Mittelpunkt. Mit Hilfe eines rekombinant hergestellten löslichen CD83-Moleküls konnten u. a. die Läh-

mungsscheinungen in einem Tiermodell der frühen entzündlichen Phase der humanen Multiplen Sklerose sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch gehemmt werden. Auch bei Transplantationsstudien war die Blockade des Immunsystems mittels sCD83 sehr erfolgreich, denn die Abstoßung von Haut-, Herz- und Hornhaut-Transplantaten konnte sehr erfolgreich verhindert werden. Bezuglich des biologischen Wirkmechanismus konnten wir zeigen, dass sCD83 regulatorische T-Zellen induziert und dass die Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO) eine ganz entscheidende Rolle spielt. Ein „natürlich“ vorkommendes, lösliches CD83-Moleköl wurde im Serum von Tumorpatienten isoliert und korrelierte bei CLL-Patienten mit dem „Treatment Free Survival“. Das therapeutische Potential des CD83-Moleküls soll mittelfristig in klinischen Phase I Studien auch für Menschen zugänglich gemacht werden.

Transkriptionelles in vivo Targeting von Dendritischen Zellen mittels humanem CD83-Promotor

Projektleiterin: Dr. I. Knippertz

Ziel der Arbeitsgruppe ist die funktionelle Charakterisierung des humanen CD83 Promotors in reifen Dendritischen Zellen (DZ). Das membranständige humane CD83 Moleköl (mCD83) ist ein 45 kDa großes Glycoprotein, das stark auf der Oberfläche von reifen DZ exprimiert wird. Da CD83 nicht von unreifen DZ gebildet wird, ist die Erforschung der transkriptionellen Regulationseinheit, dem CD83 Promotor, von großem Interesse für die Modulation von reifen DZ und die damit von uns angestrebte gezielte in vivo Genexpression von therapeutischen Genen im Rahmen einer DZ-vermittelten Vakzination. Hierfür soll unter der Kontrolle des Zelltyp- und Stadium-spezifischen CD83 Promotors die Expression spezifischer immunmodulatorischer und therapeutischer Moleküle direkt im Patienten ermöglicht werden. Die Charakterisierung des humanen CD83 Promotors erfolgte hierbei zunächst durch eine ChIP-chipTM Microarray Analyse, mittels derer, neben dem Minimalpromotor, ein zusätzlicher Enhancer identifiziert werden konnte. Durch weiterführende bioinformatische Analysen konnte darüber hinaus ein weiterer Promotorabschnitt gefunden werden, der zusammen mit dem Minimalpromotor und dem Enhancer einen ternären Promotorkomplex bildet. Im Weiteren wurde die transkriptionelle-, v. a. aber die Zelltyp- und Reifungs-spezifische Funktionalität dieses ternären Komplexes experimentell bestätigt. Die

am Prozess beteiligten Transkriptionsfaktoren konnten ebenfalls identifiziert werden.

Die intrazelluläre Signaltransduktion von CD83 in Dendritischen Zellen

Projektleiter: Dr. M. Stein, K. Blume

Der Schwerpunkt des Forschungsprojektes liegt in der strukturellen Analyse und der Charakterisierung der Signaltransduktion des membranständigen CD83-Moleküls. Spezifische Bindungsdomänen/-partner konnten mit Hilfe eines „Yeast Two Hybrid Screens“ isoliert werden. Durch Mutagenese, Transfektion, Co-Immunpräzipitation und Immunfluoreszenzstudien wurde die Protein-Protein-Interaktion, N-Glykosylierung und Aktivierung des mCD83 auf molekularbiologischer Ebene weiter untersucht. Zur in silico Identifizierung spezifischer Bindungsstellen wurde darüber hinaus eine bioinformatische Modeling-Studie durchgeführt. Ziel des Projektes ist es, die Charakterisierung des Signalweges des mCD83 in reifen humanen DZ aufzuklären und somit einerseits weitere fundierte Einblicke in die Funktion von reifen DZ zu erlangen und andererseits neue therapeutische Targets zu identifizieren.

Interaktion zwischen Dendritischen Zellen und Viren

Projektleiter: Dr. M. Kummer

Die Projektgruppe „DZ und Viren“ untersucht die Rolle der DZ bei viralen Infektionen, insbesondere HSV-1 und HCMV. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten in den vergangenen Jahren mehrere, Virus-spezifische Immunevasionsmechanismen identifiziert werden. Unter anderem bewirkt HSV-1 im Zuge der Infektion reifer DZ eine spezifische, Proteasom-abhängige Degradation des Oberflächenmoleküls CD83, welches zu einer reduzierten T-Zellaktivierung führt. Der exakte Mechanismus dieser Degradation ist Gegenstand unserer aktuellen Forschung. Darüber hinaus führt die Infektion von reifen DZ mit HCMV zur Abspaltung eines löslichen CD83-Moleküls, welches immunsuppressive Eigenschaften besitzt. Außerdem konnten wir zeigen, dass die Infektion reifer DZ mit HSV-1 über den Verlust des Interferon- γ Rezeptors 1 zu einer Hemmung des STAT1-Signalweges führt. In weiteren Untersuchungen beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Replikation von HSV-1 in reifen DZ. Entgegen früherer Berichte konnten wir zeigen, dass HSV-1 sehr wohl in reifen DZ repliziert, allerdings ist diese Replikation sehr ineffizient. Dass dies dennoch von biologischer Bedeutung ist, zeigt die Tatsache, dass die neu entstandenen Viren

über Zell-Zell-Kontakt an andere Zellen, auch primäre, weitergegeben werden können. Bei dieser Weitergabe spielt offenbar das virale Glykoprotein gE eine entscheidende Rolle. Ein weiterer Schwerpunkt stellt die HSV-1 Inhibition der DZ-Migration dar, welche ebenfalls zu einer Blockade der T-Zellaktivierung führt.

Lehre

Die Beschäftigten der Abteilung unterrichten vor allem Studierende der Molekularen Medizin und Biologie auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Immunologie. Die Ausbildung findet in Form von Vorlesungen, Seminaren, Laborpraktika, Bachelor-, Master- und Dissertationenarbeiten statt. Darüber hinaus wird der SFB 643 (Strategien der zellulären Immunintervention, siehe eigener Bericht) zusammen mit der Hautklinik koordiniert.

Ausgewählte Publikationen

Goldwich A, Prechtel AT, Mühl-Zürbes P, Pangratz NM, Stössel H, Romani N, Steinkasserer A, Kummer M (2011) Herpes simplex virus type I (HSV-1) replicates in mature dendritic cells but can only be transferred in a cell-cell contact-dependent manner. *J Leukoc Biol*, 89: 973-9

Knippertz I, Stein MF, Dörrie J, Schaft N, Müller I, Deinzer A, Steinkasserer A, Nettelbeck DM (2011) Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies. *Int J Hyperthermia*, 27: 591-603

Seifartha C, Littmann L, Resheq Y, Rössner S, Goldwich A, Pangratz N, Kerek F, Steinkasserer A, Zinser E (2011) MCS-18, a novel natural plant product prevents autoimmune diabetes. *Immunol Lett*, 139: 58-67

Theodoridis AA, Eich C, Figgdr CG, Steinkasserer A (2011) Infection of dendritic cells with herpes simplex virus type 1 induces rapid degradation of CYTIP, thereby modulating adhesion and migration. *Blood*, 118: 107-15

Schieren S, Hesse A, Knippertz I, Kaempgen E, Baur AS, Schuler G, Steinkasserer A, Nettelbeck DM (2012) Human dendritic cells efficiently phagocytose adenoviral oncolysate but require additional stimulation to mature. *Int J Cancer*, 130: 1682-94

Zinser E, Rössner S, Littmann L, Pangratz N, Schuler G, Steinkasserer A (2012) The IL-2 diphtheria toxin fusion protein denileukin difitox modulates the onset of diabetes in female nonobese diabetic animals in a time-dependent manner and breaks tolerance in male nonobese diabetic animals. *J Immunol*, 189: 1173-81

Internationale Zusammenarbeit

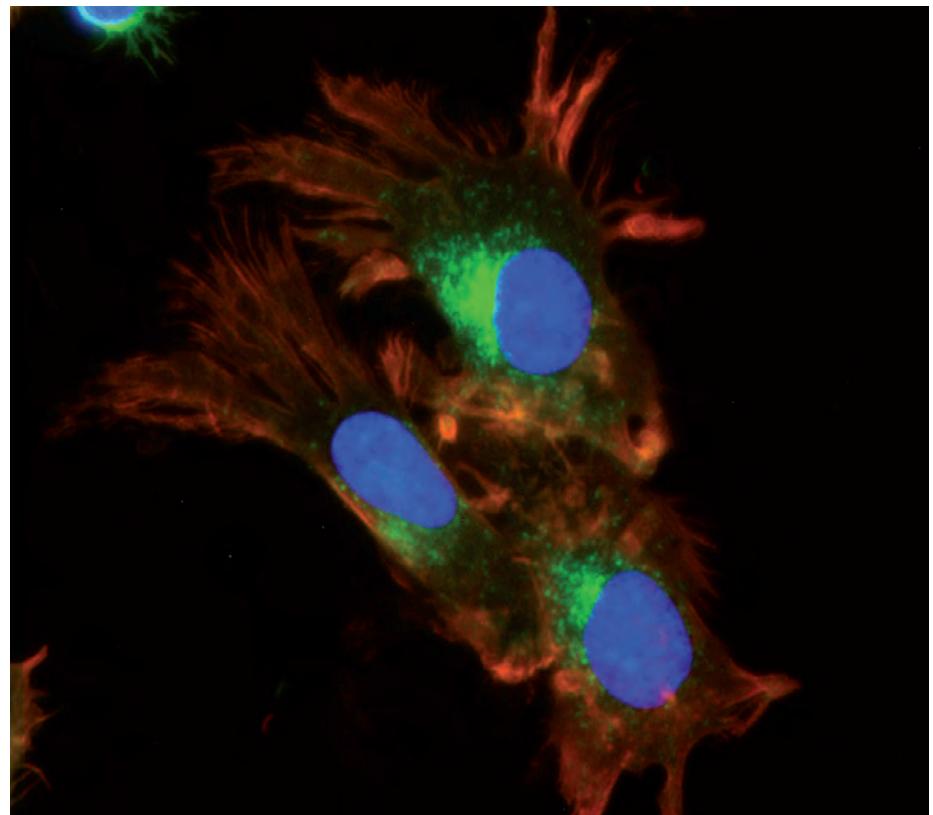
Prof. Dr. H. Wang, Lawson Health Research Institute, University of Western Ontario, London: Canada

Prof. Dr. Carl C. Figgdr, Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, Nijmegen: The Netherlands

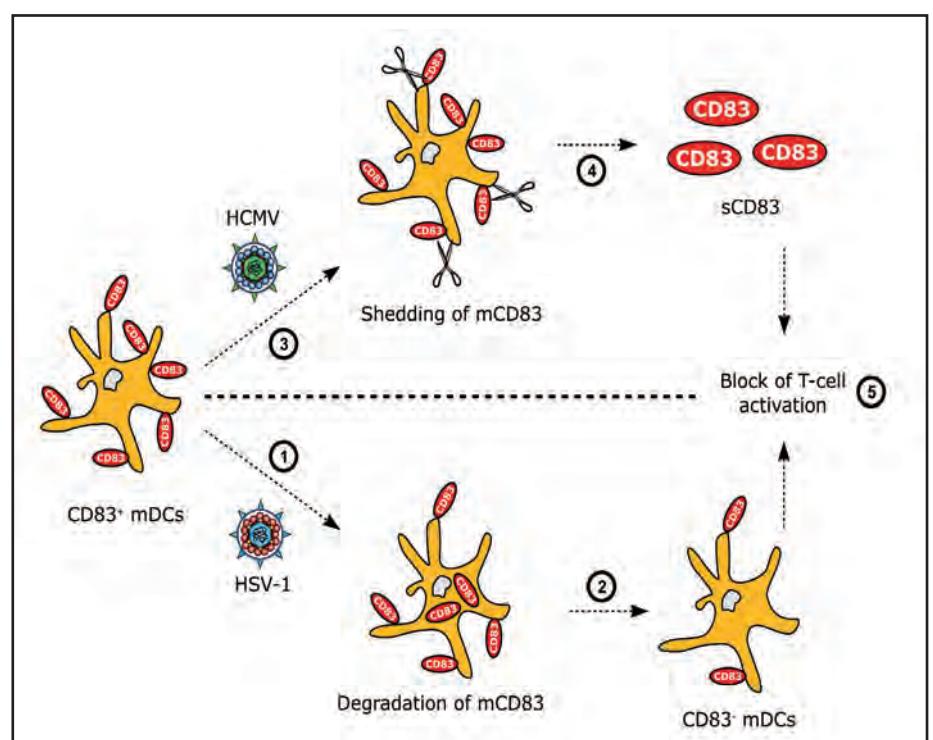
Prof. Dr. R.D. Everett, MRC-Center for Virus Research, University of Glasgow, Glasgow: UK

Prof. Dr. N. Romani, Department of Dermatology, Medical University Innsbruck, Innsbruck: Austria

Prof. Dr. U. Grohmann, University of Perugia, Perugia: Italy



Immunfluoreszenzfärbung reifer Dendritischer Zellen



CD83 ist ein Target HSV-1- und HCMV vermittelter Immun-Evasionsmechanismen

Herzchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Herzchirurgie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
www.herzchirurgie.med.uni-erlangen.de

Direktor

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

- Chronische Abstoßung von Allotransplantaten
- Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)
- Neuropeptidfreisetzung am Herzen
- Ökonomie und Management
- Selektive Retroperfusion am Herzen
- Tissue Engineering kardiovaskulärer Strukturen

Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 20 ärztliche Beschäftigte. Die Forschung wird durch alle ärztlichen Beschäftigten, sieben Promovierende und zwei technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

Forschung

Chronische Abstoßung von Allotransplantaten

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. Ziel dieses Projektes ist 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. In einer ersten Reihe von Experimenten konn-

te 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 vasculäre glatte Muskelzellen im murinen Aortentransplantat-Modell als die Kontrollen. Die Erkenntnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, 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.

Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links- oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)

Die orthotope Herztransplantation stellt nach wie vor die Therapie der Wahl für herzinsuffiziente Patienten dar. Durch eine zunehmende Verknappung der Spenderorgane stirbt heutzutage eine große Anzahl von Patienten. Dieser Patientengruppe bleibt als einzige Alternative eine sogenannte „Überbrückungstherapie“ bis zur Herztransplantation mit einem implantierbaren Unterstützungssystem. Bei stark fortgeschrittenem Krankheitsbild und Nichtverfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans können solche Patienten mit Hilfe eines linksventrikulären Unterstützungssystems oder bei zusätzlichem Versagen des „rechten Herzens“ mit einem biventrikulären Unterstützungssystem stabilisiert werden.

Neuropeptidfreisetzung am Herzen

Projektleiter: PD Dr. T. 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 kardioprotектив wirkt und die experimentelle Infarktgröße verringerte.

Das Ziel dieser Arbeitsgruppe (Kooperation mit Prof. Dr. K. Messlinger, Institut für Physiologie und Pathophysiologie) 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: PD Dr. R. Feyrer, U. Kunzmann Seit dem Jahre 2002 ist in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinmanagement der FAU ein Forschungsschwerpunkt Ökonomie und Management etabliert. Die Projektleiter 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 Herzchirurgische Klinik. 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 Anästhesiologischen Klinik 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.

Selektive Retroperfusion am Herzen

Es sollten Erkenntnisse über die häodynamischen, metabolischen und histologischen Auswirkungen der Retroperfusion (RP) gewonnen werden. Zielsetzung dieser Langzeitversuche war es, diese Methode als alternative Maßnahme zur Myokardrevaskularisation zu evaluieren. Diese Studien konnten an Versuchstieren, die eine Zeitspanne von drei Monaten überlebten, zeigen, dass die selektive RP in der Lage

ist, einen akuten Verschluss des R. interventricularis paraconalis zu kompensieren. Dazu sind gewisse Versuchsbedingungen, wie z. B. die Ligatur der Begleitvene, eine conditio sine qua non. Außerdem ist es wichtig, besondere Druckbedingungen und Flussraten in den arteriellen Conduits herzustellen (Minimaldruck 60mmHg, Minimalfluss 40ml/min) oder zu vermeiden (Maximaldruck von 80mmHg, Maximalfluss 80ml/h). Inwiefern diese tierexperimentellen Untersuchungen und Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, bleibt Limitationen unterworfen. Durch diese Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die selektive Retroperfusion ein Verfahren darstellt, das für Patienten mit KHK ohne andere Behandlungsoption eine Alternative zur Bypass-OP darstellt. Weiterführende Studien, die die Effektivität eines zweizeitigen Vorgehens untersuchen (Ligatur der LAD-Vene, dann Arterialisierung der Koronarvene) sowie eine molekularbiologische Analyse der Neoangionese faktoren könnten zu einer weiteren klinischen Verbreitung dieser Methode beitragen.

Tissue Engineering kardiovaskulärer Strukturen

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 vaskulären Zellen beschrieben wurde. Die Peptide wurden zur ausreichenden Zelladhäsion in Kombination mit RGD (Fibronektin) in eine Polyethylenglycol-Gelmatrix (PEG) inkorporiert. Bei einer mittleren Migrationsgeschwindigkeit 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.

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.

Ausgewählte Publikationen

- Harig F, Schmidt J, Hoyer E, Eckl S, Adamek E, Ertel D, Nooh E, Amann K, Weyand M, Ensminger SM (2011) Long-term evaluation of a selective retrograde coronary venous perfusion model in pigs (*Sus scrofa domesticus*). Comp Med, 61: 150-7
- Heim C, Eckl S, Abele-Ohl S, Ramsperger-Gleixner M, Mahmoudian S, Stamminger T, Weyand M, Ensminger SM (2011) Murine Cytomegalovirus Infection Is Associated with Increased Number of T- and Dendritic Cells in Murine Aortic Allografts J Heart Lung Transplant, 30 S: S138-S138
- Ramsperger-Gleixner M, Spriewald BM, Tandler R, Konduweit M, Amann K, Weyand M, Ensminger SM (2011) Increased transcript levels of TNF- α , TGF- β , and granzyme B in endomyocardial biopsies correlate with allograft rejection. Exp Clin Transplant, 9: 387-92
- Strecker T, Munch F, Weyand M (2012) One hundred ten days of extracorporeal membrane oxygenation in a young women with postpartum cerebral venous thrombosis and acute respiratory distress syndrome. Heart Surg Forum, 15(4): E180-E181
- Abele-Ohl S, Leis M, Wollin M, Mahmoudian S, Hoffmann J, Müller R, Heim C, Spriewald BM, Weyand M, Stamminger T, Ensminger SM (2012) Human cytomegalovirus infection leads to elevated levels of transplant arteriosclerosis in a humanized mouse aortic xenograft model. Am J Transplant, 12: 1720-9
- Abele-Ohl S, Heim C, Eckl S, Weyand M, Stamminger T, Ensminger SM (2012) Procurement regimens to reduce ischemia reperfusion injury of vascular grafts. Eur Surg Res, 49: 80-7

Herzchirurgische Klinik

Kinderherzchirurgische Abteilung

Adresse

Loschgestr. 15
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534010
Fax: +49 9131 8534011
www.kinderherzchirurgie.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar
Tel.: +49 9131 8534010
Fax: +49 9131 8534011
kinderherzchirurgie@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Aortenbogenchirurgie
- Biomaterialbank für kongenitale Herzfehler
- Entwicklung neuer Operations- und Behandlungsverfahren für das univentrikuläre Herz
- Myokardprotektion - Vergleichsstudie verschiedener kardioplegischer Lösungen
- Pulmonalklappenchirurgie/Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
- Untersuchung der fröhkindlichen Differenzierung von Zellen des Immunsystems im Thymusgewebe und peripheren Blut
- Untersuchung der Migration von Weichmäschern in das Patientenblut

Struktur der Einrichtung

An der Kinderherzchirurgischen Abteilung in der Herzchirurgischen Klinik arbeiten vier ärztliche Beschäftigte. Die Abteilung ist klinisch und wissenschaftlich eng verknüpft mit der Kinderkardiologischen Abteilung an der Kinder- und Jugendklinik. Im Mai 2009 wurde gemeinsam das universitäre Kompetenznetz für angeborene Herzfehler in Nordbayern gegründet. Über ein telemedizinisches Netz wird eine optimale Versorgung operierter und interventionell behandelter Patienten mit angeborenen Herzfehlern ermöglicht. Derzeit werden acht Promovierende betreut.

Forschung

Aortenbogenchirurgie

Die Aortenbogenchirurgie ist seit langem ein Forschungsschwerpunkt der kinderherzchirurgischen Abteilung. Verschiedene organprotektive Verfahren wurden durch die Forschergruppe klinisch etabliert. Kindliche

Aortenbogenoperationen erfolgen in hypothermer Low-flow-Perfusion unter Vermeidung des tief hypothermen Kreislaufstillstandes. Die herzchirurgische Grundlagenforschung hierzu wurde mit dem höchsten wissenschaftlichen Preis der deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie ausgezeichnet. Bereits vorher wurden Teile des Projektes mit dem „Congenital Heart Surgery Award“ der EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) ausgezeichnet. Aktuell steht die tierexperimentelle Validierung der hypothermen low-flow-perfusion in Kombination mit einer beating-heart-Technik im Vordergrund. Das Projekt wird durch Mittel aus dem ELAN-Fond der Medizinischen Fakultät gefördert.

Biomaterialbank für kongenitale Herzfehler

In Zusammenarbeit mit der kinderkardiologischen Abteilung (Dr. O. Toka) wurde im September 2008 eine Biomaterialbank für Kinder mit angeborenem Herzfehler eingerichtet. Im OP anfallende Proben werden systematisch konserviert und neben der pathologisch-anatomischen Untersuchung auch der Biomaterialbank zugeführt und konserviert. In Zusammenarbeit mit dem durch das BMBF geförderten Kompetenznetz angeborener Herzfehler in Berlin wurde in Erlangen damit die umfassendste Biomaterialbank für Kinder mit kongenitalem Herzfehler etabliert. Dr. O. Toka erhielt für seine Vorarbeiten im Rahmen dieses Projektes eine umfassende Forschungsförderung von der Deutschen Stiftung für Herzforschung.

Entwicklung neuer Operations- und Behandlungsverfahren für das univentrikuläre Herz

Die Extremvariante angeborener Herzfehler stellen univentrikuläre Herzen mit nur einer komplett entwickelten Herzkammer dar. Die erfolgreiche Behandlung dieser Vitien erfolgt systematisch in drei Stufen, wobei einzelne Behandlungsverfahren ein äußerst hohes Mortalitätsrisiko beinhalten. Ziel der Abteilung war und ist es, diese kritischen Operationsverfahren auf eine Risikostufe zu senken, wie wir sie bei anderen Neugeborenenoperationen kennen. Dies gilt insbesondere für das hypoplastische Linksherzsyndrom, bei dem die erste operative Behandlung ein durchschnittliches Risiko von ca. 30% Sterblichkeit in Europa beinhaltet. Gemeinsam mit der Kinderkardiologischen Abteilung hat man in Erlangen erfolgreich Ver-

fahrensabläufe etablieren können, so dass das operative Risiko im UK Erlangen für dieses Verfahren deutlich niedriger liegt (<15%). Parallel dazu wurde im Dezember 2010 ein neuartiges operatives Verfahren entwickelt, dessen Erprobung von der Ethik-Kommission des UK Erlangen genehmigt wurde.

Myokardprotektion - Vergleichsstudie verschiedener kardioplegischer Lösungen

In einem weiteren Projekt wird die Myokardprotektion während Routine-Operationen untersucht. Es werden dabei unterschiedliche kardioplegische Lösungen hinsichtlich ihrer kardioprotektiven Eigenschaften miteinander verglichen. Standardvorgehen ist die Applikation von blutfreier Kardioplegie im Neugeborenen- und Säuglingsalter; im Bereich der Herzchirurgie Erwachsener ist die Blutkardioplegie etabliert. Ziel der Studiengruppe Myokardprotektion ist es, eine möglichst optimale Kardioprotektion bei Kindern mit angeborenem Herzfehler, z. B. durch die Anwendung einer modifizierten Blutkardioplegie, zu erreichen. Dazu werden perioperativ umfangreich Labor- und Hämodynamik-Parameter erhoben und in einem ausführlichen Patientenregister erfasst.

Pulmonalklappenchirurgie / Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes

Viele angeborene Herzfehler beinhalten eine notwendige Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit Verwendung von prothetischem Material. Häufig müssen klappentragende Conduits verwendet werden, die leider im Laufe des Lebens mehrmals ausgetauscht werden müssen. Ursachen hierfür sind fehlendes Wachstum und eine verschleißbedingte Degeneration. Die Implantation von sogenannten Matrix-Klappen ohne antigene Oberfläche aus zellfreiem Klappen- und Gefäßgrundgerüst wird vielerorts bereits als ultimative Lösung propagiert. Gemeinsam mit dem Zell-Labor der Medizinischen Klinik 2 (Prof. Dr. C. Garlichs, PD Dr. Y. Cicha) wurden explantierte Matrix-Klappen systematisch untersucht, wobei festgestellt werden konnte, dass für die Degeneration dieser Klappen ähnliche Pathomechanismen wie für herkömmliche Conduits älterer Bauart (Xenografts, Homografts) verantwortlich sind. Trotzdem wird im Tissue Engineering implantierbarer, nicht-antigener und wachsender Biomaterialien die Zukunft der kin-

derherzchirurgischen Implantate gesehen, weshalb weiter in dieser Richtung geforscht wird.

Untersuchung der frühkindlichen Differenzierung von Zellen des Immunsystems im Thymusgewebe und peripheren Blut

In Zusammenarbeit mit der Hautklinik (Prof. Dr. D. Dudziak) und der Medizinischen Klinik 5 - Hämatologie und internistische Onkologie (Prof. Dr. E. Ullrich) wurde ein Projekt zur Differenzierung von immunkompetenten Zellen aus dem Thymus und peripherem Blut bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern etabliert. Der routinemäßig bei jeder Kinderherzoperation entnommene Thymus wird dabei systematisch aufgearbeitet und auf seine immunkompetenten Zellen hin untersucht. Das periphere Blut der Patienten wird auf die im Thymus gefundenen Subpopulationen hin untersucht, um Informationen zur natürlichen Reifung des Immunsystems zu gewinnen. Das Projekt wird durch Mittel aus dem ELAN-Fond der Medizinischen Fakultät gefördert.

Untersuchung der Migration von Weichmachern in das Patientenblut

Einen aktuellen Forschungsschwerpunkt stellt die Untersuchung der Migration von Phthalat-Weichmachern (DEHP) aus den Schläuchen der Herz-Lungen-Maschine dar. Diese Weichmacher besitzen toxisches Potential im Blut der Patienten, insbesondere bei Kindern.

Die Kinderherzchirurgische Abteilung untersucht in einem gemeinsamen Projekt mit der Kardiotechnik und dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (Prof. Dr. T. Goeen) alternative Weichmacher hinsichtlich ihrer Auswaschung und alternative Materialien, welche auf Weichmacher verzichten. Das Thema hat aktuelle Brisanz. So wurden in den letzten Jahren immer wieder Verunreinigungen mit Weichmachern im Kinderspielzeug aus Plastik, in Babyflaschen und Nuckeln gefunden. Es ist erwiesen, dass Weichmacher als „endokrine Disruptoren“ insbesondere bei Kindern eine Veränderung der Entwicklung der Fortpflanzungsorgane und der Fruchtbarkeit bewirken.

Lehre

Neben den traditionellen Unterrichtsformen mit Hauptvorlesung und studentischem Blockpraktikum werden ganzjährig Famulaturen und

Hospitalisationen angeboten. Spezielle Operations-techniken, die Anatomie und Pathogenese der angeborenen Herzfehler werden in separaten PJ- und Studierendenseminaren in kleinen Gruppen unterrichtet. Das Teaching im Operationssaal ist durch die moderne Ausstattung visuell über vergrößernde Screens möglich.

Ausgewählte Publikationen

Cicha I, Rüffer A, Cesnjevar R, Glöckler M, Agaimy A, Daniel WG, Garlicks CD, Dittrich S (2011) Early obstruction of decellularized xenogenic valves in pediatric patients: involvement of inflammatory and fibroproliferative processes. Cardiovasc Pathol, 20: 222-31

Dragu A, Birkholz T, Kleinmann JA, Schnürer S, Münch F, Cesnjevar R, Schmidt J, Taeger C, Kneser U, Horch RE (2011) Extracorporeal perfusion of free muscle flaps in a porcine model using a miniaturized perfusion system. Arch Orthop Trauma Surg, 131: 849-55

Ruffer A, Cicha I, Dittrich S, Cesnjevar RA (2011) Re: Early failure of xenogenous de-cellularised pulmonary valve conduits: a word of caution! Reply. Eur J Cardiothorac Surg, 39: 284-284

Rüffer A, Arndt F, Potapov S, Mir TS, Weil J, Cesnjevar RA (2011) Early Stage 2 Palliation Is Crucial in Patients With a Right-Ventricle-to-Pulmonary-Artery Conduit. Ann Thorac Surg, 91: 816-22

Rüffer A, Wittmann J, Potapov S, Purbojo A, Glöckler M, Koch AM, Dittrich S, Cesnjevar RA (2012) Mid-term experience with the Hancock porcine-valved Dacron conduit for right ventricular outflow tract reconstruction. Eur J Cardiothorac Surg, 42: 988-95

Rüffer A, Webinger J, Glöckler M, Purbojo A, Dittrich S, Cesnjevar RA, Carbon R (2012) Pericardial cyst or teratoma? Change of strategy during mediastinal tumor surgery. Thorac Cardiovasc Surg, 60: 488-90



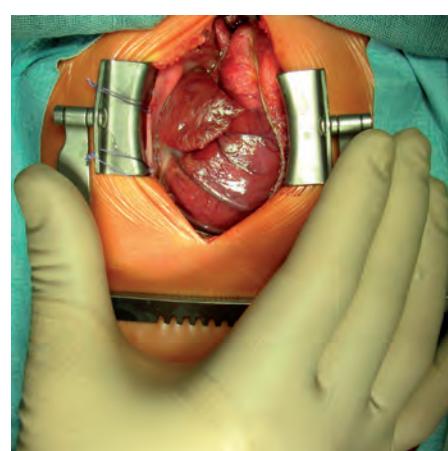
Blick in den kinderherzchirurgischen Operationssaal

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. M.R. de Leval, Cardiothoracic Unit, Great Ormond Street Hospital, London: UK

Prof. Dr. A. Philips, Cincinnati Children's, Cincinnati: USA

Prof. Dr. J. Cheatham, Nationwide Children's Hospital, Columbus: USA



Neugeborenenherzgröße im Vergleich zur Hand des Operateurs

Humangenetisches Institut

Lehrstuhl für Humangenetik

Adresse

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

Direktor

Prof. Dr. med. André Reis

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Entwicklungsgenetik
- Genetik komplexer Erkrankungen
- Genetische Faktoren der geistigen Behinderung
- Wachstumsstörungen

Struktur der Einrichtung

Das Humangenetische Institut ist in Lehre, Forschung und Krankenversorgung aktiv. Am Institut arbeiteten Ende 2012 insgesamt 51 Beschäftigte, davon 17 wissenschaftliche Beschäftigte (Naturwissenschaftler und Ärzte), zehn Promovierende, 24 technische und administrative Beschäftigte sowie zusätzlich acht Diplom- und Masterstudierende. Zehn Beschäftigte 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. Beschäftigte des Institutes sind an verschiedenen Forschungsverbünden (BMBF, Forschergruppen) beteiligt. Der Institutsleiter koordinierte einen BMBF-geförderten Verbund des nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFNplus) zum Thema genetische Ursachen der geistigen Behinderung (MRNET). Er ist außerdem Senatsvorsitzender der FAU sowie Sprecher des IZKF an der Medizinischen Fakultät. Ferner war Prof. Dr. A. Reis bis Juni 2012 in zweiter Amtsperiode Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH). Der Lehrstuhl betreut zwei IZKF-Core Units, "Z3 Genomik-Plattform" für die Durchführung von Microarray-Analysen und "Z4 DNA-Extraktions-

plattform (Biobank)" für qualitätsgesicherte DNA-Extraktion aus Blutproben insbesondere für klinische Studien, sowie eine interfakultäre Core Unit „Ultradeep Sequencing“ für massiv parallele Sequenzierungen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die klinische und molekulare Syndromologie.

Forschung

Entwicklungsgenetik

Projektleiter: Prof. Dr. A. Winterpacht

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung von Entwicklungsprozessen und deren individueller Variabilität. Hierzu gehören epigenetische Mechanismen und regulatorische Netzwerke der Organogenese und Zelldifferenzierung sowie die Identifizierung von Varianten in einzelnen Komponenten dieser Prozesse. Die Projekte beschäftigen sich mit:

1. dem Gen SPOC1 (PHF13), dessen Expression mit der Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziiert ist. Die Gruppe konnte zeigen, dass SPOC1 als epigenetischer „reader“ und Vermittler von Histonmodifikationen fungiert, der eine wichtige Rolle in der Mitose sowie bei der epigenetischen Kontrolle der Meiose und des Erhalts und der Differenzierung spermatogonaler Stammzellen spielt;
2. dem Nervensystem, bei dem in einem Kooperationsprojekt mit der anästhesiologischen und der chirurgischen Klinik in Erlangen im Rahmen der klinischen Forschergruppe 130 (KFO 130; vergleiche eigener Bericht) nach Suszeptibilitäts-Faktoren der postoperativen Schmerzwahrnehmung gesucht wird.

Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. A. Reis

Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekannten Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Diese Arbeitsgruppe sucht nach genetischen Suszeptibilitätsfaktoren durch Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven. Die Arbeiten wurden teilweise vom BMBF gefördert. In einem großen, genomweiten Ansatz wurden in einer internationalen Kooperationsstudie neue Suszeptibilitätsfaktoren für Psoriasis identifiziert. Im Suszeptibilitätsgen für Psoriasisarthritis TRAF3IP2 wurden seltene Missense-Varianten identifiziert, die jedoch, anders als die zuvor entdeckte häufige Variante, nicht die Bindung mit dem Interaktionspartner TRAF6 beeinflussen. Darüber hinaus konnte in

einer größeren Stichprobe die zuvor gefundene Assoziation der Psoriasis zum kopienzahlvariablen β-Defensincluster bestätigt werden. Für das PEX-Syndrom sowie für das das assoziierte PEX-Glaukom konnte die Arbeitsgruppe durch eine genomweite Assoziationsstudie das Gen CNTNAP2 als Kandidatengen identifizieren. Die Funktion von CNTNAP2 ist noch weitestgehend unbekannt. Zudem identifizierte die Gruppe Mutationen in ASB10, welches für einen essentiellen Faktor für den Abfluss aus der Augenkammer kodiert, als eine Ursache des familiären primären Offenwinkelglaukoms. Außerdem waren Beschäftigte des Institutes in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik an verschiedenen Publikationen zu genetischen Risikofaktoren bei gynäkologischen Erkrankungen, wie dem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrom sowie den Ovarial-, Brust- und Endometriumkarzinomen, beteiligt.

Genetische Faktoren der geistigen Behinderung

Projektleiter: PD Dr. R. Abou Jamra, Prof. Dr. A. Reis, Dr. C. Zweier

Die Aufklärung der Ursachen der geistigen Behinderung/Intelligenzminderung ist ein großer Schwerpunkt am Institut. Die erste Arbeitsgruppe untersuchte mittels Homozygotiekartierung über 100 Familien mit autosomal rezessiver Intelligenzminderung und identifizierte AP4-Defizienz als ein neues Syndrom, das durch Mutationen in einem der vier Untereinheiten des AP4-Komplexes verursacht wird. Die zweite Arbeitsgruppe identifizierte heterozygote Funktionsverlust-Mutationen in ARID1B, das für eine Untereinheit des SWI/SNF-A Chromatin-Remodelling-Komplexes kodiert, als relativ häufige Ursache für unspezifische Intelligenzminderung. Im Rahmen einer größeren Kooperationsstudie führte die Gruppe Exomsequenzierungen in 51 Eltern/Kind-Trios durch. Die Detektierung pathogener oder sehr wahrscheinlich pathogener de novo Mutationen in 45-55% der Betroffenen trug maßgeblich zum Verständnis der genetischen Ursachen sporadischer Intelligenzminderung bei. Die dritte Arbeitsgruppe identifizierte und charakterisierte eine Triplikation des MAPT-Gens aus der Mikrodeletionsregion 17q21.31 und trug damit zur Charakterisierung der Genotypen und Phänotypen in dieser Region bei. Weiterhin trug die Gruppe zur Beschreibung des Nicolaides-Baraitser Syndroms sowie zur Identifizierung von krankheitsverursachenden Mutationen im SMARCA2-Gen bei.

Wachstumsstörungen

Projektleiter: PD Dr. C. Thiel

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Wachstumsstörungen erlaubt Einblicke in die Regulation fundamentaler zellulärer Prozesse. Die Arbeitsgruppe führt genetische Strategien der Positions克lonierung zur Identifikation und funktionellen Charakterisierung von idiopathischem Kleinwuchs und Skelettdysplasien durch. Die Arbeiten wurden teilweise vom BMBF (SKELNET-Verbund), ELAN-Fond und von der DFG gefördert. Im NEK1-Gen konnten Funktionsverlust-Mutationen ursächlich mit einer seltenen Skelettdysplasie, Kurzrippen-Polydaktylie Syndrom Typ Majewski, in Verbindung gebracht werden. Verlust an funktionellem NEK1-Protein führt zu einer verminderten Ausprägung und zu einer morphologischen Veränderung des Primären Ziliums (Ciliopathie). Ferner führte die Kartierung und funktionelle Charakterisierung eines chromosomalen Bruchpunktes zum Nachweis eines Defekts in der Histonaetyltransferase MYST4/KAT6B als zugrunde liegender Defekt bei einem Patienten mit einem Noonan-Syndrom ähnlichen Phänotyp.

Lehre

Das Institut ist an der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin und den Bachelor- und Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie beteiligt. Im Berichtszeitraum wurden 21 Abschlussarbeiten (Diplom bzw. Master of Science) in Molekularer Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie am Institut angefertigt. Schließlich werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsarbeiten betreut. Prof. Dr. A. Winterpacht erhielt in den Sommersemestern 2011 und 2012 jeweils den Preis als bester Dozent im Studiengang Molekulare Medizin.

Ausgewählte Publikationen

Abou Jamra R, Philippe O, Raas-Rothschild A, Eck SH, Graf E, Buchert R, Borck G, Ekici A, Brockschmidt FF, Nöthen MM, Munnich A, Strom TM, Reis A, Colleaux L (2011) Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraparesia, shy character, and short stature. Am J Hum Genet, 88: 788-95

Bördlein A, Scherthan H, Nelkenbrecher C, Molter T, Bösl MR, Dippold C, Birke K, Kinkley S, Staeghe H, Will H, Winterpacht A (2011) SPOC1 (PHF13) is required for spermatogonial stem cell differentiation and sustained spermatogenesis. J Cell Sci, 124: 3137-48

Kraft M, Cirstea IC, Voss AK, Thomas T, Goehring I, Sheikh BN, Gordon L, Scott H, Smyth GK, Ahmadian MR, Trautmann U, Zenker M, Tartaglia M, Ekici A, Reis A, Dörr HG, Rauch A, Thiel CT (2011) Disruption of the histone ac-

etyltransferase MYST4 leads to a Noonan syndrome-like phenotype and hyperactivated MAPK signaling in humans and mice. J Clin Invest, 121: 3479-91

Hoyer J, Ekici AB, Endelev S, Popp B, Zweier C, Wiesener A, Wohlleber E, Dufke A, Rossier E, Petsch C, Zweier M, Göring I, Zink AM, Rappold G, Schröck E, Wieczorek D, Riess O, Engels H, Rauch A, Reis A (2012) Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. Am J Hum Genet, 90: 565-72

Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, Sticht H, Samples JR, Yang YF, Zenkel M, Schlötzer-Schreiber U, Mardin CY, Frezzotti P, Edmunds B, Kramer PL, Gramer E, Reis A, Acott TS, Wirtz MK (2012) Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. Hum Mol Genet, 21: 1336-49

Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Endelev S, Schwarzmayr T, Albrecht B, Bartholdi D, Beygo J, Di Donato N, Dufke A, Cremer K, Hempel M, Horn D, Hoyer J, Joset P, Röpke A, Moog U, Riess A, Thiel CT, Tschach A, Wiesener A, Wohlleber E, Zweier C, Ekici AB, Zink AM, Rump A, Meisinger C, Grallert H, Sticht H, Schenck A, Engels H, Rappold G, Schröck E, Wieacker P, Riess O, Meitinger T, Reis A, Strom TM (2012) Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. Lancet, 380: 1674-82

Internationale Zusammenarbeit

Prof. M. Tartaglia, Superior Health Institute, University of Rome la Sapienza, Rome: Italy

Dr. A. Barton, arc-Epidemiology Unit, University of Manchester, Manchester: UK

Dr. A. K. Voss, Department of Medical Biology, University of Melbourne, Parkville: Australia

Prof. A. Rauch, Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. J. Armour, Institute of Genetics, University of Nottingham, Nottingham: UK

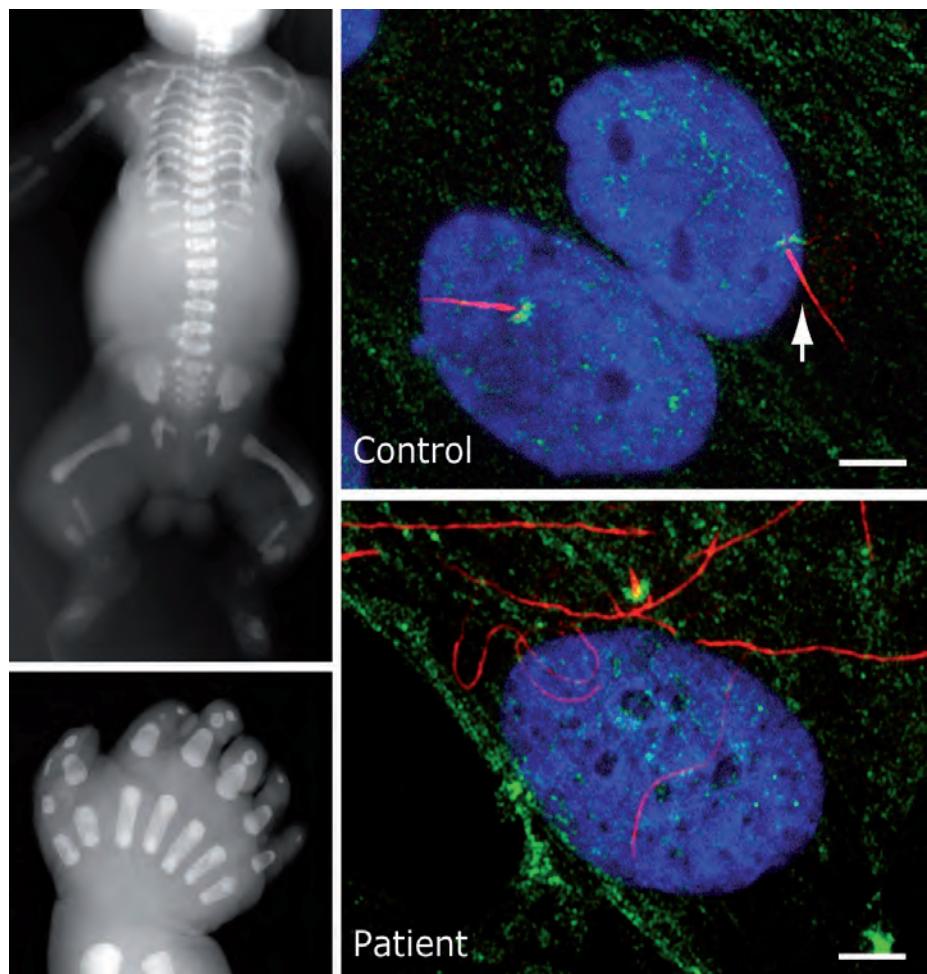
Kongresse und überregionale Fortbildungen

23.-26.06.2012: Tagung der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) gemeinsam mit der Jahrestagung der GfH (Tagungspräsident Prof. Dr. A. Reis), Nürnberg

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems, DNA-Sequenzierautomat

Affymetrix, Genomik-Chip-Plattform



Skelettveränderungen im Röntgenbild bei Patienten mit dem autosomal rezessiven Kurzrippen-Polydaktylie Syndrom, bei denen Mutationen im NEK1-Gen identifiziert wurden. NEK1 kodiert für einen Bestandteil der primären Cili (Ciliopathie). Morphologisch auffällige Cili in der Immunfluoreszenz-Analyse bei Patienten.

Kinder- und Jugendklinik

Lehrstuhl für Kinderheilkunde

Adresse

Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533118
Fax: +49 9131 8533113
<http://www.kinderklinik.uk-erlangen.de>

Direktor

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

- Arzneimitteltherapiesicherheit
- Determinanten renaler Erkrankungen
- Genetisch bedingte Erkrankungen des Neugeborenen
- Genomveränderungen bei kindlichen Krebs-erkrankungen
- Pädiatrische Zelltherapie
- Perinatale ZNS-Hypoxie und Neuroprotek-tion

Struktur der Einrichtung

Die Klinik besteht aus fünf Fachabteilungen für Neonatologie, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Pädiatrische Onkologie und Zelltherapie, Nephrologie sowie Molekulare Pädiatrie, einer Stiftungsprofessur für Kinder-Endokrinologie und Diabetologie und einer Poliklinik mit zahlreichen Spezialambulanzen. Von den insgesamt 98 ärztlichen und wissenschaftlichen Beschäftigten werden 13 über Drittmittel finanziert.

Die Forschung ist auf den Bereich der Perinatal-medizin fokussiert und molekular- bzw. entwick-lungsbiologisch ausgerichtet. Eine eigene Pro-fessur für Experimentelle Perinatalmedizin bietet dafür seit Ende 2008 die erforderlichen struk-turellen Voraussetzungen. Weitere Forschungs-schwerpunkte liegen in der Pädiatrischen Onko-logie, der Neuropädiatrie und der Nephrologie. Außerdem werden mit Unterstützung einer eigenen Studienzentrale in allen Fachabteilun-gen der Klinik sowie in der Endokrinologie/ Diabetologie klinische Studien durchgeführt (Arzneimittelstudien, genetische und infekti-ons-epidemiologische Studien, Studien zur Arznei-mitteltherapiesicherheit, Nachsorge-Studien an Kindern nach chirurgischer Korrektur von Fehl-bildungen, überstandenen Krebserkrankungen, Nierentransplantation oder Wachstumsstörun-gen). Die Patientenversorgung erfolgt in enger

Zusammenarbeit mit der Frauenklinik und den Abteilungen für Kinderkardiologie, Kinderchirur-ge und Kinderherzchirurgie sowie mit anderen Spezialisten, meist im Rahmen von interdiszipli-nären Zentren (Perinatalzentrum, Herzzentrum, Epilepsiezentrums, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-zentrum, Transplantationszentrum).

funktionstüchtigem, regenerationsfähigem Nier-engewebe bestimmt. Pränatale Einflüsse hierauf zu charakterisieren (fetale Programmierung), ist ebenfalls Gegenstand unserer Arbeiten.

Genetisch bedingte Erkrankungen des Neugeborenen

Projektleiter: Prof. Dr. H. Schneider

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 Er-krankungen 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 betrof-fen. Erste systematische Studien an Patienten unterschiedlichen Alters erlaubten die Erfas-sung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen als Voraussetzung für gezielte Behandlungsansätze. An Mausmodellen der Epidermolysis bullo-sa, der lamellären Ichthyose sowie der hypohid-rotischen ektodermalen Dysplasie untersuchen wir Möglichkeiten der Gentherapie in utero bzw. der perinatalen Proteinersatztherapie.

Derzeit bereiten wir - gemeinsam mit Koopera-tionspartnern in England und in den USA - die erste therapeutische Studie an Neugeborenen mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie vor, die auf den überzeugenden präklinischen Daten der letzten Jahre basiert.

Genomveränderungen bei kindlichen Krebserkrankungen

Projektleiter: PD Dr. M. Metzler, Prof. Dr. T. Langer
Moderne molekularbiologische Methoden ermögli-chen ein immer besseres Verständnis des Einflusses erblicher und erworbener Genverän-derungen auf die Entstehung und den Verlauf von Tumorerkrankungen im Kindesalter. Diese Informationen versuchen wir für neue Diagno-severfahren zu verwerten und in therapeutische Anwendungen zu übersetzen. Im Mittelpunkt unserer Arbeiten stehen akute und chrono-nische Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphom und Ewing-Sarkom sowie andere, im Kindesalter häufig auftretende Tumorformen. Die bisher entwickelten Verfahren zur Analyse patienten-spezifischer Veränderungen im Tumorgenom werden für die Quantifizierung der minimalen Resterkrankung genutzt und kommen so be-reits als Baustein für die individuelle Therapie-steuerung bei unseren Patienten zum Einsatz. Neben Mutationen in Tumorzellen werden auch erbliche Genpolymorphismen im Blick

auf das Risiko der Entwicklung von Spätfolgen einer Tumorthерапie, wie Hörminderung oder Kardiomyopathie, untersucht (LESS-Studie).

Pädiatrische Zelltherapie

Projektleiter: Prof. Dr. W. Holter, Prof. Dr. 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. Weiterhin beschäftigen wir uns mit der gezielten Differenzierung von Stammzellen aus Nabelschnurblut in Knochen-, Knorpel- und Muskelzellen. Diese könnten z. B. genutzt werden, um Ersatzgewebe für den Verschluss von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten - der häufigsten angeborenen Fehlbildung - herzustellen und betroffenen Kindern so zusätzliche Operationen zu ersparen.

Perinatale ZNS-Hypoxie und Neuroprotektion

Projektleiterin: Prof. Dr. R. Trollmann

Mit dem Ziel der Früherkennung bzw. Vermeidung von perinatal erworbenen ZNS-Läsionen durch akute bzw. chronische Hypoxie analysieren wir die Regulation und Funktion Hypoxie-induzierbarer Transkriptionsfaktoren (HIF) im unreifen Gehirn. HIF-regulierte 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 alters- und zellspezifische molekulare Effekte von Hypoxie auf endogene neuroprotektive Faktoren im unreifen Gehirn nachweisen. Zudem haben wir die Auswirkungen einer perinatalen zerebralen Hypoxie auf die frühe neuronale Migration, die Gliazell- und die Blut-Hirnschrankenfunktion untersucht und pharmakologische Interventionen zur HIF-Stabilisierung getestet.

Lehre

Neben traditionellen Unterrichtsformen (Hauptvorlesung mit Falldemonstration, Repetitorium und Blockpraktikum im Fach Kinder- und

Jugendmedizin) werden Spezialvorlesungen, Forschungsseminare und interdisziplinäre Veranstaltungen im Studiengang Humanmedizin angeboten. Einzelne wissenschaftliche Beschäftigte der Klinik beteiligen sich an Vorlesungen und Praktika in den Studiengängen Molekulare Medizin sowie Medical Process Management. 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

Fujiwara H, Ferreira M, Donati G, Marciano DK, Linton JM, Sato Y, Hartner A, Sekiguchi K, Reichardt LF, Watt FM (2011) The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche. *Cell*, 144: 577-89

Kuster L, Grausenburger R, Fuka G, Kaindl U, Krapf G, Inthal A, Mann C, Kauer M, Rainer J, Kofler R, Hall A, Metzler M, Meyer LH, Meyer C, Harbott J, Marschalek R, Strehl S, Haas OA, Panzer-Grümayer R (2011) ETV6/RUNX1-positive relapses evolve from an ancestral clone and frequently acquire deletions of genes implicated in glucocorticoid signaling. *Blood*, 117: 2658-67

Nüsken KD, Schneider H, Plank C, Trollmann R, Nüsken E, Rascher W, Dötsch J (2011) Fetal programming of gene expression in growth-restricted rats depends on the cause of low birth weight. *Endocrinology*, 152: 1327-35

Pacho F, Zambruno G, Calabresi V, Kiritsi D, Schneider H (2011) Efficiency of translation termination in humans is highly dependent upon nucleotides in the neighbourhood of a (premature) termination codon. *J Med Genet*, 48: 640-4

Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H, Sadowski A, Riener MO, MacDougald OA, Distler O, Schett G, Distler JH (2012) Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-β-mediated fibrosis. *Nat Commun*, 3: 735

Oehme AK, Rashed AN, Hefele B, Wong IC, Rascher W, Neubert A (2012) Adverse drug reactions in hospitalised

children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS ONE*, 7: e44349

Internationale Zusammenarbeit

Dr. E. Griesmeier, Department of Pediatrics, Innsbruck Medical University, Innsbruck: Austria

Prof. Dr. I. Wong, Department of Pharmacology & Pharmacy, University of Hongkong, Hongkong: China

Prof. Dr. M. Ohlin, Department of Immunotechnology, Lund University, Lund: Sweden

Prof. Dr. M. Gassmann, Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Dr. C. Tuleu, Centre for Paediatric Pharmacy Research, University College London School of Pharmacy, London: UK

Prof. Dr. T.H. Rabbits, Institute of Molecular Medicine, University of Leeds, Leeds: UK

Prof. Dr. A. Clarke, Institute of Cancer & Genetics, Cardiff University School of Medicine, Cardiff: UK

Prof. Dr. M. Gibson, Biochemical Genetics Laboratory, University of Pittsburgh, Pittsburgh: USA

Dr. K. Huttner, Edimer Pharmaceuticals Inc., Cambridge: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

23.01.2012: Spätfolgen und Nachsorge, Erlangen

17.-18.02.2012: Jahrestagung der DEGUM-Sektion Pädiatrie, Erlangen

01.-03.06.2012: 5th International Conference on Ectodermal Dysplasia, Erlangen

23.-25.11.2012: JA-PED-Tagung, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

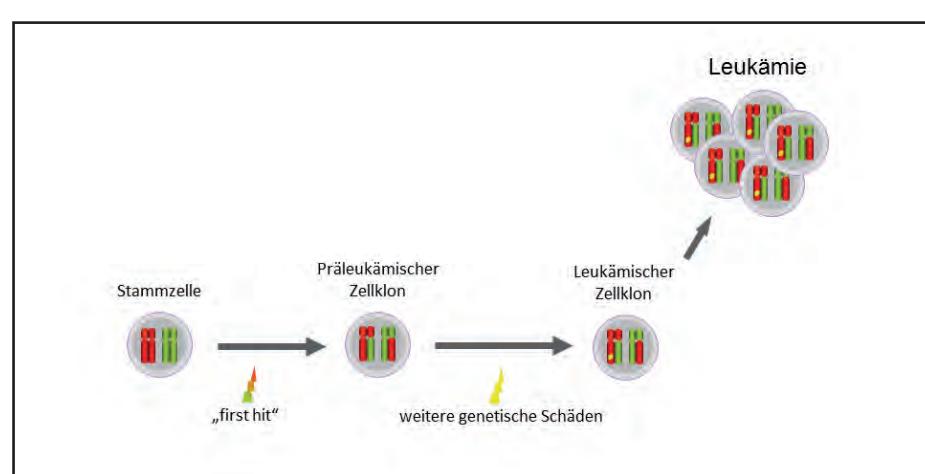
Beckman Coulter, DNA-Sequenzierautomat

Becton Dickinson, FACS Calibur

Applied Biosystems, 2 Tandem-Massenspektrometer

Tecan, Analyseplattform EVO 150

Carl Zeiss, Inverses Mikroskop Axio Observer (Live cell imaging)



Leukämien bei Kindern gehen in der Regel aus einem schon vor der Geburt entstandenen präleukämischen Zellklon hervor. Die initiale vorgeburtliche Zellschädigung stellt das erste, allein aber unzureichende Ereignis dar, das bei Eintritt weiterer genetischer Schäden schließlich zur Leukämie führt.

Kinder- und Jugendklinik

Kinderkardiologische Abteilung

Adresse

Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533750
Fax: +49 9131 8535987
<http://www.kinderkardiologie.uk-erlangen.de/>

Leiter

Prof. Dr. med. Sven Dittrich

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Sven Dittrich
Tel.: +49 9131 8533750
Fax: +49 9131 8535987
kinderkardiologie@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- B-Typ natriureisches Peptid (BNP) bei angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen
- 3D-Bildgebung
- Neue Bildgebungsmöglichkeit im Katheterlabor
- Molekulare Kardiologie
- Muskeldystrophie Duchenne
- Neutrophiles, Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) als neuer Biomarker zur Diagnostik akuter Nierenschädigung

Struktur der Einrichtung

Die Kinderkardiologische Abteilung in der Kinder- und Jugendklinik besteht seit dem 01.07.2007 als eigenständige Abteilung und arbeitet klinisch und wissenschaftlich eng mit der seit dem 01.09.2008 ebenfalls eigenständigen Kinderherzchirurgischen Abteilung sowie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin zusammen. In der Abteilung arbeiten 19 ärztliche Beschäftigte, die arbeitsanteilig klinische Versorgung, Lehre und Forschung gestalten. Aktuell werden elf Promovierende 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 leitet eine eigene klinische multizentrische Studie zur Erforschung der Wirksamkeit einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit einer Duchenne-Muskeldystrophie.

Klinische Schwerpunkte sind die herzkatheterinterventionelle und in Zusammenarbeit mit der Kinderherzchirurgischen Abteilung die operative Behandlung angeborener Herzfehler sowie deren intensivmedizinische Betreuung.

Forschung

B-Typ natriureisches Peptid (BNP) bei angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen

Nachdem wir in eigenen Untersuchungen an gesunden Kindern alters- und geschlechtsspezifische Normalwerte für BNP und dem N-terminalen Rest seines Propeptids (NT-proBNP) etabliert haben, untersuchen wir jetzt die diagnostischen Möglichkeiten dieser Biomarker bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und erworbenen Herzerkrankungen, insbesondere den diagnostischen Wert im Langzeitverlauf von Patienten nach korrigierender und pallierender Herzoperation und von Kindern mit Kardiomyopathien.

3D-Bildgebung

Ziel ist, bereits vorhandene Datensätze von der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie speziell für die Intervention am Herzen aufzubereiten. Dabei sollen dem Kinderherzchirurgen bzw. dem Kinderkardiologen im Herzkatheterlabor dreidimensionale, volumengerenderte Bilder zur Verfügung gestellt werden, damit der Eingriff optimal geplant und sicher und effektiv durchgeführt werden kann. Damit wird der individuell sehr unterschiedlich beherrschbare Schritt, sich anhand multipler zweidimensionaler Schichtbilder einen dreidimensionalen Situs vorzustellen, umgangen. Unter Zuhilfenahme unterschiedlicher 3D-Rekonstruktionsprogramme werden 3D-Modelle erzeugt und neben den konventionellen 2D-Schichtbildern den Operateuren bei der Eingriffsplanung zur Verfügung gestellt. Zudem können diese Modelle direkt zur 3D-Navigation bei katherisierbasierten Eingriffen durch registrierte Überlagerung auf dem Fluoroskopie-Monitor verwendet werden. Der Benefit gegenüber der herkömmlichen Bildgebung wird evaluiert. Ideale Akquisitionstechniken für spätere 3D-Rekonstruktion der unterschiedlichen Schichtbildverfahren werden mit dem Radiologischen Institut erarbeitet.

Neue Bildgebungsmöglichkeit im Katheterlabor

Die Flachdetektor-Computertomographie ist ein innovatives, dreidimensionales Bildgebungsverfahren, welches CT-ähnliche Bilder mit Hilfe einer interventionellen Angiographieanlage erzeugt. Durch Kontrastmittelinfektion während der Bildakquisition von fünf Sekunden entsteht eine Rotationsangiographie, aus der ein 3D-Datensatz errechnet wird. Aus diesem kann rasch ein Herz- und Gefäßmodell rekonstruiert werden, das sich hervorragend zu diagnostischen Zwecken und zur Planung einer

Katheter-Intervention oder Operation eignet. Zudem kann dieses dreidimensionale Modell verwendet werden, um während des interventionellen Eingriffes als dreidimensionale Landkarte zur Navigation zu dienen. Durch 3D-3D-Fusion kann außerdem ein Datensatz aus früheren MRT- und CT-Untersuchungen in die aktuelle angiographische Untersuchung implementiert werden.

Die Einsatzmöglichkeit dieser Technik vor allem bei komplizierter Anatomie und komplexen Interventionen wird evaluiert, um das Potential dieser Bildgebungsmodalität zur Reduktion von Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelverbrauch und Patientenstrahlendosis optimal auszunutzen.

Molekulare Kardiologie

Projektleiter: Dr. O. Toka
Die Arbeitsgruppe Molekulare Kardiologie befasst sich mit molekulargenetischer Ursachenforschung angeborener Herzfehler. Zu diesem Zweck wurde im September 2008 GCP-konform die Erlanger Biomaterialbank für Kinder mit angeborenen Herzfehlern etabliert, die aktuell ca. 1.500 DNA-Proben und ebenfalls ca. 1.500 Gewebeproben aus allen Abschnitten des Herzen zählt und zu einer der bundesweit größten Biomaterialbanken für Patienten mit angeborenen Herzfehlern gehört. Seit Januar 2009 besteht eine enge Zusammenarbeit und Förderung durch das Nationale Kompetenznetz für angeborene Herzfehler. Im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten stehen Mutations- und Expressionsanalysen bei familiär, aber auch sporadisch vererbten, angeborenen Herzfehlern, welche lokal oder im Rahmen von nationalen und internationalen Kooperationen analysiert werden. Einen weiteren Schwerpunkt bilden klinische und molekularbiologische Untersuchungen zur Pathogenese der Failing-Fontan Physiologie. Unsere Kooperationspartner sind das Humangenetische Institut (FAU), das Department of Cardiovascular Genetics (Harvard University, Boston, USA), das Experimental and Clinical Research Center (Charité bzw. des MDC Berlin) sowie das Institut für Medizinische Genetik und Humanogenetik (Charité Berlin).

Aktuelle Projekte:

1. Expressionsanalyse zu Vasoaktiven-Mediator-systemen in humanem Gewebe von Patienten mit kongenitaler Aortenisthmusstenose
2. Mutationssuche bei komplexen Herzfehlern mit Mendelschem Erbgang mittels Exomsequenzierung
 - 2.1 Exomsequenzierung und molekulargenetisches Pathway Mapping in einer Kohorte mit sporadischen komplexen Herzfehlern
3. CNV Analysen in Patienten mit Aortenisthmusstenose zum Nachweis kausaler chromosomaler Rearrangements

4. Systemische Inflammation als maßgeblicher Pathomechanismus der Failing-Fontan Physiologie; klinische und molekulargenetische Analysen.

Muskeldystrophie Duchenne

In einer seit März 2010 laufenden, BMBF-geförderten Studie zur „Wirksamkeit und Sicherheit einer präventiven Therapie mit ACE-Hemmern und β-Blockern auf den Beginn einer linksventrikulären Dysfunktion bei Muskeldystrophie Duchenne“ untersuchen wir die Entwicklung einer Kardiomyopathie und die Lebensqualität bei männlichen Patienten mit nachgewiesener Muskeldystrophie Duchenne im Alter von 10-14 Jahren, die zu diesem Zeitpunkt noch keine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion aufweisen. Hierzu werden in unserer Studie die Medikamente Enalapril und Metoprolol eingesetzt und in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign gegenüber Placebo untersucht. Im klinischen Alltag erhalten aktuell diejenigen Patienten eine Herzinsuffizienztherapie, die echokardiographisch bereits Zeichen einer Kardiomyopathie haben. Ob sich der Zeitpunkt des Auftretens einer solchen linksventrikulären Funktionseinschränkung durch eine präventive antikongestive Therapie protrahieren lässt, ist Fragestellung dieser Untersuchung. Möglicherweise lässt sich durch eine solche prophylaktische Medikation die Lebensqualität der jugendlichen Duchenne-Patienten verbessern, potentiell mit der Konsequenz einer verlängerten Lebenserwartung. Die Studie wird multizentrisch im Rahmen des Kompetenznetzes angeborene Herzfehler deutschlandweit durchgeführt; es beteiligen sich derzeit elf Zentren. Bis Ende des Jahres 2013 können weiterhin Patienten eingeschlossen werden. Methodisch werden die Echokardiographie inklusive Tissue-Doppler zur Bewertung der linksventrikulären Funktion, EKG und Langzeit-EKG zur Detektierung von Arrhythmienvorläufen und anderen Pathologien sowie standardisierte Patientenfragebögen für 12-16-Jährige zur Beurteilung der Lebensqualität eingesetzt.

Neutrophiles, Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) als neuer Biomarker zur Diagnostik akuter Nierenschädigung

NGAL ist ein neuer Biomarker zur frühzeitigen Diagnostik akuter Nierenschädigungen. Im Rahmen von Herz-Lungen-Maschinen-Operationen kommt es relativ häufig zu ischämiebedingter Beeinträchtigung der Nierenfunktion. In einer prospektiven Studie haben wir die Bedeutung dieses neuen Biomarkers zusammen mit Cystatin C bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern untersucht und die diagnostische Wertigkeit dieser Parameter in der frühen postoperativen Phase

nach herzchirurgischen Eingriffen verglichen. Vor allem die Bestimmung von Cystatin C und NGAL im Urin scheinen in Zukunft die Identifizierung postoperativer akuter Nierenschädigungen bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine zu verbessern.

Lehre

Die Abteilung beteiligt sich an curricularer Lehre (Hauptvorlesung Pädiatrie, Blockpraktikum, Propädeutik und Blockpraktikum Pädiatrie). Darüber hinaus wird das Fach Kinderkardiologie auch im Wahlpflichtfach Pädiatrie unterrichtet. Auf der Station werden PJ-Studierende ausgebildet. In der Ambulanz und auf der kinderkardiologischen Station besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation.

Ausgewählte Publikationen

Koch AM, Dittrich S, Cesnjevar R, Rüffer A, Breuer C, Glöckler M (2011) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured in consecutive patients after

congenital heart surgery using point-of-care technology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 13: 133-6

Glöckler M, Koch A, Halbfäß J, Greim V, Rüffer A, Cesnjevar R, Achenbach S, Dittrich S (2012) Assessment of caval-pulmonary connections by advanced imaging: value of flat-detector computed tomography. *Cardiol Young*, 1-9

Glöckler M, Halbfäß J, Koch A, Achenbach S, Dittrich S (2013) Multimodality 3D-roadmap for cardiovascular interventions in congenital heart disease-A single-center, retrospective analysis of 78 cases. *Catheter Cardiovasc Interv*: DOI 10.1002/ccd.24646

Koch AM, Hammersen G, Rüffer A (2012) Aortopulmonary window. *Eur Heart J*, 33: 1200

Tagariello A, Breuer C, Birkner Y, Schmidt S, Koch AM, Cesnjevar R, Rüffer A, Dittrich S, Schneider H, Winterpacht A, Sticht H, Dotsch J, Toka O (2012) Functional null mutations in the gonomosomal homologue gene TBL1Y are associated with non-syndromic coarctation of the aorta. *Curr Mol Med*, 12: 199-205

Seitz S, Rauh M, Gloeckler M, Cesnjevar R, Dittrich S, Koch AM (2013) Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly*, 143: w13744

Kongresse und überregionale Fortbildungen

16.11.2012: 3D-Bildgebung in der Kinderkardiologie, Erlangen



Hypoplastisches Linksherzsyndrom nach Norwood I-Prozedur. Untersuchung unter Spontanatmung, solitäre Kontrastmittelinkjektion von 2ml/kg Körpermengen. Umfassende Darstellung des rechten Systemventrikels, des Sano-Conduits vom rechten Ventrikel zu den Lungenarterien und der rekonstruierten Aorta.

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

Direktor

Prof. Dr. med. Markus F. Neurath

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker
Tel.: +49 9131 8535886
Fax: +49 9131 8535959
christoph.becker@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Darmkrankheiten
- Endokrinologie
- Experimentelle Hepatologie
- Experimentelle Therapieforschung
- Klinische und experimentelle Pneumologie
- Molekulare Endoskopie
- Molekulare Gastroenterologie
- Patientenorientierte Forschung bei CED
- Ultraschall
- Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED

Struktur der Einrichtung

Die Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Klinik 1 liegen in den Bereichen Gastroenterologie, Hepatologie, 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.

In den vergangenen beiden Jahren wurde die Forschungsabteilung der Medizinischen Klinik 1 kontinuierlich vergrößert. Ermöglicht wurde dies durch die erfolgreiche Einwerbung von Drittmitteln unter anderem der DFG und der Europäischen Union. Hervorzuheben ist insbesondere die Einrichtung einer Klinischen Forschergruppe (KFO) zum Thema chronisch entzündliche Darmerkrankungen (KFO 257, CEDER, siehe eigener Bericht).

Die Labors der Medizinischen Klinik 1 befinden sich am Kussmaul Campus für Medizinische Forschung. Verteilt auf zehn Arbeitsgruppen, erforschen 80 Beschäftigte die Entstehung verschiedener Erkrankungen und arbeiten an der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten.

Forschung

Darmkrankheiten

Projektleiter: Dr. C. Neufert, Dr. M. Waldner
Unsere Arbeitsgruppe interessiert sich für die molekularen Mechanismen von Darmentzündungen und entzündungsabhängiger Tumorentwicklung im Darm. Aktuelle Themen umfassen die Erforschung von Zytokinwirkungen sowie Untersuchungen zu Wachstumsfaktoren, die eine differenzielle Regulation zwischen verschiedenen Tumorentitäten erfahren. Darüberhinaus richten wir einen Blick auf den molekularen „Crosstalk“ zwischen Stromazellen (z. B. Tumorfibroblasten) und Darmepithelzellen. Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Arbeit unserer Gruppe könnten perspektivisch dazu beitragen, die therapeutischen Möglichkeiten für verschiedene Darmerkrankungen zu verbessern.

Endokrinologie

Projektleiter: Prof. Dr. C. Schöfl
Der Calcium-Sensing-Rezeptor (CaSR) ist für den Kalziumhaushalt von zentraler Bedeutung. Mutationen des CaSR führen zu hyper- und hypokalziämischen Erkrankungen. Unsere Arbeitsgruppe charakterisiert Signalverhalten und Funktion inaktivierender und aktivierender CaSR-Mutationen und untersucht, inwieweit die pathologischen Effekte dieser Mutationen pharmakologisch korrigierbar sind. Patienten mit Hypokalziämien durch aktivierende CaSR-Mutationen sind aktuell nicht befriedigend therapierbar. Aktuelle Ergebnisse aus unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass neu entwickelte Calcilytica ein vielversprechender Therapieansatz für Patienten mit autosomal-dominanter Hypokalziämie und Bartter-Syndrom Typ V sein könnten.

Experimentelle Hepatologie

Projektleiter: Dr. S. Wirtz

In diesem Schwerpunktbereich werden aktuelle Fragestellungen im Bereich der Entstehung akuter und chronischer Leberschäden bearbeitet. Im Mittelpunkt der aktuellen Forschungen stehen funktionelle Analysen zur Rolle neuer pro- und regulatorischer Zytokine, wie IL-28, IL-33 und IL-27, die früh im Rahmen entzündlicher Leberveränderungen gebildet werden und in präklinischen Untersuchungsansätzen die Progression fibrotischer Gewebeumbauprozesse modulieren. Langfristig soll der transationale Ansatz neue molekulare Mechanismen der Pathogenese von Lebererkrankungen cha-

rakterisieren und potentielle Zielstrukturen für neuartige Therapieansätze identifizieren.

Experimentelle Therapieforschung

Projektleiterin: Dr. I. Atreya

Unser Hauptinteresse gilt immunmodulatorischen Therapieansätzen zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen. Insbesondere werden molekulare Wirkmechanismen untersucht, die klinisch bereits angewandten sowie neu entwickelten immunsuppressiven Substanzen zu Grunde liegen. Wir analysieren, mit welchen intrazellulären Signaltransduktionswegen die Immunsuppressiva interagieren, welche Konsequenzen sich hieraus für pro-inflammatorische Eigenschaften von Immunzellen und somit für die Immunpathogenese von chronisch entzündlichen Erkrankungen ergeben. Auf diesem Weg hoffen wir, eine Optimierung von bestehenden immunsuppressiven Strategien zu ermöglichen, innovative Therapieansätze präklinisch zu bahnen oder neue therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren.

Klinische und experimentelle Pneumologie

Projektleiter: Dr. F. Fuchs, Prof. Dr. K. Hildner
Klinischer Forschungsschwerpunkt stellt die Evaluation innovativer Bildgebungsverfahren im Rahmen der bronchoskopischen Routinediagnostik dar. Mittels konfokaler Laser-Endomikroskopie können maligne Läsionen unmittelbar und für den Patienten schonend auf zellulärer Ebene dargestellt werden. Zudem werden die Nutzbarkeit und der klinische Mehrwert chromo-bronchoskopischer Verfahren untersucht. Präklinische Forschungsvorhaben verfolgen das Ziel, neue Erkenntnisse zur Immunpathogenese des Lungenkarzinoms im Mausmodell und bei Lungenkarzinompatienten zu gewinnen. Neben der Etablierung klinisch relevanter muriner Lungenkarzinommodelle wird eine humane Lungenbiobank etabliert.

Molekulare Endoskopie

Projektleiter: Prof. Dr. H. Neumann

Die molekulare Endoskopie bietet die einzige Möglichkeit, während der endoskopischen Untersuchung eine minimal invasive, hochspezifische Diagnostik durchzuführen und damit wesentlich zu einer deutlich verbesserten Diagnostik und Therapie von Erkrankungen beizutragen. Kürzlich veröffentlichte Studien belegen bereits die Möglichkeit der molekularen Endoskopie, therapeutische Zielstrukturen gastrointestinaler Tumore spezifisch zu diagnostizieren.

Wesentlicher Schwerpunkt dieses Forschungsbereiches ist die Identifizierung und klinische Evaluierung hochspezifischer molekularer Marker, um im Rahmen der Endoskopie Risikoläsionen besser zu detektieren und ein individuelles Therapieansprechen für die Patienten vorherzusagen zu können.

Molekulare Gastroenterologie

Projektleiter: Prof. Dr. C. Becker

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den immunologischen und molekularen Mechanismen bei der Entstehung von Infektionen, chronischer Entzündung und Krebs im Darm. In den vergangenen beiden Jahren hat die Arbeitsgruppe ein neues Konzept zur Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) entwickelt. Sie konnte zeigen, dass das Molekül Caspase-8 im Darm eine entscheidende Rolle für die Regulation von Zellüberleben und Zelltod spielt. Ist in den Epithelzellen Caspase-8 nicht ausreichend vorhanden oder die Funktion des Proteins gestört, so werden diese besonders anfällig für Nekroptose, eine neue Form des programmierten Zelltodes. Besonders betroffen sind die sogenannten Panethzellen, spezialisierte Epithelzellen im Darm, die Stoffe produzieren, mit denen sie Bakterien unter Kontrolle halten oder sogar abtöten können. Als Konsequenz können Bakterien in die Darmwand eindringen und Entzündungsreaktionen auslösen, wie sie bei Patienten mit CED auftreten. Auf der Basis dieser Forschungsergebnisse sollen zukünftig neue Therapiemethoden zur gezielten Veränderung dieser Zellprozesse entwickelt werden, um Patienten mit CED besser behandeln zu können.

Patientenorientierte Forschung bei CED

Projektleiter: Prof. Dr. R. Atreya

Ziel der wissenschaftlichen Arbeit ist die Charakterisierung des Immunpathomechanismus der CED und dabei insbesondere der molekulare Wirkmechanismus immunsuppressiver Therapien. Dabei sollen Prädiktoren und Marker etabliert werden, welche eine therapiespzifische Vorhersage bei CED Patienten ermöglichen sollen. Diese Prädiktoren leiten sich aus der Charakterisierung von Zytokin-vermittelten Signaltransduktionswegen ab. Ein weiteres Forschungsvorhaben stellt die Etablierung des endoskopischen molekularen Imaging zur Vorhersage des individuellen Therapieansprechens dar.

Ultraschall

Projektleiterin: Prof. Dr. D. Strobel

Forschungsschwerpunkte sind die Kontrastmittelsono graphie (CEUS), die Scherwellen-elastographie (ARFI) und die interventionelle Sonographie.

- CEUS Metastasendetektion in der Nachsorge beim kolorektalen Karzinom (Multicenterstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)
- CEUS Charakterisierung von hepatozellulären Karzinomen unter antiangiogenetischer Therapie und Radiofrequenzablation
- CEUS bei CED
- CEUS Quantifizierung
- ARFI bei chronischen Lebererkrankungen und Tumoren
- ARFI bei extrahepatische Erkrankungen (Pankreas, Darm)
- Ultraschall gesteuerte Intervention im Abdomen (Multicenterstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin).

Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED

Projektleiter: Dr. B. Weigmann

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind abgegrenzte Krankheitsentitäten von CED, die durch ein charakteristisches Mediatorprofil gekennzeichnet sind. So liegt Morbus Crohn eine Dominanz von Th1-Zytokinen sowie von IL-23- und IL-17-produzierenden Zellen zugrunde. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit Colitis ulcerosa erhöhte Konzentrationen von Th2-Zytokinen auf. Es konnte hierzu eine tragende funktionelle Rolle des Th1-assoziierten Transkriptionsfaktors T-bet für die Regulation des Cytokinmillieus, voranstehend von IFN- γ , für Colitis-Intensität und -Verlauf gefunden werden. In der Folge werden die Funktionen der Th2-assoziierten Transkriptionsfaktoren c-maf, GATA-3 und NFAT näher charakterisiert. Ebenfalls steht im Fokus der Forschung der Einfluss dieser Transkriptionsfaktoren auf die Pathogenese des kolorektalen Karzinoms als Folgeerscheinung der Colitis.

Lehre

Die Medizinische Klinik 1 beteiligt sich an der curricularen Lehre von Studierenden der Medizin vom vierten Semester bis ins Praktische Jahr. Im Rahmen von Praktika (Einführung in klinische Medizin, Praktikum zur körperlichen Untersuchung, Blockpraktikum Innere Medizin) werden ärztliche Fertigkeiten auch an Modellen und Simulatoren vermittelt und trainiert. In zahlreichen Vorlesungen werden neben all-

gemeininternistischen Themen Grundlagen aus den Schwerpunktbereichen der Klinik vermittelt.

Ausgewählte Publikationen

Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, Waldner MJ, Atreya I, Neumann H, Hildner K, Hoffman A, Kiesslich R, Rink AD, Rau TT, Rose-John S, Kessler H, Schmidt J, Neurath MF (2011) Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14+ macrophages. *Gastroenterology*, 141: 2026-38

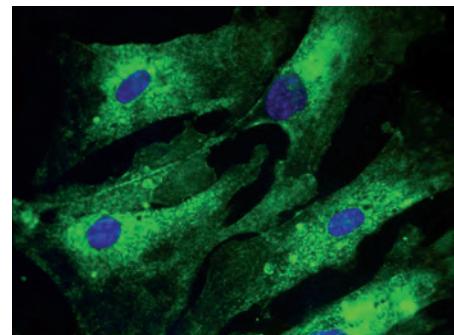
Günther C, Martini E, Wittkopf N, Amann K, Weigmann B, Neumann H, Waldner MJ, Hedrick SM, Tenzer S, Neurath MF, Becker C (2011) Caspase-8 regulates TNF- α -induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature*, 477: 335-9

Neumann H, Vieth M, Neurath MF, Fuchs FS (2011) In vivo diagnosis of small-cell lung cancer by endocytoscopy. *J Clin Oncol*, 29: e131-2

Wirtz S, Billmeier U, McHedlidze T, Blumberg RS, Neurath MF (2011) Interleukin-35 mediates mucosal immune responses that protect against T-cell-dependent colitis. *Gastroenterology*, 141: 1875-86

Dornhoff H, Becker C, Wirtz S, Strand D, Tenzer S, Rosfa S, Neufert C, Mudter J, Markl J, Siebler J, Neurath MF (2012) A variant of Smurf2 protects mice against colitis-associated colon cancer by inducing transforming growth factor β signaling. *Gastroenterology*, 142: 1183-1194.e4

Wang J, Sun Q, Morita Y, Jiang H, Gross A, Lechel A, Hildner K, Guachalla LM, Gompf A, Hartmann D, Schambach A, Wuestefeld T, Dauch D, Schrezenmeier H, Hofmann WK, Nakuchi H, Ju Z, Kestler HA, Zender L, Rudolph KL (2012) A differentiation checkpoint limits hematopoietic stem cell self-renewal in response to DNA damage. *Cell*, 148: 1001-14



Hepatische Stammzellen



2010 bezog die Medizinische Klinik 1 die Labore im neuen Forschungsbau in der Hartmannstrasse.

Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin II

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535301
Fax: +49 9131 8535303
<http://www.medizin2.uk-erlangen.de>

Direktor

Prof. Dr. med. Stephan Achenbach

Ansprechpartner

Dr. med. Lutz Klinghammer
Tel.: +49 9131 8535393
Fax: +49 9131 8535303
lutz.klinghammer@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Elektrophysiologie
- Interventionelle Kardiologie
- Echokardiographie
- Kardiale Magnetresonanztomographie
- Kardiale Computertomographie
- Molekulare und experimentelle Kardiologie

Struktur der Einrichtung

Die Medizinische Klinik 2 hat die Schwerpunkte Kardiologie und Angiologie. Mit den Kliniken für Herzchirurgie, Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie bildet sie das Universitäre Herzzentrum. Die Medizinische Klinik 2 bietet ambulant und stationär das gesamte diagnostisch-therapeutische Spektrum bei Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen an. In ihr engagieren sich 39 ärztliche Beschäftigte (darunter acht Habilitierte), 122 nicht-ärztliche Beschäftigte sowie drei Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler. Die Klinik umfaßt zwei große Normalstationen, eine Intensivstation, zwei Herzkatheterlabore sowie einen Hybrid-OP. Spezielle Praxistunden (Herzinsuffizienz, angeborene Vitien im Erwachsenenalter, Rhythmolgie einschließlich Schrittmacher/implantierbare Defibrillatoren) werden vorgehalten. Zudem betreibt die Klinik Grundlagenforschung in speziellen Laboratorien. Im Oktober 2012 übernahm Prof. Dr. S. Achenbach den Lehrstuhl und die Klinikleitung von Prof. Dr. W.G. Daniel.

Forschung

Elektrophysiologie

Projektleiter: Dr. M. Arnold

Die Arbeitsgruppe ist mit dem Teilprojekt IS08b im Verbund „Intelligente Sensorik“ am Spitz-

cluster Medical Valley beteiligt. In dem vom BMBF geförderten Projekt soll ein Verfahren zur Vorhersage einer klinischen Verschlechterung von Patienten mit Herzinsuffizienz, die Träger eines implantierten Defibrillator (ICD) sind, entwickelt werden. Dazu werden ICD-Systeme der Firma Biotronik mit neu entwickelten Sensoren sowie eine Überwachung mit Home-Monitoring eingesetzt. Im Rahmen dieses Teilprojektes wird die iChart-Studie durchgeführt. Hierbei wurden Störfaktoren auf einen neu entwickelten Lungenvasser-Sensor (Biotronik Lumax 540 HF-T) identifiziert. Im Rahmen der iGraph-Studie wird ein Sensor zur Messung der intrakardialen Impedanz evaluiert (Abbildung 1).

Interventionelle Kardiologie

Projektleiter: Prof. Dr. J. Ludwig, PD Dr. H. Ritter, Dr. M. Arnold

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der interventionellen Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) und hier insbesondere mit speziellen Aspekten der KHK bzw. des akuten Myokardinfarktes beim alten Patienten. Ein weiterer Focus beforscht differenzierte Therapiemodalitäten bei Instent-Rostenosen (ISR). Diesbezüglich konnte eine multizentrische, randomisierte Studie nachweisen, dass die interventionelle Therapie der ISR von medikamentenbeschichteten Stents („Drug-eluting stent“, DES) durch moderne medikamentenbeschichtete Ballons („DCB“) der alleinigen klassischen Ballonangioplastie überlegen ist. Andere Projektanteile untersuchten die Wiederherstellung der Endothelfunktion nach Behandlung mit einem DEB im Vergleich zum DES. Beim Focus auf ältere Patienten konnten diejenigen identifiziert werden, die in besonderem Maße von einer interventionellen Therapie profitieren. Vergleiche mit dem deutschen ALKK-Register zeigen, dass ältere im Vergleich zu jüngeren Patienten mit gleichem Erfolg - bei ähnlichen Komplikationsraten - behandelt werden können.

Die Medizinische Klinik 2 kooperiert wesentlich bei Projekten zur Entwicklung von Kunstprothesen für den interventionellen Aortenklappenersatz. So war sie ein Studienzentrum für die Zulassungsstudie der JenaValve®, einer vielversprechenden, selbstexpandierbaren Aortenklappe mit neuartigem Positionierungssystem. Weitere Projekte umfassen multizentrische Studien zur Erprobung ballonexpandierbarer Prothesen (PREVAIL, Edwards Lifesciences) wie auch internationaler Langzeitregister zur Qua-

lität der Edwards-Sapien-XT Prothese® (Source XT Register).

Echokardiographie

Projektleiter: PD Dr. O.A. Breithardt

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den diagnostischen Einsatzmöglichkeiten des Gewebedopplers und der Verformungsbildgebung („strain“, „2D-strain“) im Rahmen der Vitalitäts- und Ischämiediagnostik bei KHK, bei der kardialen Resynchronisationstherapie und bei Patienten mit Klappenvitien (Aortenklappenstenosen). Die Projektleiter sind Mitglieder europäischer und nationaler Arbeitsgruppen.

Kardiale Magnetresonanztomographie

Projektleiter: Dr. M. Schmid, Prof. Dr. S. Achenbach

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische Radiologie und Siemens Healthcare Erlangen mit der Weiterentwicklung und Validierung neuer Methoden zur kardialen Magnetresonanztomographie in klinischen Studien. Forschungsschwerpunkte liegen in der prognostischen Bedeutung der T2-gewichteten und 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 und Langzeitverlaufsuntersuchungen mittels kontrastverstärkter Sequenzen zur Beurteilung der chronischen myokardialen Schädigung. Des Weiteren evaluiert die Forschungsgruppe die diagnostische Wertigkeit der Kontrastmittel-MRT im direkten Vergleich mit der SPECT (Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie) zur Vorhersage einer sowohl regionalen als auch globalen linksventrikulären Funktionsverbesserung bei chronischer ischämischer Kardiomyopathie vor einer Myokardrevaskularisation.

Kardiale Computertomographie

Projektleiter: PD Dr. T. Pflederer

Diese Arbeitsgruppe umfaßt die CT-Bildgebung der Koronararterien und der koron-

aren Arteriosklerose. Die Arbeiten werden unter anderem vom BMBF gefördert. Ein Forschungsschwerpunkt besteht in der Weiterentwicklung und Validierung von Techniken zur Reduktion der assoziierten Strahlenexposition. Fortschritte in Hard- und Software erlauben nun in der täglichen Routine eine nicht-invasive Beurteilung der Herzkranzgefäße mit einer effektiven Strahlendosis von 1,0 bis 2,0 mSv (siehe Abbildung 2). Durch aktuelle Forschungen gelang es bei ausgewählten Patienten erstmals, die effektive Strahlendosis auf weniger als 0,1 mSv abzusenken (zum Vergleich: die durchschnittliche natürliche Strahlenbelastung lag in Deutschland im Jahre 2009 bei 2,35 mSv pro Einwohner). Ein weiterer Forschungsschwerpunkt besteht in der Validierung von Techniken mit dem Ziel einer verbesserten Bildqualität. Hier ermöglichte die Validierung der sogenannten „iterativen Rekonstruktionstechnik“ Fortschritte in der Reduktion des Bildrauschens sowie in einer damit besseren Beurteilung der Herzkranzgefäße und von koronaren Stents. Ebenso zeigten Untersuchungen an automatisierten Softwareprogrammen einen potentiellen Nutzen sowohl bei der Planung der CT-Untersuchung selbst - erneut zur Reduktion der Strahlenexposition - sowie bei der anschließenden Auswertung bei der Auffindung von signifikanten Koronarstenosen. Auf dem Gebiet der CT-gesteuerten Planung des kathetergestützten Aortenklappenersatzes (TAVI) wurden internationale Standards bezüglich der Messmethoden und Vorgehensweisen entwickelt. Die Arbeitsgruppe kooperiert national wie international mit großen Registern, um die prognostische Bedeutung der CT-Koronarangiographie zu klären, und ist als Core-Lab an internationalen multizentrischen Studien beteiligt.

Molekulare und experimentelle Kardiologie

Projektleiter: Prof. Dr. C. Garlichs

Im Zentrum der Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe standen weiterhin Fragen zu a) Pathomechanismen der Atherosklerose, b) neuen Biomarkern zur Detektion von Herzkrankheiten und c) Experimente zur Etablierung künstlicher Gefäße.

Diese Themen wurden unter folgenden Fragestellungen bearbeitet:

a1) Welchen Einfluß haben Blutfluss-Profil („shear stress“) auf die Atherogenese bzw. Pla-

queruptur? Wie ist das Zusammenspiel mit Entzündungsmechanismen? Welche Besonderheiten gibt es bei Gefäßbifurkationen?

a2) Welche Rolle spielt der CRP-Rezeptor bei der Plaqueruptur?

a3) Welche Rolle haben dendritische Zellen und regulatorische T-Zellen bei der Plaqueentstehung (eigene Vorarbeiten deuten hier auf eine zentrale Rolle dieser Zellen innerhalb der Atherosklerose hin)?

a4) Welchen Einfluß hat intravasales Natrium bei der Plaqueentstehung?

In Projekten zur Rolle von Biomarkern bei Herzkrankungen bearbeiteten wir folgende Fragen:

b1) Welche Multimarker-Profile korrelieren mit Atherosklerose, der Herzinsuffizienz bzw. der arteriellen Hypertonie?

b2) Welche Multimarkerprofile korrelieren mit Koronarkalk im Herz-CT?

Darüberhinaus arbeiteten wir an Projekten, in der die zelluläre Basis sowie Techniken für die Konstruktion künstlich-biologischer Gefäße evaluiert werden („Emerging Field Initiative“, FAU).

Mit unseren Projekten wie auch Biobanken partizipieren wir an nationalen und internationalen Projekten (u. a. bei Fragen zu Gen-Polymorphismen bei koronarer Herzkrankheit).

Lehre

Die Klinik beteiligt sich mit 32 eigenen Lehrveranstaltungen (Stand: Sommersemester 2012) an den allgemeinen Vorlesungen und praktischen Übungen der Medizinischen Fakultät. Beschäftigte der Klinik haben wiederholt erste Preise für gute Lehre wie auch Posterpreise der Medizinischen Fakultät erhalten.

Ausgewählte Publikationen

Achenbach S (2011) Anatomy meets function. Modeling coronary flow reserve on the basis of coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*, 58: 1998-2000

Cicha I, Wörner A, Urschel K, Beronov K, Goppelt-Strubbe M, Verhoeven E, Daniel WG, Garlichs CD (2011) Carotid plaque vulnerability: a positive feedback between hemodynamic and biochemical mechanisms. *Stroke*, 42: 3502-10

Gauss S, Achenbach S, Pfleiderer T, Schuhbäck A, Daniel WG, Marwan M (2011) Assessment of coronary artery remodelling by dual-source CT: a head-to-head comparison with intravascular ultrasound. *Heart*, 97: 991-7

Marwan M, Taher MA, El Meniawy K, Awadallah H, Pfleiderer T, Schuhbäck A, Ropers D, Daniel WG, Achenbach S (2011) In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis: a head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis*, 215: 110-5

Raab-Schrauder D, Klinghammer L, Baum C, Frank T, Lewczuk P, Achenbach S, Cicha I, Stumpf C, Wilfang J, Kornhuber J, Daniel WG, Garlichs CD (2012) Association of systemic inflammation markers with the presence and extent of coronary artery calcification. *Cytokine*, 57: 251-7

Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugge A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wöhrel J (2012) A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEP-CAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*, 59: 1377-82

Internationale Zusammenarbeit

Dr. U. Hoffmann, Massachusetts General Hospital, Boston: USA

Dr. S. Voros, Health Diagnostic Laboratory, Richmond, Virginia: USA

D. Dey, PhD, D.S. Berman, MD, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles: USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens Healthcare, Herzkatheter-Angiographieanlage (3 Labore)

St. Jude Medical, OCT-System

Biosense Webster (Johnson & Johnson), Carto 3 Biosense Webster Electroanatomical Mapping System



Abbildung 1: Schematische Darstellung des Messprinzips der intrathorakalen Impedanz (links) und der intrakardialen Impedanz (rechts).

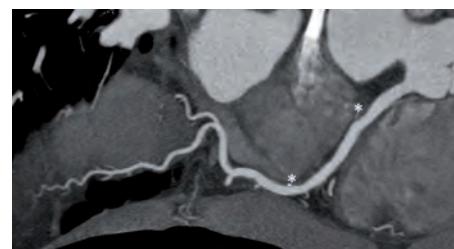


Abbildung 2: Hochauflösende CT-Bildgebung mit einer Strahlendosis von 0,6 mSv. Sogenannte gekrümmte multiplanare Rekonstruktion der rechten Herzkranzarterie. Die Darstellung erlaubt den verlässlichen Ausschluss von Koronarstenosen. Mit (*) sind koronare Plaques markiert.

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin III

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533363
Fax: +49 9131 8534770
www.med3.med.uni-erlangen.de

Direktor

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

- Adipose derived stromal cells for Osteoarthritis
- Aktivierung von synovialen Fibroblasten durch Mikropartikel bei der Rheumatoide Arthritis (RA)
- Analyse von Risikofaktoren und Langzeitoutcome bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE)
- Ausgewählte Studien
- Immungenetik und Transplantationsimmunologie
- Immunmodulation durch apoptotische und nekrotische Zellen
- Klinische Infektionsimmunologie
- Mechanismen der Fibroblastenaktivierung in der systemischen Sklerose (SSc)
- Molekulare Signalwege in der RA
- Pathogenese der RPGN bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden
- Pathomechanismen der Knochendestruktion bei der RA
- Rolle der 12/15 Lipoxygenase (12/15-LO) in der Immunantwort
- Untersuchungen von Entzündungsmechanismen bei adultem M. Still

Struktur der Einrichtung

Die Medizinische Klinik 3 ist eine internistische Klinik mit den Schwerpunkten Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie. Dies umfasst die Diagnose und Therapie rheumatologischer und immunologischer Erkrankungen, wofür eine Bettenstation sowie die Poliklinik zur Versorgung ambulanter Patienten zur Verfügung stehen.

Unsere Ärztinnen und Ärzte sind spezialisiert auf das Erkennen und Behandeln dieser oft schwierig zu diagnostizierenden Erkrankungen - eine Kompetenz, die sich darin widerspiegelt, dass die Medizinische Klinik 3 eines der wenigen europäischen „Centers of Excellence“ nach den Richtlinien der European League Against Rheumatism (EULAR) ist.

Forschung

Adipose derived stromal cells for Osteoarthritis

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schett, J.-P. David
Das FP7-EU geförderte Projekt ADIPOA möchte eine wirksame mesenchymale stammzellbasierte Therapie zur Behandlung von Osteoarthritis, der häufigsten Form der Arthritis, entwickeln. Unsere Aufgabe besteht darin, die Verbesserung der Behandlungseffizienz durch genetische Modifikation von aus Fettgewebe gewonnenen Stammzellen in Mäusen zu untersuchen.

Aktivierung von synovialen Fibroblasten durch Mikropartikel bei der Rheumatoide Arthritis (RA)

Projektleiter: PD Dr. J. Distler
Mikropartikel werden von aktivierten und apoptotischen Leukozyten freigesetzt und akkumulieren in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit RA. Die Gruppe 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.

Analyse von Risikofaktoren und Langzeitoutcome bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE)

Projektleiter: Prof. Dr. 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.

Ausgewählte Studien

Projektleiter: Dr. J. Rech, Dr. M. Ronneberger, Dr. A. Reisch, Dr. S. Finzel

Es werden verschiedene nationale und internationale Phase Ib-IV Studien zur Untersuchung neuer Therapieansätze im Bereich der Rheumatologie durchgeführt. Hauptfokus sind hier Studien im Bereich von Biologika und "Small-Molecules", die über eine Blockade pro-inflammatorischer Zytokine und Kinasen wirken (z. B. TNF- α , IL-6, IL-17, IL-12/23, JAK3-Kinase). Ein weiterer Schwerpunkt ist in der Initiierung und Durchführung von Phase II Studien im Bereich der erosiven Fingerpolyarthrit-/arthrose zu sehen. Zudem werden im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien Gelenkseminare zur Standardisierung der Untersuchungstechnik bei RA Patienten durchgeführt.

Immungenetik und Transplantationsimmunologie

Projektleiter: PD Dr. B. Spriewald
Inhalt ist die Versorgung des Eurotransplantbereichs 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 Transplantationstoleranz 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.

Immunmodulation durch apoptotische und nekrotische Zellen

Projektleiter: Dr. M. Hoffmann, Prof. Dr. Dr. M. Herrmann
Im Zuge der Apoptose, aber auch der Nekrose, kommt es zu Modifikationen der Zelloberflächen. Diese Veränderungen bilden die Grundlage der Beseitigung sterbender Zellen in vivo. Im Gegensatz zu der proinflammatorischen Clearance nekrotischer Zellen werden apoptotische Zellen ohne Entzündung und Immunantwort eliminiert. Dieser Umstand hat sowohl für die Etiopathogenese von Autoimmunität als auch für die Entwicklung von Tumorvakzinen wichtige Konsequenzen.

Klinische Infektionsimmunologie

Projektleiter: Prof. Dr. T. Harrer
Die Medizinische Klinik 3 ist eine wichtige Anlaufstelle für Patienten mit Defektmunopathien und Patienten mit unterschiedlichen Infektionserkrankungen. Ein wichtiger Schwerpunkt der Forschung ist die HIV-Infektion. Die derzeitigen Forschungsprojekte beschäftigen sich mit der Immunologie der HIV-Infektion, der Resistenzentwicklung und der klinischen Entwicklung von neuen immunologischen Therapien und diagnostischen Verfahren, wie den Transfer von T-Zellrezeptoren und dem Immunomonitoring mit Hilfe elektroporiert mRNA. Neben der Entwicklung von immunologischen Therapieverfahren, wie der HIV-Vakzinierung, erfolgte eine Beteiligung an klinischen Multicenterstudien zur Erprobung neuer innovativer Medikamente. Weiterhin wurden klinische und immunologische Untersuchungen zur Pathogenese der Borreliose durchgeführt.

Mechanismen der Fibroblastenaktivierung in der systemischen Sklerose (SSc)

Projektleiter: PD Dr. J. Distler
Bei der Sklerodermie kommt es zur Akkumulation von extrazellulärer Matrix mit fortschreit-

tender 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 Gruppe beschäftigt sich mit neuen Signalkaskaden, welche zum aktivierten Phänotyp der SSc Fibroblasten beitragen, sowie mit der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Molekulare Signalwege in der RA

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schett, Dr. M. Stock
Die RA ist charakterisiert durch eine chronische Entzündung der Gelenkkapsel und die fortschreitende Zerstörung des Gelenks aufgrund von Knorpel- und Knochenerosionen. Sie sind das Ergebnis einer Fehlregulation von Auf- und Abbauprozessen von Knorpel und Knochen. Wnt-Signale scheinen ein Bindungslied zwischen der Entzündung und der strukturellen Gelenkerstörung während einer Arthritis darzustellen und somit eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der RA zu spielen. Die Gruppe beschäftigt sich daher mit dem Wnt-Signal-Netzwerk bei rheumatischen Erkrankungen. Insbesondere will sie die Regulation von Wnt-Signalen aufklären und Möglichkeiten studieren, die durch falsch regulierte Wnt-Signale hervorgerufenen Knorpelschäden zu verhindern.

Pathogenese der RPGN bei ANCA-assozierten Vaskulitiden

Projektleiter: PD Dr. J. Zwerina
In diesem Projekt werden die Ursachen der Nierenbeteiligung bei Patienten mit systemischen Vaskulitiden der kleinen Gefäße (ANCA-assozierte 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.

Pathomechanismen der Knochendestruktion bei der RA

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schett, PD Dr. 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 knochenabbauenden

der Zellen und Hemmung knochenbauender Zellen im Vordergrund.

Rolle der 12/15 Lipoxygenase (12/15-LO) in der Immunantwort

Projektleiter: Dr. 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 Dendritischen Zellen (DZ) beleuchtet sowie eine mögliche Bedeutung dieses Enzyms bei der Phagozytose von apoptotischen Zellen und bei der Interaktion zwischen DZ 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.

Untersuchungen von Entzündungsmechanismen bei adultem M. Still

Projektleiter: Dr. J. Rech, Prof. Dr. 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.

Lehre

Das Lehrangebot der Medizinischen Klinik 3 ist mit Vorlesungen, Seminaren und Blockpraktika eingebunden in das Gesamtkonzept der Lehre in der Inneren Medizin.

Das GRK des SFB 643 beschäftigt sich mit Strategien der zellulären Immunintervention (siehe eigener Bericht).

Ausgewählte Publikationen

Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girontkaité I (1997) Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 390: 350-1

Kiechl S, Willeit J, Schett G (2009) Denosumab, osteoporosis, and prevention of fractures. *N Engl J Med*, 361: 2188-9; author reply 2190

Schorn C, Frey B, Lauber K, Janko C, Strysio M, Keppler H, Gaapl US, Voll RE, Springer E, Munoz LE, Schett G, Herrmann M (2011) Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome. *J Biol Chem*, 286: 35-41

Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, Jakobsson PJ, Baum W, Nimmerjahn F, Szarka E, Sarmay C, Krumbholz G, Neumann E, Toes R, Scherer HU, Catrina AI, Klareskog L, Juricic P, Schett G (2012) Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*, 122: 1791-802

Schett G, Gravallese E (2012) Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*, 8: 656-64

Uderhardt S, Herrmann M, Oskolkova OV, Aschermann S, Bicker W, Ipseiz N, Sarter K, Frey B, Rothe T, Voll R, Nimmerjahn F, Bochkov VN, Schett G, Krönke G (2012)

12/15-lipoxygenase orchestrates the clearance of apoptotic cells and maintains immunologic tolerance. *Immunity*, 36: 834-46

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. J. Penninger, Prof. Dr. K. Redlich, Prof. Dr. J. Smolen, Institut of Molecular Biotechnology, Vienna: Austria

Prof. Dr. S. Kiechl, Prof. Dr. L. Wildt, Innsbruck Medical University, Innsbruck: Austria

Dr. D. McIlroy, Université de Nantes, Nantes: France

Prof. Dr. C. Jorgensen, CHU Montpellier, Montpellier: France

Prof. Dr. S. Muller, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS, Strasbourg: France

Prof. Dr. B. Autran, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris: France

Prof. Dr. D. Isenberg, Center for Rheumatology Research, London: UK

Prof. Dr. J. Savill, Prof. Dr. I. Dransfield, The University of Edinburgh, Edinburgh: UK

Prof. Dr. A. Manfredi, Immunologia Clinica, Milano: Italy

Prof. Dr. A. Tincani, Hospital and University of Brescia, Brescia: Italy

Prof. Dr. O.-P. Rekvig, University of Tromso, Tromso: Norway

Prof. Dr. I. McInnes, University of Glasgow, Glasgow: Scotland

Prof. Dr. L. Klareskog, Karolinska Institutet, Stockholm: Sweden

Prof. Dr. P.-P. Tak, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam: The Netherlands

Prof. Dr. J. van de Winkel, University Medical Center Utrecht, Utrecht: The Netherlands

Prof. Dr. A. Vandamme, Prof. Dr. R. Lories, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven: The Netherlands

Prof. Dr. T. Huizinga, University Medical Center, Leiden: The Netherlands

Prof. Dr. L. Joosten, Radboud University, Nijmegen: The Netherlands

Prof. Dr. T. Swaak, Erasmus Universiteit Rotterdam, Rotterdam: The Netherlands

Prof. Dr. D.S. Pisetsky, Durham University, Durham: UK

Prof. Dr. B. Walker, Boston Medical Center, Boston: USA

Prof. Dr. G. Firestein, University of California, San Diego: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

23.-26.03.2011: Fachkongress für Osteologie, Fürth

18.-19.10.2011: Retreat des GRK des SFB 643, Heiligenstadt

10.11.2011: Science meets companies, Erlangen

05.-07.11.2012: Retreat des GRK des SFB 643, Garmissch-Partenkirchen

Forschungsrelevante Großgeräte

Beckman Coulter GmbH, Durchflusszytometer Gallios 3L/10C

Scanco Medical AG, XtremeCT in vivo MicroCT Scanner

Scanco MEDICAL samples 1ccm-20ccm, Micro-CT 40

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

Leiter

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

- Die Rolle von (miRNAs) bei der B-Zellreifung und der Pathogenese des Multiplen Myeloms
- Nonsense-Codon vermittelter Abbau (NMD) von nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)
- Molekulare Kontrolle der frühen B-Zelldifferenzierung
- Molekulare Kontrolle der peripheren B-Zellreifung und Plasmazelldifferenzierung
- Selektion von 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 NFZ. In der Abteilung für Molekulare Immunologie arbeiten neben dem Abteilungsleiter noch ein Professor emeritus (Prof. Dr. Dr. h.c. J.R. Kalden), acht promovierte Wissenschaftler, eine Biotechnologin, vier naturwissenschaftlich Promovierende, fünf technische Beschäftigte, eine Sekretärin und wechselnde Diplomanden, Masterstudierende 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 Studierenden der Biologie und Molekularmedizin gearbeitet.

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 Blastozytensektion sowie durch Pronukleusinjektion etabliert und untersucht. Die Abteilung ist durch ihre führende Rolle bei DFG-Forscherverbünden (GK 1660 und FOR 832) lokal und durch den Arbeitskreis Biologie der B-Lymphozyten in der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGI) 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 Pathogene 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 (Abbildung 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.

Forschung

Die Rolle von (miRNAs) bei der B-Zellreifung und der Pathogenese des Multiplen Myeloms

Projektleiter: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. J. Wittmann

MiRNAs, kleine, nicht-kodierende RNAs, kon-

trollieren 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 Autoimmunkrankheiten untersucht. Dazu wurden bereits Expressionsprofile von miRNAs in verschiedenen B-Zellreifestadien sowie in Myelom- und Lymphomzellen über Hochdurchsatzsequenzierung von miRNA-Bibliotheken 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 (Abbildung 2).

Nonsense-Codon vermittelter Abbau (NMD) von nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)

Projektleiter: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. 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. Parallel dazu werden durch Immunpräzipitationen und anschließender massenspektroskopischer Analyse neue Interaktionspartner identifiziert und deren Rolle innerhalb des Abbaus von fehlerhaften mRNAs und der frühen B-Zellentwicklung analysiert.

Molekulare Kontrolle der frühen B-Zelldifferenzierung

Projektleiter: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. 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, u. a. der Transkriptionsfaktor Krüppel-like Factor 2 (KLF2) und einige kleine, nicht kodierende miRNAs. Untersuchungen zur Funktion von KLF2 während der B-Zellreifung und der Aktivierung reifer B-Zellen in einem Mausmodell, in dem das KLF2-Gen konditionell und spezifisch in B-lym-

phoiden Zellen deletiert ist, ergaben, dass KLF2 nicht der alleinige Faktor für die Terminierung der Prä-B-Zellexpansion sein kann. Somit sollen weitere Zielgene des Prä-B-Zellrezeptors und ihre Funktion während der prä-B-Zelldifferenzierung untersucht werden.

Molekulare Kontrolle der peripheren B-Zellreifung und Plasmazelldifferenzierung

Projektleiter: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. W. Schuh
Eine adäquate Immunantwort basiert darauf, dass Immunzellen zur richtigen Zeit am richtigen Ort lokalisiert sind. Der als Zielgen des Prä-BZRs identifizierte Transkriptionsfaktor KLF2 spielt eine wichtige Rolle bei der richtigen Positionierung von B-Zellen in der Peripherie. Die Untersuchungen eines Mausmodells mit einer B-Zellspezifischen Deletion von KLF2 zeigten, dass KLF2 essentiell wichtig ist für die Migration von Plasmazellen zu ihren Überlebensnischen im Knochenmark. Derzeit werden die zu Grunde liegenden Mechanismen für dieses Phänomen mit Hilfe der Identifizierung und Verifizierung neuer und bereits bekannter Zielgene von KLF2 untersucht.

Selektion von B-Zellen

Projektleiter: PD Dr. 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 potenziell gefährliche Interaktionen von B-Zellen mit körpereigenen Substanzen verhindert. Neu entstandene B-Zellen müssen daher positiv auf die Anwesenheit des BZR selektiert 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 anderseits 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, Molekularer Medizin und Life Science Engineering und bietet die Möglichkeit an, Bachelor- und Masterarbeiten eingebettet in die aktuelle Forschung in der Abteilung anzufertigen. Die Promovierendenausbildung im Rahmen des GK 1660 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 Promovierenden die Gelegenheit, sich an der Organisation des internationalen Erlanger-Graduiertenkolleg-Symposiums zu beteiligen.

Ausgewählte Publikationen

Brandl A, Wittmann J, Jäck HM (2011) A facile method to increase titers of miRNA-encoding retroviruses by in-

hibition of the RNaseIII enzyme Drosha. *Eur J Immunol*, 41: 549-51

Lutz J, Heideman MR, Roth E, van den Berk P, Müller W, Raman C, Wabl M, Jacobs H, Jäck HM (2011) Pro-B cells sense productive immunoglobulin heavy chain rearrangement irrespective of polypeptide production. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 10644-9

Vettermann C, Castor D, Mekker A, Gerrits B, Karas M, Jäck HM (2011) Proteome profiling suggests a pro-inflammatory role for plasma cells through release of high-mobility group box 1 protein. *Proteomics*, 11: 1228-37

Winkelmann R, Sandrock L, Porstner M, Roth E, Mathews M, Hobeika E, Reth M, Kahn ML, Schuh W, Jäck HM (2011) B cell homeostasis and plasma cell homing controlled by Krüppel-like factor 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 710-5

Metzner M, Jäck HM, Wabl M (2012) LINE-1 retroelements complexed and inhibited by activation induced cytidine deaminase. *PLoS ONE*, 7: e4938

Thiele S, Wittmann J, Jäck HM, Pahl A (2012) miR-9 enhances IL-2 production in activated human CD4(+) T cells by repressing Blimp-1. *Eur J Immunol*, 42: 2100-8

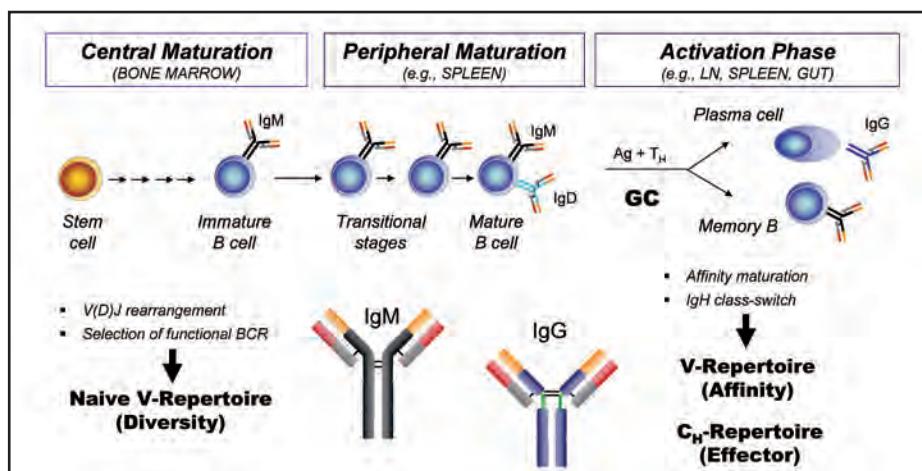


Abbildung 1: Überblick - Humorale Immunität

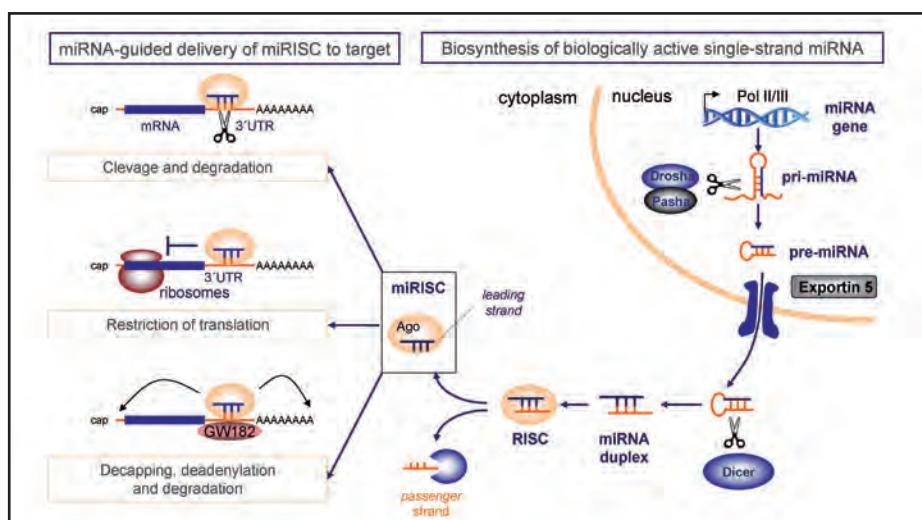


Abbildung 2: RNA-Interferenz durch endogene microRNA

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin IV

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539002
Fax: +49 9131 8539209
www.medizin4.uk-erlangen.de

Direktor

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 UK Erlangen 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 Medizinerinnen und Mediziner sowie Naturwissenschaftlerinnen 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 haben wesentlich zu Forschungsverbünden beigetragen, wie der KFO 106 (Endorganschäden bei arterieller Hypertonie) und dem SFB 423 (Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen), und prägen damit den For-

schungsschwerpunkt „Nieren- und Kreislauforschung“ der Medizinischen Fakultät.

Die klinischen Schwerpunkte umfassen die Diagnostik und Therapie von Nierenerkrankungen sowie essentieller und sekundärer Hypertonie, die Nierentransplantation und die Behandlung von Sepsis und Multiorganversagen.

Forschung

Entstehung und Progression von chronischen Nierenerkrankungen

Um den Verlauf chronischer Nierenerkrankungen besser zu verstehen und neue Risikofaktoren und molekulare Marker zu identifizieren, wird eine nationale Kohorten-Studie, die German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studie, durchgeführt. Unter Leitung des Erlanger Studienzentrums kooperieren neun Regionalzentren und mehrere Institute an anderen Universitäten, um 5.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bis zu zehn Jahren zu beobachten. Dieses Großprojekt wird vom BMBF und der Stiftung Präventivmedizin des Kuratoriums für Heimdialyse gefördert. Von zunehmender Bedeutung sind Untersuchungen der genetischen Ursachen von Nierenerkrankungen. Daneben werden Behandlungsstudien zur Beeinflussung der Progression von bestimmten Nierenerkrankungen, z. B. bestimmten Glomerulonephritiden und Zystennieren, durchgeführt.

Experimentelle Projekte in diesem Bereich untersuchen Veränderungen in der Niere 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 Zellen durchgeführt sowie an menschlichem Nierengewebe und Tierexperimente. 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.

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 funk-

tionelle 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. Dabei kann 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.

Pathogenese der arteriellen

Hypertonie und ihrer Endorganschäden

Im Mittelpunkt dieses Forschungsschwerpunktes stehen Untersuchungen zu den durch hohe 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. Mit Hilfe von Bilanzstudien u. a. im Rahmen der Mars Mission (MARS 500) und moderner Bildgebung (Natrium-MRT) werden Veränderungen des Kochsalzhaushaltes direkt beim Menschen analysiert und neue diagnostische Verfahren etabliert.

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.

Andere klinische Studien befassen sich mit der Regulation der Endothelfunktion, insbesondere durch Lipide und Hormone. In Kooperation mit der Augenklinik werden Perfusion, Struktur und Endothelfunktion der retinalen Gefäße bei Hypertonikern analysiert.

Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen

In Kooperation mit den Kliniken für Urologie und Chirurgie werden pro Jahr etwa 100 Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt, einschließlich Lebendnierentransplantationen. Die Lebendnierenpende bei Blutgruppenunverträglichkeit stellt einen besonderen Schwerpunkt dar.

Übergeordnetes Ziel des Forschungsprogrammes auf diesem Gebiet ist die Optimierung des Transplantationserfolges unter besonderer Berücksichtigung der Ausgangsfunktion von Spenderorganen. In zahlreichen Studien werden neue immunsuppressive Medikamente und Strategien getestet.

Parallel zu dem klinischen Forschungsprogramm werden tierexperimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der Nierentransplantatfunktion am Rattenmodell durchgeführt.

Systemische Auswirkungen von Nierenerkrankungen und Nierenersatztherapie

Über 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 Nie-

renerkrankungen gehören typischerweise eine Anämie und Störungen des Kalzium-Phosphathaushaltes, die beide auch kardiovaskuläre Risikofaktoren sind. Hierbei nimmt die Klinik in Kooperation mit regionalen Dialysezentren an zahlreichen Multicenterstudien teil. Eine seltene Komplikation der Anämitherapie mit rekombinantem EPO besteht in der Ausbildung einer sogenannten „Pure red cell aplasia“ durch EPO-Antikörper. Hierzu wird eine Therapiestudie mit einem neuen, nicht mit den Antikörpern kreuzreakierenden EPO-Mimetikum federführend durchgeführt.

Zur Frage, inwieweit Statine die schlechte kardiovaskuläre Prognose von Dialysepatienten verbessern, wurden die AURORA und die SHARP 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 beteiligt sich an zahlreichen Beobachtungs- und Therapiestudien.

Lehre

Der Lehrstuhl trägt mit den Kliniken in Erlangen und Nürnberg zum gesamten curricularen Lehrangebot im Bereich der Inneren Medizin bei, einschließlich der Hauptvorlesung, Blockpraktika, Untersuchungskursen und PJ-Ausbildung. Ergänzt wird das Unterrichtsangebot durch zahlreiche speziellere Seminare und die federführend durchgeführten Wahlpflichtkurse (Intensivmedizin, Transplantationsmedizin, Niere und Gefäßsystem). Daneben besteht die Möglichkeit zu Famulaturen und Hospitationen.

Ausgewählte Publikationen

O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, McQueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Probstfield J, Schmieder RE (2011) Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*, 306: 2229-38

Schley G, Klanke B, Schödel J, Forstreuter F, Shukla D, Kurtz A, Amann K, Wiesener MS, Rosen S, Eckardt KU, Maxwell PH, Willam C (2011) Hypoxia-inducible transcription factors stabilization in the thick ascending limb protects against ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 22: 2004-15

Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, McQueen M, Koon T, Yusuf S, on behalf of the ONTARGET Investigators (2011) Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol*, 22: 1353-1364

Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, Renz W, Santoro D, Niendorf T, Müller DN, Neininger M, Cavallaro A, Eckardt KU, Schmieder RE, Luft FC, Uder M, Titze J (2012) (23)Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension*, 59: 167-72

Ritt M, Harazny JM, Ott C, Raff U, Bauernschubert P, Lehmann M, Michelson G, Schmieder RE (2012) Impaired increase of retinal capillary blood flow to flicker light exposure in arterial hypertension. *Hypertension*, 60: 871-6

Schietke RE, Hackenbeck T, Tran M, Günther R, Klanke B, Warnecke CL, Knaup KX, Shukla D, Rosenberger C, Koeslers R, Bachmann S, Betz P, Schley G, Schödel J, Willam C, Winkler T, Amann K, Eckardt KU, Maxwell P, Wiesener MS (2012) Renal tubular HIF-2α expression requires VHL inactivation and causes fibrosis and cysts. *PLoS ONE*, 7: e31034

Internationale Zusammenarbeit

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite: www.medizin4.uk-erlangen.de.

Kongresse und überregionale Fortbildungen

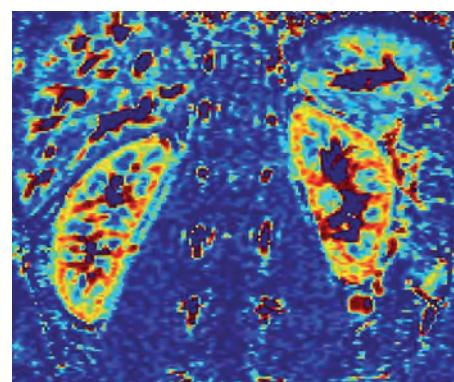
26.02.2011: Intensivsymposium, Klinikum Nürnberg Süd

26.11.2011: Post ASN Fortbildung, Nürnberg

03.03.2012: Intensivsymposium, Klinikum Nürnberg Süd

22.-24.06.2012: Symposium: Molecular Targets in Renal Disease, Bamberg

24.11.2012: Post ASN Fortbildung, München



Magnetresonanztomographie mit Arterial Spin Labeling (MRI-ASL): berechnete Perfusionlandkarte mit Farbver schlüsselung.

Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535955
Fax: +49 9131 8535958
www.medizin5.uk-erlangen.de

Direktor

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
- Adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSzt)
- CD4+ T-Zell basierte Immuntherapie
- Immunregulation der alloSzt
- Immunregulation der Tumoriobiologie und der SZT
- Immuntherapie und magnetische Durchflußzytometrie mit CD4+ T-Zellen
- Tumor Immune Escape
- Zelluläre Immuntherapie
- HLA Labor

Struktur der Einrichtung

Die Medizinische Klinik 5 ist die internistische Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie. Sie bietet als Klinik der Maximalversorgung ambulant und stationär das gesamte diagnostische und therapeutische Spektrum bei malignen Erkrankungen des Blutes, der Lymphknoten und solider Organe an, wie beispielsweise die Chemotherapie und zielgerichtete systemische Therapie. Ein Schwerpunkt der Medizinischen Klinik 5 ist die Durchführung von autologen und allogenen Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantationen bei Erwachsenen.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 81 Beschäftigte (davon 24 über Drittmittel finanziert). Die Forschung wird von zwölf promovierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, zehn Promovierenden und zehn technischen Assistentinnen durchgeführt.

Forschung

Adoptive T-Zell-Therapie

Projektleiter: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. M. Aigner, Dr. S. Völk

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Etablierung und Optimierung einer adoptiven

T-Zell-Therapie zur Behandlung maligner Erkrankungen. Hierbei wird untersucht, durch welche Strategien eine Erweiterung der Antigenspezifität und eine erhöhte Funktionalität der tumor-spezifischen T-Zellen erreicht werden kann.

Eine besondere Rolle bei der Regulation des Immunsystems kommt der Population von humanen TCR α/β CD4-CD8- doppelt-negativen (DN) T-Zellen zu. In diesem Projekt wird untersucht, über welche Mechanismen DN T-Zellen Immunreaktionen supprimieren können. Weiterhin wird evaluiert, welche biologische Relevanz humanen DN T-Zellen bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten zukommt. Langfristiges Ziel ist die Entwicklung eines therapeutischen Ansatzes zur Behandlung bzw. Prävention einer „Graft-versus-Host“ Erkrankung nach allogener Knochenmarktransplantation. Die Förderung erfolgt durch die DFG und ELAN.

Adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSzt)

Projektleiter: J. Winkler, Prof. Dr. T. Winkler, Prof. Dr. M. Mach, Prof. Dr. A. Mackensen

Das Ziel dieses Projektes ist es, eine neuartige Therapiestrategie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten zur Verbesserung der humoralen Immunantwort in Patienten nach alloSzt zu entwickeln und klinisch zu testen. Bei der Technologieentwicklung konnten wir zeigen, dass nur mit einer Doppelseparation mit CD3-Depletion und CD-19-Anreicherung die Depletion an T-Lymphozyten $< 4 \times 10^4/\text{kg}$ Körpergewicht im B-Zellprodukt ausreichend ist. In vitro Untersuchungen der angereicherten B-Lymphozyten zeigten, dass die B-Lymphozyten zur AK-Produktion fähig sind. Im Mai 2012 erhielten wir die Herstellungserlaubnis für das B-Zellprodukt. Im zweiten Projektteil entwickelten wir ein Phase I/II-Studienprotokoll für den adoptiven Transfer von allogenen Donor-B-Lymphozyten in Patienten fünf Monate nach allo-Stammzelltransplantation (SZT). Die Studiendokumente wurden 02/2013 an das PEI zur Prüfung geschickt. Gefördert durch BaylmmuNet, GCP-Fonds „Klinische Studien“ 2009-2012.

CD4+ T-Zell basierte Immuntherapie

Projektleiter: Dr. A. Kremer, S. Kretschmann

Bei der HLA-gematchten allogenen SZT beruht der gewünschte Graft-versus-Leukämie (GvL) Effekt auf T-Lymphozyten des Spenders, die polymorphe Peptide des Patienten als fremd erkennen. Diese sogenannten Minor Histokompatibilitätsantigene (MiHA) spielen jedoch auch eine wichtige Rolle bei der unerwünschten

Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD). Durch die Charakterisierung der intrazellulären Prozessierungsvorgänge von HLA Klasse II restriktierten MiHA konnten wir eine Gruppe an Antigenen identifizieren, deren Präsentation von dem nicht-klassischen HLA-Molekül DO abhängig ist. Aufgrund des selektiven Expressionsprofils von HLA-DO könnte dies eine Trennung von GvHD und GvL Effekt ermöglichen.

Des Weiteren analysieren wir die CD4+ T-Zell medierte Abstoßung MHC Klasse II negativer Tumoren via indirekter Antigenpräsentation in Mäusen und dabei beteiligte intrazelluläre Mechanismen. Die Förderung dieser Projekte erfolgt durch ELAN, IZKF und Jung Stiftung.

Immunregulation der alloSzt

Projektleiter: Prof. Dr. E. Ullrich, K. Meinhardt, S. Krieg, J. Rothamer

Forschungsschwerpunkt der Max-Eder-Nachwuchsgruppe ist die Immunregulation der GvL- und GvH-Effekte in der allogenen Stammzelltransplantation. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass allogene NK-Zellen des Spenders das Risiko des Auftretens einer GvHD reduzieren können. Neueste Daten belegen eine große Heterogenität der NK-Zellen mit funktionell unterschiedlichen Subpopulationen. Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe befassen sich mit der funktionellen Analyse von murinen und humanen NK-Zellen in Tumormodellen sowie in der GvHD. Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Weiterentwicklung der zellulären NK-Zell-Immuntherapie bei malignen Erkrankungen. Es erfolgt eine Förderung durch die Deutsche Krebshilfe sowie im Rahmen des IZKF. Darüber hinaus wird in einem von der Wilhelm Sander Stiftung geförderten Projekt die Rolle der T-Helfer-Zell-Polarisierung in der GvHD untersucht.

Immunregulation der Tumoriobiologie und der SZT

Projektleiter: Dr. D. Mougiaikakos

Unsere Gruppe beschäftigt sich mit den Veränderungen des Immunsystems in Tumorerkrankungen und nach Stammzelltransplantation. Tumore können Funktionen des Immunsystems beeinträchtigen und sich so einer immunologischen Kontrolle entziehen. Ein besseres Verständnis der verantwortlichen Mechanismen soll dabei helfen, neue Ansätze für die Tumorthерапie zu entwickeln. Darüber hinaus wollen wir Erkenntnisse aus der Tumoriobiologie nutzen, um Strategien für eine gezielte Immunabschwächung zu entwickeln. Diese sollen Grundlage für neue Ansätze zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen (GvHD) nach Stammzelltransplantation sein. Zu unseren

Schwerpunkten gehören (I) die Immunregulation durch oxidativen Stress in Leukämien, (II) myeloide suppressive Zellen in Tumoren und nach Stammzelltransplantation und (III) die Mechanismen der Immunsuppression durch mesenchymale Stammzellen. Förderung: ELAN, IZKF, SFB 643, Deutsche Krebshilfe.

Immuntherapie und magnetische Durchflußzytometrie mit CD4+ T-Zellen

Projektleiter: Dr. J. Bosch

Forschungsschwerpunkte dieser Arbeitsgruppe sind die Immuntherapie mit CD4+ T-Zellen für die Behandlung des Melanoms am Auge und die Entwicklung eines magnetischen Durchflußzytometers. Es wird untersucht, welche Immunzellen ins Melanom am Auge infiltrieren und ob Uveale Melanom-Vakzine verschiedene CD4+ T-Zellen aktivieren, genauer welche Subpopulationen und welche Zytokine dafür nötig sind. Die Entwicklung eines magnetischen Durchflußzytometers ist fokussiert auf die Frage, inwieweit die magnetische Durchflußzytometrie hinsichtlich Sensitivität, Wiederfindungsrate und Selektivität mit optischer Durchflußzytometrie vergleichbar ist. Ziel ist die Detektion von u. a. CD4+ T-Zellen und primären Tumorzellen in Zellkultursystemen, in aufbereitetem Vollblut sowie in Patientenmaterial aus der klinischen Routine. Gefördert durch die DFG und BMBF (WING-Programm).

Tumor Immune Escape

Projektleiter: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. M. Aigner

Tumore können sich auf vielfältige Weise der Erkennung durch das Immunsystem entziehen und der anti-tumoralen Immunantwort entkommen (Immune escape).

Ein Mechanismus beruht dabei auf der Secretierung von Stoffwechselprodukten durch den Tumor, die Einfluss auf das Immunsystem haben. Unsere Untersuchungen konzentrieren sich im Speziellen auf den Einfluss des Tumormetaboliten 5'-Deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA). Es ist bekannt, dass die Dysregulation von MTA bzw. des MTA abbauenden Enzyms MTAP in vielen malignen Erkrankungen eine Rolle spielt. In diesem Projekt wird der Einfluss von MTA auf die Aktivierung, die Proliferation und die Effektor-Funktionen von CD4 und CD8 positiven T-Zellen im Rahmen einer klinischen Forschergruppe (siehe eigener Bericht) in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Regensburg untersucht. Die Förderung erfolgt durch die DFG.

Zelluläre Immuntherapie

Projektleiter: Prof. Dr. A. Gerbitz, Dr. M. Aigner, Dr. H. Bruns, Dr. R. Gary

Die Arbeitsgruppe bearbeitet die Entwicklung von T-Zell-Therapien in murinen Modellen. Ein Schwerpunkt liegt in der Therapie von malignen Lymphomen unter Verwendung von B-Zell-spezifischen Autoantigenen, wie z. B. CD19. Darüber hinaus beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Untersuchung des hämatopoetischen Stromas hochmaligner Lymphome und der Beeinflussung des Immune-Escape durch Stammzellen. Ein zweiter Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung virusspezifischer T-Zellen für den adoptiven Transfer nach allogener Stammzelltransplantation. Neben konventionellem Immunmonitoring für virusspezifische T-Zellen wird im Rahmen des SFB 643 in Kollaboration mit dem Institut für Pathologie (Charité Berlin) ein Projekt zum Monitoring der T-Zell-Rekonstitution nach allogener Stammzelltransplantation durch Next Generation Sequencing bearbeitet. Förderung der Projekte erfolgt durch die DFG, Deutsche Krebshilfe, ZIM und BayImmuNet.

HLA Labor

Projektleiter: PD Dr. B. Spriewald

In den letzten Jahren hat sich die Arbeitsgruppe mit den neuen Methoden zum Nachweis verschiedener Subklassen von anti-HLA Antikörpern im Rahmen der soliden Organtransplantation beschäftigt. Die immunogenetischen 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 experimentellen Studien zur Induktion von Transplantationstoleranz und Reduktion der chronischen Abstoßung. Diese Arbeiten werden in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe für experimentelle Herzchirurgie durchgeführt.

Lehre

Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung, Seminare, Blockpraktikum) werden durch integrierte und interdisziplinäre Veranstaltungen im Bereich Hämatologie/Onkologie ergänzt.

Ein neu strukturiertes Blockpraktikum Innere Medizin - Hämatologie und Internistische Onkologie wurde eingeführt. Hier erhalten die Studierenden der Medizin in Kleingruppen nach einem speziell entwickelten Curriculum (bestehend aus Symptom-orientierten Seminaren, intensiver praktischer Ausbildung am Patienten und speziell für die Studierenden

konzipierten Besprechungen) eine fundierte Ausbildung im Fachgebiet.

Ausgewählte Publikationen

Bosch JJ (2012) Immunotherapy of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*, 49: 137-49

Gerbitz A, Sukumar M, Helm F, Wilke A, Friese C, Fahrenwaldt C, Lehmann FM, Loddenkemper C, Kammeroens T, Mautner J, Schmitt CA, Blankenstein T, Bornkamm GW (2012) Stromal interferon- γ signaling and cross-presentation are required to eliminate antigen-loss variants of B cell lymphomas in mice. *PLoS ONE*, 7: e34552

Kremer AN, van der Meijden ED, Honders MW, Goeman JJ, Wiertz EJ, Falkenburg JH, Griffioen M (2012) Endogenous HLA class II epitopes that are immunogenic in vivo show distinct behavior toward HLA-DM and its natural inhibitor HLA-DO. *Blood*, 120: 3246-55

Le Blanc K, Mougiakakos D (2012) Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol*, 12: 383-96

Aigner M, Feulner J, Schaffer S, Kischel R, Kufer P, Schneider K, Henn A, Rattel B, Friedrich M, Baeuerle PA, Mackensen A, Krause SW (2013) T lymphocytes can be effectively recruited for ex vivo and in vivo lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct. *Leukemia*, 27: 1107-15

Internationale Zusammenarbeit

R. Kiessling, Cancer Centre Karolinska, Karolinska Institutet, Stockholm: Sweden

J.H.F. Falkenburg, Department of Hematology, Leiden University, Leiden: The Netherlands

L. Zitvogel, Institut Gustave Roussy, Paris: France

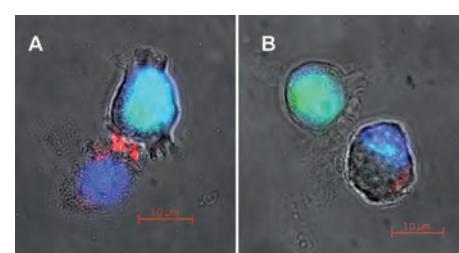
B.R. Ksander, The Schepens Eye Research Institute and Dept. of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston: USA

Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems, Sequencer AB Genetic Analyser 3130

Becton Dickinson, FACS Canto II

Seahorse Bioscience, XF96 Analyzer



Humane M1 Makrophagen attackieren Lymphom-Zellen. (A) Ein M1 Makrophage sekretiert ein zytotoxisches Peptid (rot) gerichtet auf eine Lymphom-Zelle (grün). (B) M2 Makrophagen fehlt dieses Peptid.

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie

Adresse

Wasserturmstraße 3-5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522551/22281
Fax: +49 9131 851001
www.klimi.med.uni-erlangen.de/

Direktor

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch
Tel.: +49 9131 8522571
Fax: +49 9131 851001
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Bakterielle Effektorproteine
- Mikrobielle Phosphatasen
- Molekulare Mykologie
- Angeborene Immunität und Therapie der Leishmaniose
- Angeborene Immunität, Makrophagen, Arginase und NO Synthase
- Angeborene Immunität, Makrophagen und Adjuvantien
- Angeborene Immunität, Granulozyten und Mastzellen
- Immunantwort und Milieu faktoren im Gewebe
- Genetische und bakterielle Faktoren bei chronischer Entzündung

Struktur der Einrichtung

Das Mikrobiologische Institut nimmt Aufgaben in der Forschung, Lehre und Krankenversorgung wahr. Im Institut befindet sich neben dem Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie seit 01.11.2008 die selbstständige Infektionsbiologische Abteilung (siehe eigener Bericht). Am Lehrstuhl sind insgesamt 85 Beschäftigte angestellt (davon 24 über Drittmittel finanziert). Die Forschung wird durch elf promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, 17 Promovierende und zehn technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

In den einzelnen Arbeitsgruppen werden Fragestellungen der angeborenen und erworbenen Infektionsabwehr, der Erregervirulenz und der Entzündungsregulation mit immunologischen, zellbiologischen und molekulärbiologischen Methoden bearbeitet. Untersucht werden Infektionen mit Coxiellen, Listerien, Mykobakterien, Salmonellen, Leishmanien und Aspergillen. Das Institut verfügt über die

dafür notwendigen Laboratorien (BSL2, BSL3), Hypoxiekammern für in vitro und in vivo Analysen, Fluoreszenz- und Konfokalmikroskope, Real-time PCR-Maschinen, FACS-Geräte sowie Sequenzier- und Bilddokumentationssysteme. Klinische Schwerpunkte sind die mikrobiologische Infektionsdiagnostik, die Krankenhaushygiene und die Prävention von Infektionskrankheiten durch Impfung. Am Institut ist die Impf- und Reisemedizinische Sprechstunde des UK Erlangen angesiedelt. Die Diagnostikabteilung (Leitung: Dr. C. Schoerner) ist akkreditiert durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKKS) und bundesweites Sollwertlabor im Bereich der bakteriologischen, serologischen und mykologischen Diagnostik.

Forschung

Bakterielle Effektorproteine

Projektleiterin: Dr. A. Lührmann

Die krankmachende Wirkung von bakteriellen Infektionserregern beruht unter anderem auf der Aktivität von Virulenz-Faktoren. Viele Gram-negative Bakterien haben sogenannte Sekretionssysteme entwickelt, womit sie Virulenz-Faktoren direkt in die Wirtszelle injizieren. Diese Effektor-Proteine verändern die Wirtszelle zum Vorteil des Erregers. In der Arbeitsgruppe wird die Funktionsweise solcher Proteine am Modell des obligat intrazellulären Bakteriums *Coxiella burnetii*, dem Erreger des Q-Fiebers, studiert. Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Erforschung der Mechanismen, durch die *C. burnetii* den Tod der Wirtszellen verhindert und dadurch seine eigene Vermehrung sicherstellt.

Mikrobielle Phosphatasen

Projektleiter: Dr. D. Soulat (seit 01.02.2012)

Humanpathogene Erreger haben vielfältige Wege zur erfolgreichen Infektion von Wirtszellen entwickelt. Ein wichtiger Virulenzmechanismus ist die Sekretion von Proteinen (z. B. von Phosphatasen), die mit zelleigenen Signalwegen der Wirtszellen interferieren. Phosphatasen, die von Pathogenen freigesetzt werden, sind hoch spezifische Enzyme. Sie sind dazu fähig, die Immunantwort befallener Zellen zu umgehen, indem sie in infizierten Wirtszellen eine pathogen-freundliche Umgebung schaffen. Die Forschergruppe untersucht derzeit Phosphatasen zweier klinisch relevanter humanpathogener Erreger: (a) Lip A, eine PIP- und Tyrosin-Phosphatase des Bakteriums *Listeria monocytogenes* und (b) eine Tyrosin-Phosphatase des Protozoon *Leishmania major*.

Molekulare Mykologie

Projektleiter: Prof. Dr. S. Krappmann (seit 01.05.2012)

Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus*, insbesondere *A. fumigatus*, stellen eine zunehmende Bedrohung für immunsupprimierte Patienten dar. Es ist anzunehmen, dass deren Pathogenität durch das Zusammenwirken mehrerer unspezifischer Faktoren begünstigt wird. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Identifizierung von Virulenzdeterminanten (z. B. dem Stickstoff- oder Schwefelstoffwechsel), die es *A. fumigatus* ermöglichen, innerhalb eines infizierten Wirts Proteinsubstrate abzubauen und sich zu vermehren. Darüber hinaus sind der jüngst entdeckte sexuelle Vermehrungszyklus von *A. fumigatus* sowie die Entwicklung und Verbesserung molekularer Werkzeuge zur gezielten Manipulation von *Aspergillus* Gegenstand aktueller Forschungen.

Angeborene Immunität und Therapie der Leishmaniose

Projektleiterin: PD Dr. U. Schleicher

Die Aktivierung von Natürlichen Killer (NK)-Zellen ist Teil der frühen Immunantwort gegen Parasiten des Genus *Leishmania*. Die Arbeitsgruppe erforscht im Mausmodell der kutanen und viszeralen Leishmaniose, welche Signale zur Stimulation oder Hemmung von NK-Zellen führen, wodurch NK-Zellen zur Erregerkontrolle beitragen und wie sie therapeutisch moduliert werden können. Die Bedeutung der humangen NK-Zellantwort nach Leishmanieninfektion wird u. a. in humanisierten Mäusen studiert. Schließlich untersucht die Gruppe die anti-parasitären, immunregulativen und/oder wundheilungsfördernden Effekte von pharmazeutischem Natriumchlorit, welches in klinischen Studien vielversprechende therapeutische Effekte bei der kutanen Leishmaniose zeigte.

Angeborene Immunität, Makrophagen, Arginase und NO Synthase

Projektleiter: Prof. Dr. C. Bogdan

Stickstoffmonoxid, welches in Makrophagen und anderen Zellen durch die Interferon (IFN)- γ induzierbare NO-Synthase (iNOS) aus der Aminosäure Arginin synthetisiert wird, ist ein wichtiges Molekül zur Abwehr von intrazellulären Erregern und ein zentraler Regulator des Immunsystems. In Makrophagen wird der Mechanismus der Hemmung der iNOS-Protein-synthese bei Argininmangel studiert, wie er z. B. nach Hochregulation des Arginin-abbauenden Enzyms Arginase während einer Infektion auftritt. Hierbei wird neben der Arginase

1 der Wirtszellen auch die Rolle der Arginase von Leishmanien untersucht. Ziel ist zu verstehen, inwieweit die Wirtszell- und die Parasitenarginase an der lebenslangen Persistenz von Leishmanien beteiligt sind.

Angeborene Immunität, Makrophagen und Adjuvantien

Projektleiter: Prof. Dr. R. Lang

Die Arbeitsgruppe untersucht, über welche Rezeptoren Makrophagen pathogene Mikroorganismen und deren Produkte (z. B. den mykobakteriellen Cordfaktor Trehalose-dimykolat) erkennen und welche Signalwege und Immunantworten dadurch ausgelöst werden. Dies dient u. a. zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Adjuvanzien. Ein zweites Projekt widmet sich der 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 phosphatasen“. Diese hemmen verschiedene Kinasen, die für die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen essentiell sind.

Angeborene Immunität, Granulozyten und Mastzellen

Projektleiter: Prof. Dr. H.U. Beuscher

Die Gruppe untersucht die Überlebensstrategien, die immunregulatorische Funktion und die Produktion von Entzündungsmediatoren von neutrophilen Granulozyten bei der rheumatischen Arthritis. 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.

Immunantwort und Milieufaktoren im Gewebe

Projektleiter: Dr. J. Jantsch

Sowohl unter physiologischen Bedingungen (z. B. in der Haut und im Gastrointestinaltrakt) als auch in entzündeten Organen können sehr niedrige Sauerstoffspannungen vorherrschen ($pO_2 < 0.5\%$). Unter Hochsalzdiät liegen in der Haut im Vergleich zum Blut hyperosmolare Bedingungen vor. Die Arbeitsgruppe analysiert, inwieweit das Immunsystem die Homöostase peripherer Milieufaktoren (Sauerstoffverfügbarkeit, interstitielle Tonizität) steuert und wie ein pathologisch verändertes Milieu (z. B. Hypoxie, interstitielle Hypertonizität) wiederum über entsprechende Transkriptionsfaktoren (z. B.

HIF-1 α und TonEBP) die Immunantwort und Infektionsabwehr beeinflusst.

Genetische und bakterielle Faktoren bei chronischer Entzündung

Projektleiter: Prof. Dr. J. Mattner

Autoimmunantworten und entzündliche Prozesse im Darm und in der Leber resultieren aus einer Kombination von komplexen genetischen Prädispositionsfaktoren mit bestimmten Umwelteinflüssen. Obwohl die vom Immunsystem erkannten Autoantigene oftmals ubiquitär im Körper exprimiert werden, verlaufen die Entzündungsprozesse häufig gewebespezifisch. In diesem Zusammenhang befasst sich die Arbeitsgruppe zum einen mit genetischen Faktoren, die die Immunantworten in der Darmschleimhaut und in der Leber regulieren. Zum anderen wird die Rolle von bakteriellen Antigenen in der Entwicklung von Autoimmunantworten mit Hilfe von Gendeletionsstrategien untersucht.

Lehre

Die Beschäftigten des Institutes unterrichten Studierende der Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Biologie und Pharmazie in medizinischer Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, 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. In Zusammenarbeit mit dem Virologischen Institut ist das Institut Organisator einer regionalen infektiologischen Fortbildungsreihe für Ärztinnen und Ärzte.

Ausgewählte Publikationen

Mohammed JP, Fusakio ME, Rainbow DB, Moule C, Fraser HI, Clark J, Todd JA, Peterson LB, Savage PB, Wills-Karp M, Ridgway WM, Wicker LS, Mattner J (2011) Identification of Cd101 as a susceptibility gene for Novosphingobium aromaticivorans-induced liver autoimmunity. *J Immunol*, 187: 337-49

Prajeeth Chittappan, Haeberlein Simone, Sebald Heidi, Schleicher Ulrike, Bogdan Christian (2011) Leishmania-Infected Macrophages Are Targets of NK Cell-Derived Cytokines but Not of NK Cell Cytotoxicity. *Infect Immun*, 79: 2699-2708

Wenzel J, Held C, Palmisano R, Teufel S, David JP, Wittnerberg T, Lang R (2011) Measurement of TLR-Induced Macrophage Spreading by Automated Image Analysis: Differential Role of Myd88 and MAPK in Early and Late Responses. *Front Physiol*, 2: 71

Amich J, Krappmann S (2012) Deciphering metabolic traits of the fungal pathogen Aspergillus fumigatus: redundancy vs. essentiality. *Front Microbiol*, 3: 414

Wiese M, Gerlach RG, Popp I, Matuszak J, Mahapatro M, Castiglione K, Chakravortty D, Willam C, Hensel M, Bogdan C, Jantsch J (2012) Hypoxia-mediated impairment of the mitochondrial respiratory chain inhibits the bactericidal activity of macrophages. *Infect Immun*, 80: 1455-66

Klingenbeck L, Eckart RA, Berens C, Lührmann A (2013) The Coxiella burnetii type IV secretion system substrate CaeB inhibits intrinsic apoptosis at the mitochondrial level. *Cell Microbiol*, 15: 675-687

Internationale Zusammenarbeit

L.J. Mota, CELLPATH, Instituto de Tecnologia Química e Biológica, Lisbon: Portugal

H. Haas, Innsbruck Medical University, Innsbruck: Austria

P. Andersen, Statens Serum Institut (SSI), Copenhagen: Denmark

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

O. Mandelboim, The Lautenberg Center for General and Tumor Immunology, The Hebrew University Hadassah Medical School, Jerusalem: Israel

L. Wicker, University of Cambridge, Cambridge: UK

Prof. Dr. J. Titze, Vanderbilt University, Nashville: USA



Abbildung 1: Die 3D-Struktur und -Anordnung des Homotrimers der Phosphatase LmjF 16.0230 von *Leishmania major* wurde anhand der homologen humanen Phosphatase PRL-1 simuliert. Diese strukturelle Ähnlichkeit könnte einen Vorteil für den Parasiten darstellen, die von der humanen Phosphatase PRL-1 regulierten zellulären Funktionen zu umgehen.

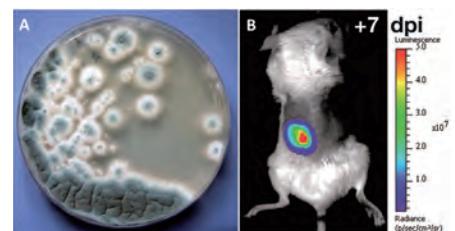


Abbildung 2: (A) Der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus*. Myzelien mit Sporenladen und den grau-grünen asexuellen Konidien, die als infektiöse Partikel dienen. (B) Bildgebung der kutanen Aspergillose im Tiermodell mittels Biolumineszenz.

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Infektionsbiologische Abteilung

Adresse

Wasserturmstraße 3-5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8532735
Fax: +49 9131 8532733
www.infektionsbiologie.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. rer. nat. David Vöhringer

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch
Tel.: +49 9131 8522571
Fax: +49 9131 851001
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunantworten gegen Wurmparasiten und Allergene
- Plastizität von T-Helferzellen
- IgE Antwort und Keimzentrumsreaktion

Struktur der Einrichtung

Die Infektionsbiologische Abteilung wurde 2008 als eigenständige Abteilung am Mikrobiologischen Institut - Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene gegründet. Mit Annahme des Rufes auf die W2-Professur für Infektionsabwehr und Toleranz der FAU übernahm Prof. Dr. D. Vöhringer im Oktober 2010 die Leitung dieser Abteilung. Derzeit beschäftigt die Abteilung drei promovierte Wissenschaftler, drei naturwissenschaftliche Doktoranden und zwei technische Beschäftigte.

Forschung

Immunantworten gegen Wurmparasiten und Allergene

Zentrales Thema ist die Charakterisierung so genannter Typ 2 Immunantworten, welche besonders durch parasitische Würmer (Helminthen) und Allergene ausgelöst werden. In beiden Fällen kommt es zu einer Zunahme von Th2-Zellen, Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie stark erhöhten IgE-Spiegeln. Durch Infektion von genetisch modifizierten Mäusen mit gastrointestinalen Helminthen können grundlegende Prinzipien der komplexen Interaktion verschiedener Zelltypen, die bei Typ 2 Immunantworten beteiligt sind, aufgeklärt werden. Im vergangenen Jahr konnten Beschäftigte der Infektionsbiologischen Abteilung

zeigen, dass basophile Granulozyten eine wichtige Funktion beim Schutz gegen Infektion mit verschiedenen gastrointestinalen Helminthen haben. Diese Erkenntnis beruht auf Experimenten mit basophil-defizienten Mäusen, die in der AG Vöhringer hergestellt wurden. Es zeigte sich, dass basophile Granulozyten besonders bei Zweitinfektion mit Helminthen eine wichtige Schutzfunktion ausüben. Basophile Granulozyten werden unter anderem über Fc Rezeptoren aktiviert, an die Helminth-spezifische Antikörper binden, welche während der Primärinfektion gebildet wurden. Vermutlich existieren nach der Primärinfektion langlebige Antikörper sezernierende Plasmazellen, die ständig basophile Granulozyten sensibilisieren können und damit ein immunologisches Gedächtnis darstellen. Zum anderen wurde deutlich, dass basophile Granulozyten eine essentielle Funktion bei allergischen Reaktionen der Haut ausüben. In basophil-defizienten Mäusen konnte keine IgE-vermittelte chronisch allergische Entzündungsreaktion der Haut ausgelöst werden. Dieser Befund deckt sich mit früheren Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe, die basophile Granulozyten durch Antikörper depletiert hatten. Wie protektive und pathologische Funktionen von basophilen Granulozyten reguliert werden, ist aktueller Gegenstand unserer Forschung.

Plastizität von T-Helferzellen

Wir untersuchten, ob CD4 T-Zellen, die bereits zu Th1, Th17 oder regulatorischen T-Zellen (Treg) polarisiert waren, in vivo in Th2-Zellen umpolariert werden können. Dafür verwendeten wir T-Zellrezeptor transgene Mäuse, bei denen die meisten CD4 T-Zellen spezifisch für ein Epitop des Hühnereiweiß Ovalbumin sind. Zudem wurden die Mäuse mit IL-4eGFP Reportermäusen verpaart, wodurch sich die Polarisierung zu Th2-Zellen sehr einfach mittels Durchflusszytometrie bestimmen ließ. Die transgenen T-Zellen wurden zunächst in vitro oder in vivo zu Th1, Th17 oder Treg-Zellen polarisiert und anschließend mittels Zytokin-Sekretionsassay aufgereinigt. Diese aufgereinigten Th1, Th17 oder Treg-Zellen wurden dann in Mäuse transferiert, die dann mit Helminthen infiziert wurden, um eine Umprogrammierung zu Th2-Zellen zu induzieren. Dabei zeigte sich, dass Th1- und Th17-Zellen eine hohe funktionelle Plastizität besitzen, während Treg-Zellen

einen stabilen Phänotyp aufweisen. Dieses Ergebnis stärkt die Hoffnung, dass pathogene Th1- und Th17-Zellen, die oft bei chronischen autoimmunen Erkrankungen dominieren, antigenspezifisch reprogrammiert werden können.

IgE Antwort und Keimzentrumsreaktion

In einem durch den ERC starting Grant PAS_241506 geförderten Projekt untersuchten wir die Regulation der IgE Antwort gegen Helminthen und Allergene. Wir verglichen zunächst die IgE Antwort zwischen normalen Mäusen, IL-4/IL-13 doppelt defizienten Mäusen und Mäusen, bei denen nur T-Zellen kein IL-4/IL-13 produzieren konnten. Es zeigte sich, dass T-Zell-abhängiges IL-4/IL-13 essentiell für die IgE Produktion war. Zu unserer Überraschung war auch die Keimzentrumsreaktion abhängig von IL-4/IL-13 aus T-Zellen. Dieses Phänomen trat auch bei Immunisierung mit Ovalbumin oder Hammelerythrozyten auf, nicht jedoch bei Infektion mit lymphozytärem Choriomeningitisvirus oder murinem Cytomegalievirus. Somit sind die beiden Zytokine IL-4 und IL-13 nur für Keimzentrumsreaktionen bei Typ 2 Immunantworten wichtig. In einem zweiten Teil dieses Projektes konnten wir mittels deep sequencing in Kollaboration mit Prof. Dr. O. Pabst von der Medizinischen Hochschule Hannover feststellen, dass das Repertoire von IgE und IgG1 weitgehend überlappend ist. Dies deutet darauf hin, dass zunächst Affinitätsreifung auf Ebene der IgG1-exprimierenden B-Zelle stattfindet, welche dann in einem zweiten Schritt einen Immunglobulin-Klassenwechsel zu IgE durchführt. Falls diese Daten auf den Menschen übertragbar sind, könnte eine effiziente Therapie gegen Allergien auf Ebene der IgG1-Zelle angesetzt werden.

Lehre

Durch die Assoziation der infektionsbiologischen Abteilung mit dem Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene werden gemeinsame Vorlesungen, Seminare, Kurse und Praktika angeboten. Schwerpunkt der Veranstaltungen liegt auf dem Gebiet der Infektionsimmunologie und Mikrobiologie. Ferner werden von den Beschäftigten der Abteilung Bachelor- und Masterarbeiten betreut.

Ausgewählte Publikationen

Dudeck A, Dudeck J, Scholten J, Petzold A, Surianarayanan S, Köhler A, Peschke K, Vöhringer D, Waskow C, Krieg T, Müller W, Waisman A, Hartmann K, Gunzer M, Roers A (2011) Mast cells are key promoters of contact allergy that mediate the adjuvant effects of haptens. *Immunity*, 34: 973-84

Schwartz C, Voehringer D (2011) Basophils: important emerging players in allergic and anti-parasite responses. *Bioessays*, 33: 423-6

Seidl A, Panzer M, Voehringer D (2011) Protective immunity against the gastrointestinal nematode *Nipponstrongylus brasiliensis* requires a broad T-cell receptor repertoire. *Immunology*, 134: 214-23

Voehringer D (2011) Basophils in allergic immune responses. *Curr Opin Immunol*, 23: 789-93

Hoyer T, Klose CS, Souabni A, Turqueti-Neves A, Pfeifer D, Rawlins EL, Voehringer D, Busslinger M, Diefenbach A (2012) The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*, 37: 634-48

Panzer M, Sitte S, Wirth S, Drexler I, Sparwasser T, Voehringer D (2012) Rapid in vivo conversion of effector T cells into Th2 cells during helminth infection. *J Immunol*, 188: 615-23

R. Locksley, University of California San Francisco, San Francisco: USA

F. Granucci, Department of Biotechnology and Bioscience, University of Milano-Bicocca, Milan: Italy

D. Artis, Department of Microbiology, University of Pennsylvania, Philadelphia: USA

A. Mountford, Department of Biology, University of York, York: UK

Internationale Zusammenarbeit

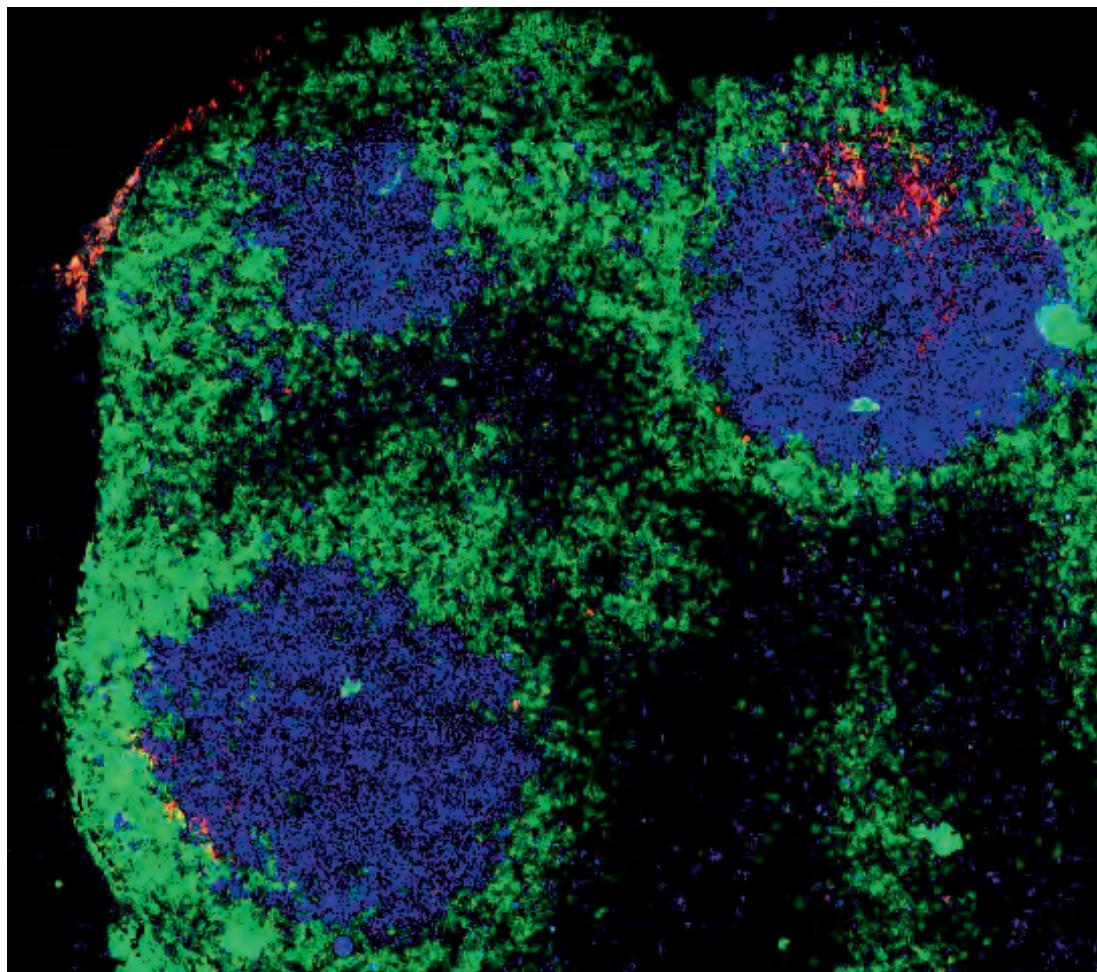
M. Dalod, Center of Immunology of Marseille-Luminy (CIML), Marseille: France

R. Noelle, Dartmouth Medical School, Hanover: USA

L. Muzio, Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute, Milan: Italy

Forschungsrelevante Großgerät

MiltenyiBiotec, MACSquant10



Das Bild zeigt drei Keimzentren von Helminth-infizierten Mäusen im mesenterischen Lymphknoten an Tag 12 nach Infektion. Rot: anti-CD35 Färbung zur Detektion von folliculären dendritischen Zellen. Blau: anti-GL-7 Färbung zur Detektion von Keimzentrums-B-Zellen. Grün: anti-IgD zur Detektion von ruhenden B-Zellen.

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

Direktor

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. Friedrich W. Neukam

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. Friedrich W. Neukam
Tel.: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
friedrich.neukam@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Infektions- und Entzündungsforschung
- Tumorforschung
- Biomedizinische Technik

Struktur der Einrichtung

Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik 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 21 ärztlichen und zahnärztlichen Beschäftigten, einer Biologin sowie drei technischen Assistentinnen erbracht. Forschungsschwerpunkte der Klinik sind biomedizinische Technik, Infektions- und Entzündungsforschung sowie Tumorforschung. Dabei steht die Evaluation des Hartgewebeaufbaus durch 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 im Fokus des Interesses. Ein innovativer Forschungsschwerpunkt liegt in der Evaluation und Weiterentwicklung der Laser-assistierten Chirurgie sowie der Erforschung von Tumorstammzellen bei der Karzinogenese und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. 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 Laborräume gemeinsam mit der Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik schwerpunktmäßig für Hartgewebshistologie und Immunhistochemie

des Knochens genutzt. Klinische Schwerpunkte sind die Chirurgie der Gesichtsfehlbildung im Kindesalter, die onkologische und rekonstruktive Chirurgie von Tumoren der Kopf-/Halsregion, die orthopädische Chirurgie des Gesichtsschädels, die allgemeine und spezielle Traumatologie des Gesichtsschädels einschließlich der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie des Gesichtes und die präprothetische implantologische Chirurgie.

Forschung

Infektions- und Entzündungsforschung

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 Untersuchungen zur Besonderheit der Osteoblasten-Osteoklasten-Homöostase im Kieferknochen, u. a. eine Hypothese zur Entstehung der ausschließlich im Kieferknochen auftretenden bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose, verfolgt. Der Fokus liegt dabei auf der Signaltransduktion von neuroektodermalen und periostalen Progenitorzellen. Weiterhin werden patientenabhängige Faktoren isoliert, die die Genese der Aminobisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose begünstigen. Ein Tiermodell am Schwein dient des Weiteren zur Klärung der Frage, ob die Bisphosphonatexposition des Knochens die Osseointegration von Titanimplantaten beeinflusst.

Für den funktionellen und ästhetischen Langzeiterfolg dentaler Implantate ist ein ausreichendes Angebot an perimplantärem Hart- und Weichgewebe unabdingbar. Ein Forschungsschwerpunkt liegt auf der Modulation und Optimierung perimplantarer Gewebe im Rahmen der kaufunktionalen Rehabilitation stark atropher Kiefer mittels implantatgetragenem Zahnersatzes. Dies bezieht sich zum einen auf die präklinische und klinische Untersuchung neuer Techniken und Materialen zur Regeneration von Kieferdefekten und die Langzeitstabilität vertikaler Kieferaugmentate, als auch auf die Regeneration perimplantarer Weichgewebe und deren Einfluss auf die Gesundheit perimplantarer Strukturen.

Insbesondere kann die Wirkung des körpereigenen Wachstumsfaktors BMP, welcher die Knochenneubildung fördert, effektiv genutzt werden, um die knöchernen Regenerationsprozesse im Rahmen der dentoalveolären Chirurgie zu verbessern. Ziel eines Forschungsprojektes unter Verwendung eines Tiermodells ist es, die Expression von BMP-2 durch Transfektion mittels liposomaler Vektoren lokal zu erhöhen, um dessen knöcherne Einheilung zu beschleunigen.

Tumorforschung

Ziel ist die funktionelle und ästhetische Rehabilitation nach Tumoroperationen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich sowie die Identifikation klinischer, immunhistochemischer und molekulargenetischer Prognoseindikatoren des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle (PECM). Krebskrankungen der Mundhöhle und deren Therapie beeinträchtigen die Verständlichkeit der Sprache erheblich. Mit Hilfe eines automatischen Spracherkennungssystems untersucht eine interdisziplinäre Forschergruppe die Auswirkungen von Tumorerkrankungen des Mundes auf die Sprechfähigkeit. Durch die interdisziplinäre Weiterentwicklung eines automatischen Spracherkennungssystems kann die Sprachverständlichkeit anhand der Worterkennungsrate objektiviert werden. Mit dieser Methode können Rückschlüsse auf möglichst schonende und funktionserhaltende Therapieverfahren gezogen werden, um die Sprachfähigkeit von Tumopatienten als elementaren Teil des sozialen Lebens zu erhalten.

Nach der Krebstammzellhypothese existiert eine kleine Zellpopulation mit Stammzell-eigenschaften, so genannte Tumorstammzellen (CSC), die für die Tumorgenese und -progression verantwortlich ist. CSC, die auch beim PECM beschrieben wurden, gelten als nahezu resistent gegenüber heutigen Behandlungen. Ziel der aktuellen Forschung ist es, die Expression verschiedener CSC-Marker in Zellkulturen und Biopsien von PECM zu bestimmen. Die Forschergruppe erhofft sich hierdurch die Ableitung innovativer immun- und genspezifischer Therapien.

Ziel eines interdisziplinären Projektes ist die Entwicklung einer optischen, nicht-invasiven Biopsie von Karzinomen der Mundhöhle. Drei optische Techniken werden für den klinischen Einsatz erforscht: Diffuse Reflexionsspektroskopie, Autofluoreszenz und Raman-Spektroskopie. Erste Ergebnisse zeigen eine hohe Differenzierungsmöglichkeit zwischen gesunder und maligne entarteter Schleimhaut. In weiteren Schritten wird die Möglichkeit der optischen Identifikation unterschiedlicher Dysplasiegrade untersucht, um Vorläuferläsionen des Mundhöhlenkarzinoms zur Früherkennung mittels optischer Biopsie sicher zu diagnostizieren.

Biomedizinische Technik

Unter dem Forschungsbereich Biomedizinische Technik sind Forschungsprojekte zur Hart- und Weichgeweberegeneration, Einheilprozesse dentaler Implantate sowie zu Laseranwendungen zusammengefasst. Die Einbringung anorganischer Materialien in organische Strukturen führt in vivo zu unterschiedlichen biologischen Reaktionen und Einheilmustern. Allen Mustern

gemeinsam ist eine zeitliche Protraktion der in Phasen 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 eines Forschungsprojektes werden Funktion und Anwendung neuartiger biomimetischer und biofunktioneller Materialien evaluiert.

In Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Laserzentrum wird die gewebspezifische Laserchirurgie untersucht. Der Schwerpunkt liegt hierbei in der Schonung von spezifischem Gewebe durch die berührungsreie Gewebedifferenzierung bei Weich- und Hartgewebschirurgie. Hintergrund ist die Tatsache, dass der Chirurg während des Laserabtrages von Gewebe keine exakten Informationen über die Eindringtiefe des Laserstrahls in das Gewebe erhält. Dies birgt ein hohes Risiko der Schädigung von Nerven oder größeren Blutgefäßen. Um dieses Problem zu lösen, sind Methoden notwendig, die den Laserabtrag gewebspezifisch steuern und kontrollieren. Die Gewebedifferenzierung wird einerseits ermöglicht durch spektroskopische Messung der diffusen Reflexion sowie der Autofluoreszenz der Gewebe, andererseits durch die spektrometrische Analyse der optischen Prozessemissionen, die bei der Laserablation entstehen. Eine Analyse, Bewertung und Klassifizierung der Licht-/Laser-Gewebe-Interaktionen wird den Entwurf eines Sensor- und Prozessregelungskonzeptes ermöglichen, welches den Laserabtrag gewebsselektiv regelt. Das Lasersystem vermag schichtweise Knochen abzutragen und schaltet bei Eintritt ins Weichgewebe durch einen integrierten Regelkreis ab. Das Gewebe-erkennende Laserosteotom verhindert so eine Verletzung von Nerven, z. B. bei einer Unterkieferosteotomie. In einem weiteren Schritt wird die Überführung des Systems auf die selektive Tumorchirurgie untersucht.

Lehre

Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik unterrichtet Studierende der Medizin und Zahnmedizin schwerpunktmäßig im klinischen Abschnitt des Studiums. Für die Zahnmedizin übernimmt die Klinik die theoretische und praktische Ausbildung im zahnärztlichen Röntgen. In Zusammenarbeit mit der virtuellen Hochschule Bayern wurde ein E-Learningkonzept für die radiologische Lehre entwickelt. Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung, Vorlesung mit Falldemonstration, Blockpraktikum für Studierende der Medizin und Zahnmedizin) werden durch integrierte und

interdisziplinäre Veranstaltungen ergänzt. Dazu zählen das Electivum Implantologie für Zahnmedizinstudierende (I-LECT), die Ringvorlesung Notfallmedizin, Vorlesungen im Rahmen des SAOT-Graduiertenkollegs (Master program - Graduate School in Advanced Optical Technologies) sowie die Vorlesung im interdisziplinären Kolloquium „Automatische Sprachverarbeitungstechniken bei Sprach-, Sprech- und Stimmstörungen“ der Technischen Fakultät der FAU.

Zur Entwicklung und Verbesserung chirurgischer Fertigkeiten in der zahnärztlichen Chirurgie werden Modellübungskurse und Patientensimulationskurse dentoalveolarer Eingriffe angeboten.

Die Möglichkeit zur Hospitation wird von Studierenden der medizinischen Fächer genauso genutzt wie im postgraduierten Bereich.

Ausgewählte Publikationen

Wehrhan F, Hyckel P, Guentsch A, Nkenke E, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW, Amann K (2011) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw is linked to suppressed TGF β 1-signaling and increased Galectin-3 expression: a histological study on biopsies. *J Transl Med*, 9: 102

von Wilmowsky C, Stockmann P, Harsch I, Amann K, Metzler P, Lutz R, Moest T, Neukam FW, Schlegel KA (2011) Diabetes mellitus negatively affects peri-implant bone formation in the diabetic domestic pig. *J Clin Periodontol*, 38: 771-9

Nkenke E, Vairaktaris E, Bauersachs A, Eitner S, Budach A, Knipfer C, Stelzle F (2012) Acceptance of technology-enhanced learning for a theoretical radiological science course: a randomized controlled trial. *BMC Med Educ*, 12: 18

Ries J, Agaimy A, Vairaktaris E, Gorecki P, Neukam FW, Straßburg LH, Nkenke E (2012) Detection of MAGE-A expression predicts malignant transformation of oral leukoplakia. *Cancer Invest*, 30: 495-502

Stockmann P, Park J, von Wilmowsky C, Nkenke E, Felszeghy E, Dehner JF, Schmitt C, Tudor C, Schlegel KA (2012) Guided bone regeneration in pig calvarial bone defects using autologous mesenchymal stem/progenitor cells - A comparison of different tissue sources. *J Cranio-maxillofac Surg*, 40: 310-20

Lutz R, Prechtel C, Nonhoff J, Weisel T, Damien CJ, Schlegel KA (2013) Biofunctionalization of the implant surface with different concentrations of a synthetic peptide (P-15). *Clin Oral Implants Res*, 24: 781-786

Internationale Zusammenarbeit

Dr. E. Felszeghy, Gerichtsmedizinisches Institut, Semmelweis-University, Budapest: Hungary

Prof. Dr. Dr. E. Vairaktaris, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Athens, Athens: Greece

Dr. J. Wolfaardt, PhD, Division of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Alberta: Canada

Kongresse und überregionale Fortbildungen

15.-18.06.2011: 61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für MKG-Chirurgie, Bamberg

Forschungsrelevante Großgeräte

BrainLab, Heimstetten, Neuronavigationsgerät Vector Vision II

Kavo, Digitaler Volumentomograph (DVT)

3DSYSTEMS, 3D-Drucker

KLS-Martin, CO2-Laser (MCO 50+)



Projektleiter PD Dr. Dr. F. Stelzle (links) und Projektmitarbeiter Dr. C. Knipfer (rechts) bei der Durchführung einer optischen, nicht-invasiven Biopsie zur Identifikation eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle.

Neurochirurgische Klinik

Lehrstuhl für Neurochirurgie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534566
Fax: +49 9131 8534476
www.neurochirurgie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Michael Buchfelder

Ansprechpartner

PD Dr. med. Ilker Y. Eyüpoglu
Tel.: +49 9131 8544756
Fax: +49 9131 8534569
ilker.eyupoglu@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Funktionelle Neuronavigation und intraoperative Bildgebung
- Neuroendokrinologie
- Neuroonkologie

Struktur der Einrichtung

Die Neurochirurgische Klinik der FAU 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 4.000. In einem Jahr werden ca. 2.600 Patienten stationär behandelt und über 2.200 Operationen durchgeführt. Das Spektrum der Operationen umfasst die gesamte Neurochirurgie mit Schwerpunkten in der mikrochirurgischen Behandlung von Prozessen der Schädelbasis, insbesondere im Sellabereich, in eloquenten Hirnarealen (z. B. Zentralregion, Hirnstamm), der vaskulären Neurochirurgie, der Wirbelsäulen-chirurgie, der pädiatrischen Neurochirurgie sowie der Epilepsie-chirurgie. 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

Funktionelle Neuronavigation und intraoperative Bildgebung

Diese Arbeitsgruppe 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. Darüber hinaus wurden Arbeiten zur Visualisierung eloquenter Hirnstrukturen mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung, funktioneller Kernspintomographie und Magnetoenzephalographie und deren Integration in die Neuronavigation vorangebracht. Zwei wesentliche Studien beschäftigen sich mit Konnektivitätsanalysen zwischen eloquenten Hirnarealen mit DTI-Bildgebung und dem Ausmaß der 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 Tumorinvasion in Faserbündel und Auswirkungen auf die Visualisierung und Ausmaß neurologischer Defizite sowie der Nachweis von Metabolitenveränderungen bei Temporallappenprozessen mit 1H-MR-Spektroskopie.

Im kommenden Forschungszeitraum wird beabsichtigt, die Schwerpunkte auf folgende Projekte zu legen: Vergleich von Fluoreszenz-geführter Tumorsektion mit 5-ALA und intraoperativer Kernspintomographie, kortikale Plastizität nach zerebralen neurochirurgischen Eingriffen: Untersuchungen mit Magnetoenzephalographie (MEG) und funktioneller Kernspintomographie (fMRI), intraoperative Kernspinspektroskopie bei Gliomen.

Neuroendokrinologie

Die Neurochirurgische Klinik ist national und international für die Behandlung von Hypophysentumoren bekannt. Klinisch wird der

Einfluss operativer, radiotherapeutischer und medikamentöser Therapieverfahren auf die Hypophysenfunktion und Übersekretionszustände durch die Evaluation von Funktions- testen 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 Kranio-pharyngiomen 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 die Implementierung 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 Tumoren 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° IV) mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 12 Monaten zu den bösartigsten Tumoren überhaupt. Gegen die hohe proliferative Aktivität und die diffuse Gehirninvagination sind derzeit keine Erfolg versprechenden Therapien verfügbar. Die Untersuchung und Charakterisierung molekulärer Mechanismen der Tumorprogression 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 ist 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.

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 Operationssaal.

Ausgewählte Publikationen

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

Brandner S, Kleindienst A (2011) Neuroprotection and neuroregeneration: what to expect from a stem cell-based therapy of acute brain injury. *Crit Care Med*, 39: 2577-8

Savaskan NE, Seufert S, Hauke J, Tränkle C, Eyüpoglu IY, Hahnen E (2011) Dissection of mitogenic and neurodegenerative actions of cystine and glutamate in malignant gliomas. *Oncogene*, 30: 43-53

Buchfelder M, Schlaffer SM (2012) Intraoperative magnetic resonance imaging during surgery for pituitary adenomas: pros and cons. *Endocrine*, 42: 483-95

Eyüpoglu IY, Hore N, Savaskan NE, Grummich P, Roessler K, Buchfelder M, Ganslandt O (2012) Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach. *PLOS ONE*, 7: e44885

Eyüpoglu IY, Buchfelder M, Savaskan NE (2013) Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome. *Nat Rev Neurol*, 9: 141-51

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. T. Lei, Department of Neurosurgery, Huazhong University of Science and Technology, Tongji Medical College, Wuhan: China

Prof. Dr. A. Devin, Cell energy metabolism laboratory, Université Bordeaux, Bordeaux: France

Prof. Dr. I. Shachar, Weizmann Institute of Science, Rehovot: Israel

Prof. Dr. R. Bucala, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven: USA

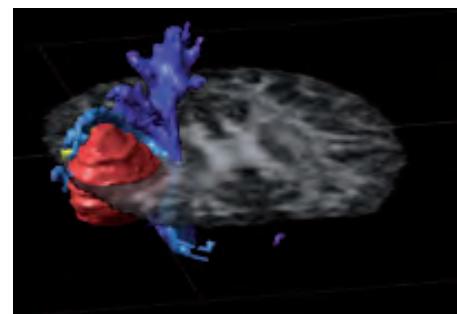
Prof. Dr. D.L. Kleinberg, Department of Endocrinology, New York University Langone Medical Center, New York: USA



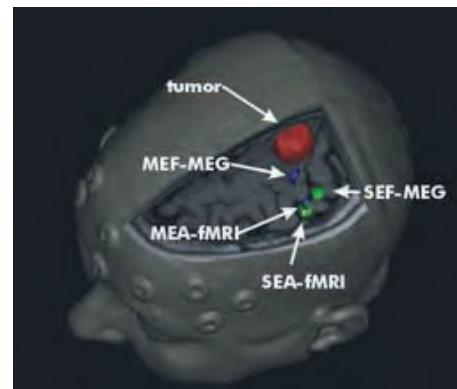
Die Neurochirurgische Klinik



Die Hypophysenchirurgie



Die Neuroonkologie



Funktionelle Neuronavigation

Neurologische Klinik

Lehrstuhl für Neurologie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8534563
Fax: +49 9131 8536597
www.neurologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan Schwab

Ansprechpartner

Dr. med. Axel Schramm
Tel.: +49 9131 8546018
Fax: +49 9131 8536589
axel.schramm@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Intensivmedizin, Schlaganfall, Notaufnahme
- Telemedizin und Versorgung
- Epilepsie
- Neuroimmunologie
- Schmerz und funktionelle Bildgebung
- Autonomes Nervensystem
- Neuromuskuläres Zentrum
- Kognitive Neurologie

Struktur der Einrichtung

Die Neurologische Klinik am UK Erlangen zählt zu den größten in Deutschland und behandelt jährlich über 4.500 Patienten stationär und über 15.000 ambulante Patienten. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Abteilung für Molekulare Neurologie, der Klinik für Neurochirurgie und der Abteilung für Neuroradiologie.

Insbesondere die Versorgung von Akutpatienten erfolgt beispielhaft in der neurologisch geleiteten Notaufnahme des Kopfklinikums mit direkter Anbindung an die Neuroradiologie. Für die stationäre Behandlung stehen insgesamt 78 Betten, davon 14 auf einer der größten Schlaganfallstationen Deutschlands, sowie zwölf Betten auf der 2012 komplett umgebauten Intensivstation zur Verfügung. Eine weitere herausragende Einrichtung ist das Epilepsiezentrums Erlangen (EZE) mit Monitoringeinheit und interdisziplinärer Epilepsiechirurgie. Durch das von unserer Klinik koordinierte Schlaganfallnetzwerk (STENO) und eine ganze Reihe von Spezialambulanzen profitieren schließlich Patienten weit über die Metropolregion hinaus von der universität-neurologischen Behandlungskompetenz. Zudem konnten in den letzten beiden Jahren die Forschungsaktivitäten durch die Besetzung

zweier Stiftungsprofessuren für Neuroimmunologie und Neurologische Rehabilitation weiter gestärkt und in vielen anderen Bereichen ausgebaut werden.

Alle diese Einheiten erlauben moderne und kompetente Diagnose und Behandlung sowie wissenschaftliche Forschung auf der gesamten Breite des Fachgebietes.

Forschung

Intensivmedizin, Schlaganfall, Notaufnahme

Projektleiter: PD Dr. M. Köhrmann (Stroke-Unit), PD Dr. H. Huttner (Intensivstation), PD Dr. Dr. L. Marquardt (Notambulanz)

Intensivmedizin: Wesentliche Schwerpunkte bestehen in der klinischen Forschung und dem Transfer grundlagenexperimenteller Untersuchungen zum Patienten. Beispiele für unsere Forschung stellen dar: antiödematische Therapieansätze nach Hirnblutung, Temperaturmanagement bei Subarachnoidalblutungen und Ischämien, intraventrikulärer Lyse und Lumbaldrainagen nach ventrikulärer Blutung sowie multimodales Monitoring bei Hirndruckpatienten.

Notambulanz: Pro Jahr werden in der Notambulanz über 6.000 Patienten untersucht. Nach einer umgehenden klinischen Einschätzung der medizinischen Problematik wird eine adäquate Notfalldiagnostik und ggf. eine sofortige Therapiemaßnahme eingeleitet. Für eine Vielzahl von klinischen Studien, vor allem im vaskulären Bereich, erfolgt das Screening und der Studieneinschluß bereits unmittelbar in der Notambulanz.

Schlaganfallstation: Auf 14 Überwachungsbetten werden im Jahr weit über 1.000 Patienten behandelt. Neben einer optimalen klinischen Versorgung (> 25% Thrombolyserate) werden auch viele wissenschaftliche Studien durchgeführt (z. B. MRT-Thrombolyse, EKG-Monitoring und neue orale Antikoagulantien).

Telemedizin und Versorgung

Projektleiter: PD Dr. Dr. L. Marquardt

Seit mehr als fünf Jahren leitet und koordiniert die Neurologische Klinik das Schlaganfallnetzwerk mit Telemedizin, welches nun drei Schlaganfallzentren und 17 regionale Kliniken umfaßt und seit 2011 als einziges Netzwerk seiner Art nach DIN ISO für sein QM-System zertifiziert ist. Das Netzwerk stellt die Versorgung von Patienten in der Region Nordbayern und Südhessen auf höchstem

Niveau sicher und ist Teil der medizinischen Regelversorgung. Die Auswirkungen und Effekte dieses Netzwerks werden dabei in wissenschaftlichen Studien untersucht, und die Technologie wird weiterentwickelt. Neben weiteren Projekten mit verschiedenen Partnern aus Technik und Medizin wird im Jahr 2013 ein ebenfalls wissenschaftlich begleitetes, innovatives Projekt zur überregionalen Versorgung von Patienten mit Epilepsie mittels Telemedizin an den Start gehen.

Epilepsie

Projektleiter: Prof. Dr. H.M. Hamer

Das Epilepsiezentrum gehört zu den fünf größten universitären Epilepsiezentren in Deutschland. Seit April 2011 wird es von Prof. Dr. H.M. Hamer geleitet.

Wissenschaftliche Schwerpunkte sind:

- (1) Studien zur Beziehung von Immunsystem und Epilepsie;
 - (2) Epilepsie bei ZNS-Malformationen;
 - (3) Pathophysiologie der Epilepsie: Korrelation klinisch-epileptologischer Daten mit Grundlagenstudien, z. B. Neuropsychologie und Hippokampuspathologie;
 - (4) Magnetenzephalographie (Das neue Vielkanal-MEG-System ist in Betrieb.);
 - (5) Neuropsychologie/Kognition;
 - (6) Quantitatives EEG bei Epilepsie und Encephalopathie;
 - (7) Drug-Monitoring;
 - (8) Geschichte der Epileptologie;
 - (9) Versorgungsforschung bei Epilepsie.
- Drittmitgeber sind unter anderem die DFG und das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit.

Neuroimmunologie

Projektleiter: Prof. Dr. R. Linker

Mit Etablierung einer W2-Stiftungsprofessur und der Berufung von PD Dr. R. Linker hat die Neuroimmunologie eine weitere Stärkung erfahren. Ganz im Vordergrund steht dabei der translationale Ansatz mit Transfer der experimentell gewonnenen Erkenntnisse an das Patientenbett und umgekehrt. Neben Beteiligung an verschiedenen multizentrischen Studien zu immunmodulatorischen Therapien der MS konnten sich drei experimentell tätige Arbeitsgruppen sehr erfolgreich etablieren: 1) Immunregulation und neue Biomarker im human-experimentellen Bereich, 2) Neuroprotektion und Neurodegeneration im experimentellen Modell sowie 3) T-Zell-Immunologie und Regulation des Salz-Wasserhaushaltes. Aktuell publizierte, hochrangige Forschungsarbeiten umfassen u. a. Studien zur Regulation pathogener, autoimmuner „Th17“-Zellantworten durch Kochsalz. Der Bereich wird

durch die Else Kröner-Forschungsstiftung und verschiedene Industrie-unterstützte Drittmittelprojekte gefördert.

Schmerz und funktionelle Bildgebung

Projektleiter: Prof. Dr. C. Maihöfner

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den Mechanismen adaptiver und maladaptiver sensomotorischer Plastizität bei verschiedenen Erkrankungen (insbesondere neuropathischer Schmerz, Kopfschmerz und Schlaganfall). Zum Einsatz kommen dabei Methoden der funktionalen Bildgebung (fMRI, MEG), Neuropsychologie, Psychophysik und stimulative Verfahren (rTMS). Die Arbeiten der Gruppe wurden durch mehrere Forschungspreise ausgezeichnet. Wesentliche Drittmittelgeber sind das BMBF (Deutscher Forschungsverbund „Neuropathischer Schmerz“) und die DFG (Klinische Forschergruppe „Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzentstehung“; KFO 130; siehe eigener Bericht).

Autonomes Nervensystem

Projektleiter: Prof. Dr. M.J. Hilz

Das autonome Forschungslabor untersucht die autonome kardiovaskuläre Modulation von Patienten mit Störungen des zentralen und peripheren autonomen Netzwerks. Durch die quantitative Untersuchung des Temperatur- und Vibrationsempfindens werden vor allem Small-Fiber-Neuropathien besser charakterisiert. Ferner wird der Einfluss der Enzymersatztherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten (M. Fabry, M. Pompe) auf den Progress der Erkrankung untersucht.

Im Hinblick auf die Forschung konzentrieren sich unsere Aktivitäten auf die kardiovaskuläre autonome Modulation bei Patienten mit Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie und Multipler Sklerose sowie bei professionellen Fußballspielern nach Kopfballtraining. Außerdem wurden in Kooperation mit der New York University polysomnographische Messungen bei Patienten mit familiärer Dysautonomie durchgeführt.

Neuromuskuläres Zentrum

Projektleiter: Prof. Dr. R. Linker (Zentrumssprecher), Prof. Dr. R. Schröder

Das neuromuskuläre Zentrum mit Spezialambulanz und neurohistologischem Labor ist eine interdisziplinäre Einrichtung zur fachübergreifenden Diagnosestellung, Behandlung und Erforschung neuromuskulärer Erkrankungen. Die neuromuskuläre Forschung gliedert sich in drei

Arbeitsgruppen mit folgenden Schwerpunkten:

1) Untersuchungen zur Immunpathogenese autoimmun-vermittelter Myositiden sowie der Myasthenia gravis; 2) Studien zur Pathogenese myofibrillärer Myopathien sowie 3) Arbeiten zur Genetik bzw. Pathogenese hereditärer sowie entzündlicher Neuropathien.

Mit der Weiterführung der DFG-geförderten, ortsgebundenen Forschergruppe FOR 1228 zu myofibrillärer Myopathien unter Leitung von Prof. Dr. R. Schröder konnte der Bereich in der letzten Arbeitsperiode einen besonderen Erfolg verzeichnen (siehe eigener Bericht).

Kognitive Neurologie

Projektleiter: Prof. Dr. T. Schenk

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit neuropsychologischen Störungen insbesondere im Bereich der visuellen Wahrnehmung und der Steuerung von Bewegungen. Hier versuchen wir mit Hilfe detaillierter Bewegungsanalysen und psychophysischer Experimente, die neuronalen Grundlagen der Sensomotorik besser zu verstehen und neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der Halbseitenblindheit und des visuellen Neglects zu entwickeln. Darüber hinaus führen wir in Kooperation mit der neuroimmunologischen Arbeitsgruppe Untersuchungen zum Einfluß neuroimmunologischer Störungen auf kognitive Leistungen aus und untersuchen in Kooperation mit dem Institut für Psychiatrie in London die Rolle der posttraumatischen Belastungsstörung bei Patienten nach neurologischen Erkrankungen.

Lehre

Im Spannungsfeld des klinischen Alltages und der Lehre erfährt das Blockpraktikum Neurologie große Beliebtheit unter den Studierenden, genauso wie der Kurs „Einführung in die klinische Medizin“ (EKM), der einen kurzen Einblick in die Neurologie gibt, sowie die Hauptvorlesung. Zwischenzeitlich können wir aufgrund vermehrter Nachfrage nicht mehr alle Bewerberinnen und Bewerber für das Praktische Jahr in die Klinik integrieren. Klinikintern erfolgte in den letzten Semestern eine ausführliche Evaluation auf wissenschaftlicher Basis mit guten Ergebnissen für das Fach Neurologie.

Ausgewählte Publikationen

Hilz MJ, Koehn J, Kolodny EH, Brys M, Moeller S, Stemper B (2011) Metronomic breathing shows altered parasympathetic baroreflex function in untreated Fabry patients and baroreflex improvement after enzyme replacement therapy. *J Hypertens*, 29: 2387-94

Kipphuth IC, Huttner HB, Struffert T, Schwab S, Köhrmann M (2011) Sonographic monitoring of ventricle enlargement in posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurology*, 76: 858-62

Nowak M, Bauer S, Haag A, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Tackenberg B, Norwood B, Oertel WH, Rosenow F, Hemmer B, Hamer HM (2011) Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav Immun*, 25: 423-8

Staykov D, Wagner I, Volbers B, Hauer EM, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J (2011) Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 42: 2625-9

Birklein F, Maihöfner C (2012) Neglect your back to control your pain? *Neurology*, 79: 300-1

Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, Muller DN, Hafler DA (2013) Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496: 518-22

Internationale Zusammenarbeit

X. Wang, Fudan University, Shanghai: China

L. MacDonald, T. Schweizer, Department of Neurosurgery, University of Toronto, Toronto: Canada

Department of cell and molecular biology, Karolinska Institute, Stockholm: Sweden

A. Noble, Institute of Psychiatry, King's College, London: UK

New York University, New York: USA

D. Hafler, Yale University, New Haven: USA

B.S. Chang, BIDMC Harvard, Boston: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

12.02.2011: Erlanger Schmerz- & Palliativtag, Erlangen

08.-09.07.2011: Symposium Herz & Hirn 2011, Coburg

13.10.2011: 3. Erlanger Telemedizin-Symposium, Erlangen

10.-11.02.2012: Erlanger Schmerz- & Palliativtage, Erlangen

13.-14.04.2012: Comprehensive Epilepsy Course, Erlangen

28.-29.09.2012: Comprehensive Epilepsy Course, Erlangen

15.-16.06.2012: Symposium MS-Zentrum Franken 2012, Nürnberg

11.12.2012: 4. Erlanger Telemedizin-Symposium, Erlangen



Kopfklinikum

Neurologische Klinik

Molekular-Neurologische Abteilung

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8536597
www.molekulare-neurologie.uk-erlangen.de

Leiter

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 Neurowissenschaften
- Klinische Forschung und Entwicklung

Struktur der Einrichtung

Die Molekular-Neurologische Abteilung hat zum Ziel, einen Brückenschlag von der Patientenversorgung zur wissenschaftlichen Entwicklung von neuen Therapien im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen zu etablieren. Dabei stehen die neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Morbus Parkinson, Morbus Huntington und die hereditäre spastische Spinalparalyse, im Zentrum des wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Die klinischen Aufgaben werden gemeinsam mit den benachbarten Kliniken und Instituten im Department Kopfkliniken wahrgenommen. Auf der klinischen Seite steht die Bewegungsambulanz im Vordergrund, die das gesamte Spektrum der klinischen, elektrophysiologischen, bildgebenden und genetischen Diagnostik für diese Erkrankungen zusammenfasst. Ein weiterer Schwerpunkt konzentriert sich auf die biosensorische Erfassung von Bewegungsstörungen mit eingebetteten Sensorsystemen, die zusammen mit einem industriellen Partner und dem Lehrstuhl für Mustererkennung entwickelt werden.

Forschung

Neurodegenerative Erkrankungen

Der neurowissenschaftliche Schwerpunkt der 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 Modelle für den Morbus Parkinson und Morbus Huntington untersucht. Komplementär werden neurodegenerative Veränderungen bei Synucleinopathien studiert, um die molekularen Mechanismen der Entstehung des Morbus Parkinson und der Lewy-Körper-Demenz besser zu verstehen. Die Verbindung zwischen neurodegenerativen Prozessen und inflammatorischen Mechanismen im ZNS stellt einen weiteren Schwerpunkt dar.

Translationale Neurowissenschaften

Die Abteilung beschäftigt sich mit adulten neuronalen Vorläufer- und Stammzellen, die in zwei Regionen des adulten Gehirns, der Subventrikulärzone und dem Hippokampus, über die gesamte Lebensspanne des Menschen zu finden sind. Die adulte Neurogenese ist im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen verändert. Zahlreiche Befunde weisen auf eine Mitbeteiligung der beeinträchtigten adulten Neurogenese bei nicht-motorischen Symptomen dieser Erkrankungen 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 zusätzlich versucht, pathologische Mechanismen, wie die Proteinaggregation von α -Synuclein bei typischen und atypischen Parkinson-Syndromen, zu modifizieren, um eine ursächliche Therapie für diese Erkrankungen entwickeln zu können. Diese Entwicklungen münden derzeit in der Generierung von patienteneigenen Stammzellen, die aus der Haut isoliert und zu Nervenzellen differenziert werden können. Hierdurch stehen erstmalig auch humane Patientenzellen zur Verfügung.

Klinische Forschung und Entwicklung

Die Bewegungsambulanz für die Erkrankungen Morbus Parkinson, Morbus Huntington und hereditäre spastische Spinalparalyse soll neben der diagnostischen Einordnung die kontinuierliche Betreuung dieser Patienten und deren Angehörigen optimieren sowie wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten. In enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik werden diese Patienten stationär mitbetreut. Neben diesen klinischen und neurobiologi-

schen Ansätzen wird in Zusammenarbeit mit der Neurologischen und Neurochirurgischen Klinik die tiefe Hirnstimulation (DBS) als stereotaktisches Therapieverfahren bei Bewegungsstörungen vorangetrieben. Mit Hilfe dieser Therapieform wird das Therapiespektrum am UK Erlangen entscheidend verbessert.

Automatisierte Bewegungs- und Ganganalysesysteme für die stationäre und mobile Diagnostik werden in Zusammenarbeit mit der Technischen Fakultät (Lehrstuhl für Mustererkennung) und mit lokalen Industriepartnern (Astrum IT) entwickelt. Dies soll unter anderem dazu dienen, die Bewegungsstörungen der Patienten objektiv und in der häuslichen Umgebung im Tagesverlauf zu erfassen und somit eine optimale Behandlungsmöglichkeit zu erzielen.

Lehre

Die Abteilung für Molekulare Neurologie ist eingebunden in die curriculare Lehre der Humanmedizin (Fachbereich Neurologie) und der Molekularen Medizin. Es werden Praktika und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Klucken J, Barth J, Maertens K, Eskofier B, Kugler P, Steidl R, Hornegger J, Winkler J (2011) Mobile biosensor-based gait analysis: a diagnostic and therapeutic tool in Parkinson's disease. *Nervenarzt*, 82: 1604-11

Moessnang C, Frank G, Bogdahn U, Winkler J, Greenlee MW, Klucken J (2011) Altered activation patterns within the olfactory network in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*, 21: 1246-53

Klucken J, Poehler AM, Ebrahimi-Fakhari D, Schneider J, Nuber S, Rockenstein E, Schlotter-Schrehardt U, Hyman BT, McLean PJ, Masliah E, Winkler J (2012) α -synuclein aggregation involves a baflomycin A 1-sensitive autophagy pathway. *Autophagy*, 8: 754-66

Kohl Z, Winner B, Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, Münch M, Barlow C, Carter T, Masliah E, Winkler J (2012) Fluoxetine rescues impaired hippocampal neurogenesis in a transgenic A53T synuclein mouse model. *Eur J Neurosci*, 35: 10-9

May VE, Nuber S, Marxreiter F, Riess O, Winner B, Winkler J (2012) Impaired olfactory bulb neurogenesis depends on the presence of human wild-type α -synuclein. *Neuroscience*, 222: 343-55

Winner B, Regensburger M, Schreglmann S, Boyer L, Prots I, Rockenstein E, Mante M, Zhao C, Winkler J, Masliah E, Gage FH (2012) Role of α -synuclein in adult neurogenesis and neuronal maturation in the dentate gyrus. *J Neurosci*, 32: 16906-16

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. L. Aigner, Institute of Molecular Regenerative Medicine, Paracelsus Medical University, Salzburg: Austria

Dr. T.F. Outeiro, Institute for Molecular Medicine - Cellular and Molecular Neuroscience Unit, University of Lisbon, Lisbon: Portugal

Prof. Dr. E. Masliah, Department of Neurosciences, University of California San Diego, San Diego: USA

Prof. Dr. B.T. Hyman, Massachusetts General Hospital - MIND, Harvard University, Boston: USA

Prof. Dr. G. Wenning, Universitätsklinikum Innsbruck, Neurologische Universitätsklinik, Innsbruck: Austria

Prof. Dr. T. Wyss-Coray, Stanford School of Medicine, Neuro Immunology and Degeneration, Stanford: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

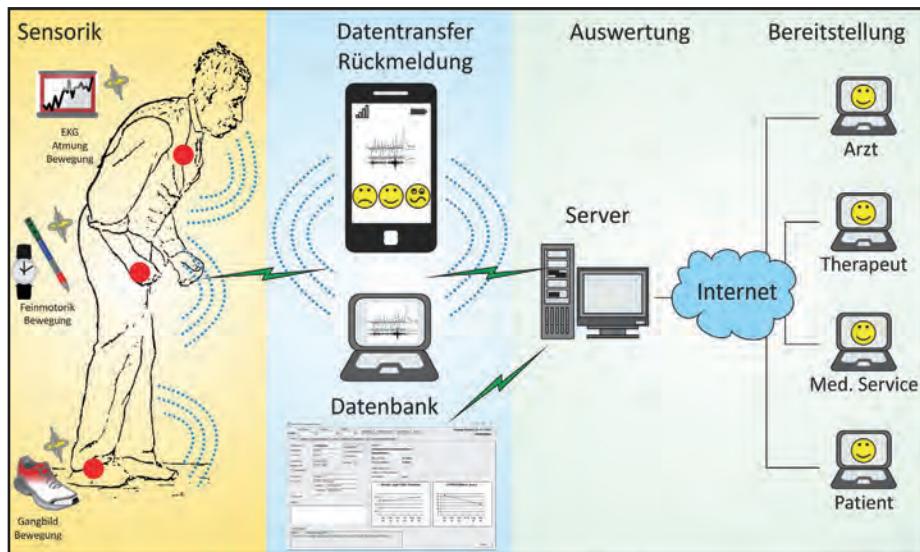
01.01.2011.-31.12.2012: Fortbildungsveranstaltungen im Fortbildungsprogramm der Neurologie, Erlangen

27.-29.10.2011: Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurogenetik, Erlangen

07.12.2012: AMASE: 3. Automated Mobility Analysis Symposium Erlangen, Erlangen



Biopsie aus der Haut und reprogrammiert zu induzierten, pluripotenten Stammzellen, die weiter zu unterschiedlichen neuralen Zellen differenziert werden können.



Verschiedene am Körper angebrachte Sensoren liefern Bewegungsdaten, die über Netzwerktechnologie Server-gestützt ausgewertet werden und sowohl dem Patienten als auch den Therapeuten zur Verfügung stehen.

Neuropathologisches Institut

Lehrstuhl für Neuropathologie

Adresse

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

Direktor

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Fokale Epilepsien beim Menschen und im Tiermodell
- Molekulare Myopathologie
- Neuro-Onkologie

Struktur der Einrichtung

Die klinisch-diagnostischen wie auch wissenschaftlichen Schwerpunkte des Neuropathologischen Instituts liegen in der Epilepsieforschung, Neuro-Onkologie und bei neuromuskulären Erkrankungen. Dem Institut angegliedert ist das Neuropathologische Referenzzentrum für Epilepsiechirurgie, die von der EU geförderte European Epilepsy Brain Bank sowie das Hypophysentumorregister der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumoren in der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Unsere Beschäftigten nehmen regelmäßig an den neuro- und pädo-onkologischen Tumorboards des CCC teil. In drei wissenschaftlichen Arbeitsgruppen werden die molekularen Mechanismen von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Epilepsie und neuroendokrine Tumoren) sowie der Skelettmuskulatur (primäre Myopathien) erforscht. Unsere Muskelforschung wird mit der aus Erlangen geleiteten DFG-Forschergruppe FOR 1228 koordiniert (siehe eigener Bericht). Der Lehrstuhl betreibt S1-Laboratorien für die Zellkultur, Molekularbiologie und Histologie. Die Arbeiten werden von insgesamt vier ärztlichen Beschäftigten, drei promovierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und vier technischen Assistentinnen durchgeführt. Jeder Arbeitsgruppe sind Promovierende zuordnet, die aus Drittmittel-Projekten der

DFG, EU, dem BMBF und der Industrie finanziert werden.

Forschung

Fokale Epilepsien beim Menschen und im Tiermodell

Projektleiter: Prof. Dr. I. Blümcke

Dieser wissenschaftliche Schwerpunkt fokussiert die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen. Hierbei interessiert uns die molekulare Pathogenese Epilepsie-assoziierter Gehirnläsionen, 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 neue internationale Diagnosestandards etabliert. Im Rahmen eines Europäischen Verbundprojektes interessieren wir uns darüber hinaus für epigenetische Chromatinmodifikationen. Hierfür verwenden wir tierexperimentelle Epilepsiemodelle, bei welchen der Verlauf der Epilepsie durch ein 24h-EEG-Monitoring protokolliert und quantitativ ausgewertet werden kann sowie erstmals auch therapeutische Möglichkeiten zur Modifikation der DNA-Methylierung geprüft werden können. 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 Hippocampus des Menschen zu einer verstärkten Neurogenese führen, erhalten wir einen einzigartigen Einblick in funktionelle Mechanismen der Rekrutierung, Proliferation und Differenzierung adulter Stammzellen im menschlichen Gehirn.

Molekulare Myopathologie

Projektleiter: Prof. Dr. R. Schröder

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der Krankheitsentstehung von myofibrillären Muskelerkrankungen, die morphologisch durch das Vorkommen abnormer Eiweißaggregationen in quergestreiften Muskelzellen gekennzeichnet sind. Diese sich im Erwachsenenalter manifestierenden

und häufig erblichen Muskelerkrankungen zeigen einen fortschreitenden klinischen Krankheitsverlauf und führen meist zu schweren körperlichen Beeinträchtigungen und vorzeitigem Tod. Eine medikamentöse Therapie für diese Erkrankungsgruppe ist derzeit nicht verfügbar. Der aktuelle Themenschwerpunkt ist die Generierung und Charakterisierung von transgenen Mausmodellen für die IBMPFD-Erkrankung (Inclusion Body Myopathy associated with Pagets disease of bone and Frontotemporal Dementia), die Desminmyopathie-/kardiomyopathie und die Filamin C-assozierte Myopathie. 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 Analysen sind die Basis für die Entwicklung neuer und zielgerichteter Therapieansätze. Die Arbeiten zu diesem Themenbereich werden durch die DFG (ortsungebundene Forschergruppe FOR 1228/1, vergleiche eigener Bericht), die Else Kröner Fresenius-Stiftung, die Johannes und Frieda Marohn-Stiftung sowie die Deutsche Gesellschaft für Muskelkrankte gefördert.

Neuro-Onkologie

Projektleiter: PD Dr. 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, Kraniohypophysenadenome) 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 Gehirninvagination,
- (3) molekulare Diagnostik zur Bestimmung von Prognose und/oder Therapie.

Die Arbeitsgruppe konnte bei Kraniohypophysenadenomen in über 70% Mutationen im β -Catenin-Gen nachweisen. Unter Verwendung primärer Kraniohypophysen-Zellkulturen wurde der Einfluss des Wnt-Signalweges auf das ungewöhnliche Wachstums- und damit assoziierte Rezidivierungsverhalten dieser Tumoren belegt.

Zudem konnte eine Beteiligung des EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Signalweges an der molekularen Pathogenese der Kraniopharyngeome nachgewiesen werden. Dessen zielgerichtete Inhibition *in vitro* mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib stellt einen ersten vielversprechenden therapeutischen Ansatz dar. Um diesen zielgerichteten molekularen Therapieansatz experimentell überprüfen und weitere Pathomechanismen aufzuklären zu können, stellt derzeit die Entwicklung eines Tiermodells eine zentrale Aufgabe dar.

Lehre

Das Neuropathologische Institut beteiligt sich an der Hauptvorlesung Pathologie im fünften Semester, den histopathologischen Kursen im sechsten Semester, klinisch-pathologischen Fallkonferenzen im neunten Semester, dem Reptitorium als Vorbereitung auf den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und an der Vertiefungsvorlesung Pathologie für Molekular-Mediziner im fünften Semester. Zudem bieten wir das Wahlfach „Klinische Neuropathologie“ an. Es besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in der klinischen Diagnostik sowie für wissenschaftliche Ausbildungen im Rahmen von F1/F2/F3-Praktika im Studiengang „Molekulare Medizin“ als auch die Betreuung von Bachelor- und Masterarbeiten.

Ausgewählte Publikationen

Hölsken A, Gebhardt M, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blümcke I, Buslei R (2011) EGFR signaling regulates tumor cell migration in craniopharyngiomas. *Clin Cancer Res*, 17: 4367-77

Arhraouy K, Strucksberg KH, Tung SM, Tangavelou K, Stumpf M, Faix J, Schröder R, Clemen CS, Eichinger L (2012) Heteromeric p97/p97R155C complexes induce dominant negative changes in wild-type and autophagy 9-deficient Dictyostelium strains. *PLoS ONE*, 7: e46879

Blümcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C (2012) Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol*, 22: 402-11

Clemen CS, Eichinger L, Schroder R (2012) Reply: Hereditary spastic paraparesia caused by a mutation in the VCP gene VCP: A Jack of all trades in neuro- and myodegeneration? *Brain*, 135: 1-3

Kobow K, Blümcke I (2012) The emerging role of DNA methylation in epileptogenesis. *Epilepsia*, 53 Suppl 9: 11-20

Mühlebner A, Coras R, Kobow K, Feucht M, Czech T, Stefan H, Weigel D, Buchfelder M, Holthausen H, Pieper T, Kudernatsch M, Blümcke I (2012) Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for MRI. *Acta Neuropathol (Berl)*, 123: 259-72

Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. Engel Jr., Seizure Disorder Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles: USA

Prof. A. El-Osta, Epigenetics in Human Health and Disease Laboratory, and Preclinical Diabetes Division Baker IDI Heart & Diabetes Institute, Monash University, Melbourne: Australia

Prof. G. Wiche, Max F. Perutz Laboratories, University of Vienna, Vienna: Austria

Prof. F. Cendes, Department of Neurology, University of Campinas, Campinas: Brazil

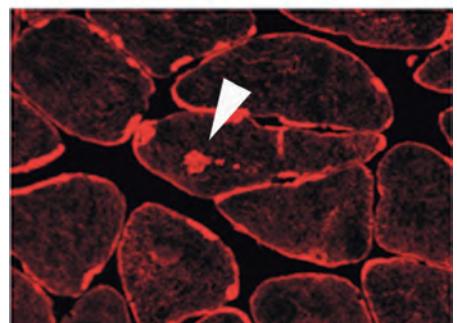
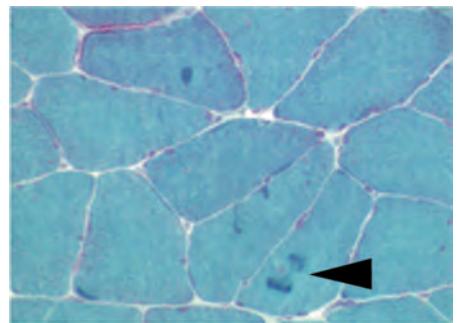
Dr. U. Bartels, Department of Paediatrics, SickKids - Hospital, Toronto: Canada

Prof. A. Pitkänen, Neurobiology Unit and Vice-Dean of Virtanen Institute, University of Eastern Finland, Kupio: Finland

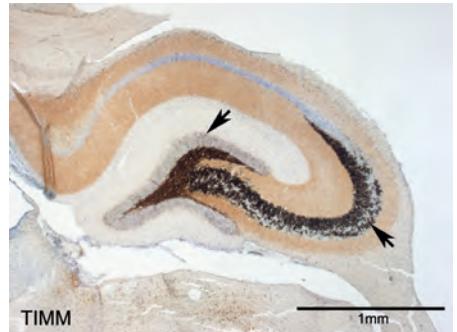
Dr. R. Spreafico, Department of Epilepsy Clinic and Experimental Neurophysiology, IRCCS Foundation Neurological Institute „Carlo Besta“, Milano: Italy

Kongresse und überregionale Fortbildungen

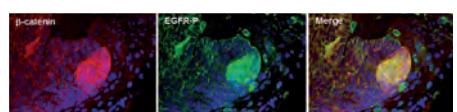
12.-15.09.2012: 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) 2012, Erlangen



Pathologische Proteinaggregate (Pfeilspitzen) sind ein wesentliches Merkmal der Desmin-Myopathie. Oben: Gomori-Färbung. Unten: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme einer Desmin-Färbung mit Nachweis intrazellulärer Desmin-Aggregation.



Die Silber-Sulfid-Färbung nach TIMM dient der Darstellung zinkhaltiger Nervenfortsätze und Synapsen. Im epileptischen Ratten-Hippocampus kommt es zur aberranten, axonalen Reorganisation im Bereich der supra-granulären Zone des Gyrus Dentatus sowie in der infrapyramidalen Schicht der CA3-Region (schwarze Pfeile).



Doppelimmunfluoreszenzfärbung von β -Catenin (rot) und phosphoryliertem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR-P, grün) eines Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten, adamantinösen Kraniopharyngeoms. Durch die Färbung wird deutlich, dass Zellen mit einem aktivierten Wnt-Signalweg, gekennzeichnet durch nukleäre Akkumulation von β -Catenin, eine Aktivierung des EGFR aufweisen. Durch Inhibition des EGFR ist es möglich, die Tumormigration *in vitro* zu hemmen. Dies könnte eine neue Therapieoption in der Behandlung dieser Tumoren darstellen.

Nuklearmedizinische Klinik

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533411
Fax: +49 9131 8539262
www.nuklear.med.uni-erlangen.de

Direktor

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

- Korrelative Bildgebung
- Molekulare Bildgebung und Radiochemie

Struktur der Einrichtung

An der Nuklearmedizinischen Klinik bestehen das Ordinariat für Klinische Nuklearmedizin und die im Jahr 2010 erstmals besetzte Universitätsprofessur für Molekulare Bildgebung und Radiochemie. Großgeräte für die patientenorientierte Forschung sind insbesondere die Hybridkameras SPECT/CT und PET/CT, die wissenschaftlich interdisziplinär genutzt werden. Seit Oktober 2010 betreibt die Klinik zusammen mit dem Radiologischen Institut und dem Lehrstuhl für Mediziphysik im Rahmen einer Kooperation mit der Firma Siemens Healthcare einen simultan messenden Ganzkörper-MR/PET-Tomographen. Das radiochemische Labor der Klinik hält zwei automatisierte Synthesevorrichtungen für die Markierungen mit Gallium-68 und Yttrium-90 sowie - in Kooperation mit der PET Net GmbH - ein in einem Good-Manufacturing-Practice (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 werden ein hochauflösendes Autoradiographiesystem zur präklinischen Evaluierung neuer Radiopharmaka sowie eine Mikro-PET-Kamera neuester Bauart betrieben.

Forschung

Korrelative Bildgebung

Der stürmische Fortschritt der Medizintechnik hat eine Vielzahl von Möglichkeiten ent-

stehen 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 FAU und Siemens Healthcare entwickelt die Nuklearmedizinische Klinik Methoden zur Verbesserung der technischen Qualität korrelativer Bildgebung und untersucht ihre klinische Wertigkeit. Derzeit untersuchte Modalitätenkombinationen sind die SPECT/CT, PET/CT und MR/PET.

Molekulare Bildgebung und Radiochemie

Nuklearmedizinische in vivo-Diagnostik beruht auf der bildlichen Darstellung der Verteilung radioaktiv markierter Substanzen, der so genannten Radiopharmaka, im Körper von Patienten. Für die Verteilung der Radiopharmaka im Körper sind ihre Interaktionen mit den Funktionsproteinen des Organismus verantwortlich; deshalb lassen sich mit nuklearmedizinischen Verfahren, wie beispielsweise der PET, Rückschlüsse auf die Krankheiten begleitende oder auch verursachende Stoffwechselstörungen ziehen. Für diese Verfahren der funktionellen Bildgebung hat sich seit einigen Jahren der Begriff der molekularen Bildgebung eingebürgert. Die Forschungsschwerpunkte der Professur für Molekulare Bildgebung und Radiochemie sind die Entwicklung neuer radiochemischer Methoden für die Herstellung von Radiophar-

maka, die präklinische Charakterisierung neuer Radiopharmaka in vitro und in vivo sowie die Translation der Ergebnisse in die Klinik. Beispiele hierfür sind die Arbeiten über die Entwicklung neuer Ga-68-markierter Peptide für den Transferrinrezeptor, die Charakterisierung von Superagonisten des TSH-Rezeptors in vitro und in vivo und die Anwendung des Tracers [¹⁸F]-Fluorethyltyrosin an Patienten mit Epilepsie in der Klinik. Basierend auf unserer Entwicklung einer sehr leistungsstarken, radiochemischen Methode der Glycosylierung von Biomolekülen, die mit der kurzen Halbwertzeit von Positronenemittoren kompatibel ist, wird im Labor an einer ganzen Reihe von F-18-markierten Glykokonjugaten als neue Radiopharmaka für die PET gearbeitet. Dies betrifft vor allem die Tracerentwicklung auf dem Gebiet der Angiogenese-Bildgebung und deren präklinische Erprobung der PET-Methode mit diesen Radiotracern, die später am Menschen die Früherkennung von Therapieerfolg mit der PET anzeigen sollen. Diese Arbeiten erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Prof. Dr.-Ing. J. Hornegger) für die präklinische PET-Bildgebung und erfuhren im Berichtszeitraum Förderung durch das BMBF.

In Kooperation mit Prof. Dr. P. Gmeiner vom Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie der FAU erfolgt die Tracerentwicklung für die PET-Bildgebung mit D3- und D4-Subtyp-selektiven Radioliganden des Dopaminrezeptor-Systems, für deren Darstellung am lebenden Patienten bisher noch keine geeigneten Radiopharmaka existieren. Da diese Rezeptoren in der Pathogenese einer Reihe psychiatrischer Erkrankungen involviert sind, wird mit diesem Vorhaben methodisches Neuland betreten. Das Projekt erfuhr im Berichtszeitraum Förderung durch die DFG (PR 677/2-3).

Weitere radiopharmazeutische Projekte beinhalten die Entwicklung von Peptid-Radiopharmaka für den Neuropeptid-Y-Rezeptor und den Neurotensinrezeptor, die als Tumormarker des Mamma- und des Prostatakarzinoms präklinisch mit Hilfe der Kleintier-PET evaluiert werden. Diese Arbeiten wurden im Berichtszeitraum durch die DFG (klinische Forschergruppe FOR 661, siehe eigener Bericht) gefördert.

Lehre

Der Lehrstuhl leistet die curriculare Lehre für Studierende der Humanmedizin und ist

mit der Abhaltung des Strahlenschutzkurses auch an der Lehre für Studierende der 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. Der Professor für Molekulare Bildgebung und Radiochemie ist zusätzlich über F-Praktika an der Lehre für Studierende der Molekularen Medizin beteiligt und in das Lehrangebot des Studiengangs Molecular Sciences an der Naturwissenschaftlichen Fakultät integriert.

Ausgewählte Publikationen

Kasper BS, Struffert T, Kasper EM, Fritscher T, Pauli E, Weigel D, Kerling F, Hammen T, Graf W, Kuwert T, Prante O, Lorber B, Buchfelder M, Doerfler A, Schwab S, Stefan H, Linke R (2011) (18) Fluoroethyl-l-tyrosine-PET in long-term epilepsy associated glioneuronal tumors. *Epilepsia*, 52: 35-44

Kügler F, Siilver W, Ernert J, Hübner H, Gmeiner P, Prante O, Coenen HH (2011) Evaluation of 18F-labeled benzodiazepine-based dopamine D4 receptor ligands: lipophilicity as a determinate of nonspecific binding. *J Med Chem*, 54: 8343-52

Merhof D, Markiewicz PJ, Platsch G, Declerck J, Weih M, Kornhuber J, Kuwert T, Matthews JC, Herholz K (2011) Optimized data preprocessing for multivariate analysis applied to 99mTc-ECD SPECT data sets of Alzheimer's patients and asymptomatic controls. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31: 371-83

Reinfelder J, Maschauer S, Foss CA, Nimmagadda S, Fremont V, Wolf V, Weintraub BD, Pomper MG, Szkludlinski MW, Kuwert T, Prante O (2011) Effects of recombinant human thyroid-stimulating hormone superagonists on thyroidal uptake of 18F-fluorodeoxyglucose and radioiodide. *Thyroid*, 21: 783-92

Wängler C, Nada D, Höfner G, Maschauer S, Wängler B, Schneider S, Schirrmacher E, Wanner KT, Schirrmacher R, Prante O (2011) In Vitro and Initial In Vivo Evaluation of (68)Ga-Labeled Transferrin Receptor (TfR) Binding Peptides as Potential Carriers for Enhanced Drug Transport into TfR Expressing Cells. *Mol Imaging Biol*, 13: 332-41

Menges M, Uder M, Kuwert T, Schmidt D (2012) 131I SPECT/CT in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*, 37: 555-60

Internationale Zusammenarbeit

Dr A.H. Vija, Molecular Imaging, Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, Chicago: USA

Dr. R. Haubner, Department of Nuclear Medicine, Innsbruck Medical University, Innsbruck: Austria

Forschungsrelevante Großgeräte

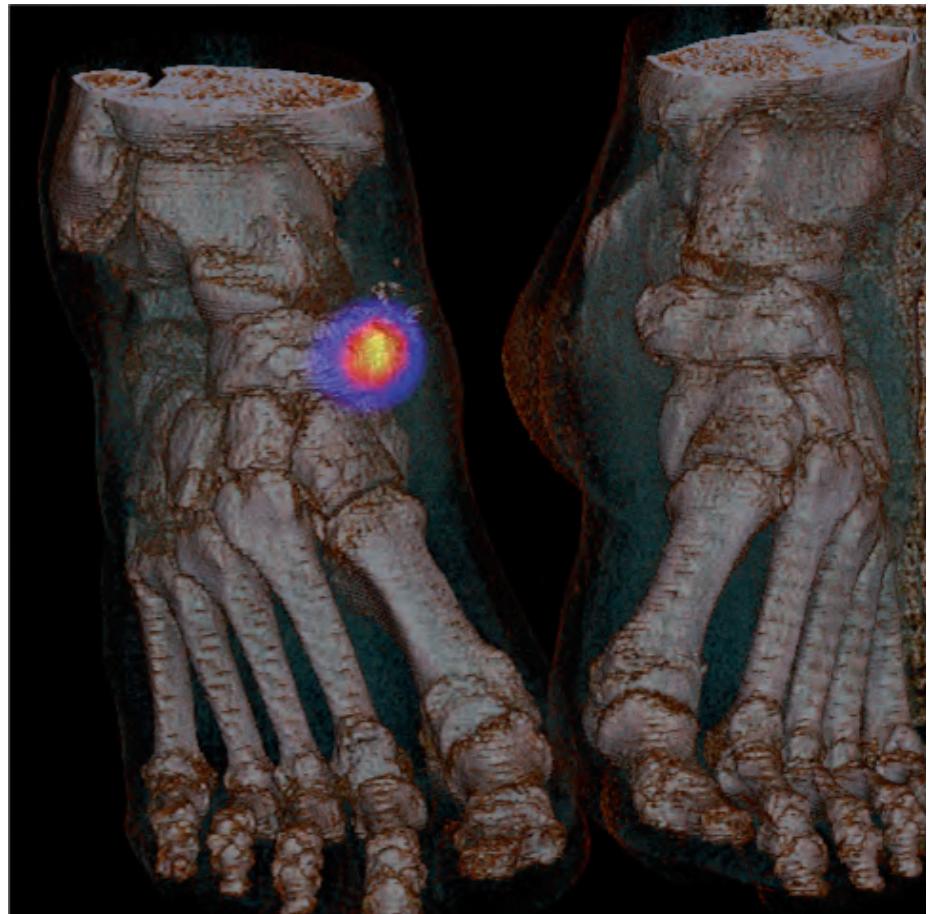
Siemens, mCT (PET/CT)

Siemens, SPECT/CT Symbia T6

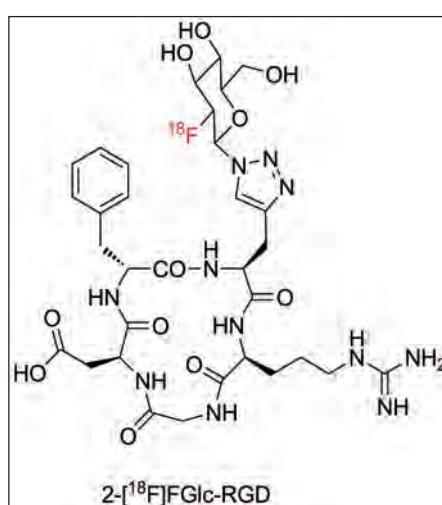
Siemens, SPECT/CT Symbia T2

Siemens, mMR (PET/MR)

Siemens, Tier PET



55-jähriger Patient vier Monate nach Schußverletzung mit gesteigertem Knochenstoffwechsel als Hinweis auf einen entzündlichen Fokus (Osteomyelitis) im Os naviculare des rechten Fußes.



Das Bild zeigt ein ¹⁸F-markiertes cyclisches Glycopeptid mit der Aminosäuresequenz RGD, das hoch spezifisch an neugebildete Gefäße bindet. In der PET kann dieser Radiotracer prinzipiell den Vorgang der Gefäßneubildung, beispielsweise in Tumoren, darstellen. Dieses Radiopharmakon befindet sich derzeit im Bewertungsstadium in präklinischen Studien in unserem Forschungslabor.

Pathologisches Institut

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Adresse

Krankenhausstraße 8-10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522286
Fax: +49 9131 8524745
www.pathologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Arndt Hartmann
Tel.: +49 9131 8522286
Fax: +49 9131 8524745
arndt.hartmann@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Diagnostische Molekularpathologie
- Experimentelle Tumorphäopathologie
- Klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren
- Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen in der Tumorentstehung

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie bildet zusammen mit der Abteilung für Nephropathologie das Pathologische Institut. Im Pathologischen Institut arbeiten insgesamt 85 Beschäftigte, davon mehr als 30 ärztliche Beschäftigte bzw. Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler. Davon sind zur Zeit 15 Beschäftigte über Drittmittel finanziert.

Das Pathologische Institut ist verantwortlich für die gesamte pathologische Diagnostik innerhalb des UK Erlangen sowie für mehr als 30 externe Einsender. Die pathologische Diagnostik wird mittels modernster mikroskopischer, immunhistochemischer und molekulärer Methoden durchgeführt. Neben der histologischen Begutachtung von ca. 45.000 Einsendungen werden ca. 2.500 molekulärpathologische Untersuchungen durchgeführt.

Die diagnostischen Schwerpunkte des Institutes liegen in der urogenitalen und gynäkologischen Pathologie sowie der Mammapathologie. Weitere Schwerpunkte sind die Diagnostik von Weichteltumoren und gastrointestinalen Tumorerkrankungen sowie von Tumoren aus dem Kopf-Hals-Bereich. Die klinischen Schwerpunkte sind sehr eng mit den Forschungsschwerpunkten des Pathologischen Instituts, „Experimentelle Tumorphäologie“ und „Diagnostische Molekularpathologie“, verknüpft.

Forschung

Diagnostische Molekularpathologie

Projektleiter: Prof. Dr. F. Haller, Dr. E.A. Moskalev
Die Professur für Diagnostische Molekularpathologie wurde zum 16.10.2011 neu besetzt. Das Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung und funktionelle Validierung neuer diagnostischer, prognostischer und prädiktiver molekulärer Marker, speziell in Weichteltumoren (GIST, Sarkome), Lungenkarzinomen und Mammakarzinomen. Ein Schwerpunkt der Gruppe liegt in der Etablierung und Anwendung neuer Sequenzier-Technologien (sogenannte Next-Generation-Sequenzierung, 454-Sequenzierung), die wesentlich umfassendere und sensitivere Untersuchungen von Tumorgeweben ermöglichen als klassische Sequenzierungen. Hierbei werden in der Arbeitsgruppe Tumortyp-spezifische Genpanel etabliert, die mittels 454-Sequenzierung gleichzeitig untersucht werden können, z. B. die gleichzeitige Analyse der Gene EGFR, KRAS, BRAF und PI3K beim Lungenkarzinom. Des Weiteren ist es ein erklärtes Ziel der Arbeitsgruppe, durch die gleichzeitige Analyse von mehreren Ebenen, z. B. DNA-Mutationen, DNA-Methylierungsmustern, mRNA-Expression und Protein-Modifikationen, ein multidimensionales Verständnis der im Tumorgewebe aktivierten Signalwege zu erlangen und somit funktionell relevante Vorgänge abbilden zu können.

Experimentelle Tumorphäopathologie

Projektleiter: Dr. T. Rau, C. Geppert, Prof. Dr. R. Schneider-Stock, Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. A. Agaimy, Dr. D. Wachter, Dr. J. Strehl, Dr. K. Brunner, Prof. Dr. R. Rieker

Ein wesentlicher Schwerpunkt liegt in der molekularen und biochemischen Charakterisierung von genetisch und epigenetisch bedingten Veränderungen bei Tumoren und Präneoplasien des Gastrointestinaltraktes. Dabei stehen Forschungsprojekte zur molekularen Regulation der Apoptose in kolorektalen Karzinomen und Adenokarzinomen des unteren Ösophagus (Barrett-Karzinom) im Mittelpunkt. Weitere Arbeiten beschäftigen sich mit den molekularen Grundlagen der chronischen Gastritis und der Barrett-Metaplasie und der Bedeutung epigenetischer Veränderungen bei der Entstehung maligner Tumore sowie mit den funktionellen Konsequenzen von frühen epigenetischen Veränderungen im intestinalen Epithel bei Colitis ulcerosa. Die molekulargenetische Charakterisierung bei gastrointestinalen Stromatumoren und malignen Schleimhautmelanomen soll neue Marker zur besseren Abschätzung der Prognose und des Therapieansprechens identifizieren.

Der zweite wesentliche Schwerpunkt liegt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe (Prof. Dr. M. Beckmann, Prof. 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. Ziel der Forschungsarbeit ist hier, sowohl molekulare Prognosemarker aufzudecken als auch molekulare Marker zu identifizieren, die in der klinisch-pathologischen Differentialdiagnose und therapeutischen Stratifizierung von Mammakarzinomen eingesetzt werden können. Dabei werden insbesondere die Tumorproben von großen multizentrischen Therapiestudien untersucht.

Ein weiteres Forschungsprojekt beschäftigt sich mit molekularen Veränderungen in Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches in Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (Prof. Dr. H. Iro) und der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Prof. Dr. F.W. Neukam, Prof. Dr. E. 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 von dysplastischen Veränderungen als Tumvorstufen im Bereich der Schleimhäute des Kopf-Hals-Bereiches.

Ein weiteres Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der molekularen Pathologie von Thymomen. Hier sollen genetische Veränderungen in diesen seltenen Tumoren aufgedeckt werden und es soll die Interaktion dieser Tumore mit dem Immunsystem näher untersucht werden.

Klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. A. Hartmann, PD Dr. R. Stöhr, Dr. C. Stöhr, Dr. J. Giedl, Dr. S. Bertz
In dieser Arbeitsgruppe werden die molekularen Grundlagen der Entstehung des Urothelkarzinoms der Harnblase, des Prostatakarzinoms sowie des Nierenzellkarzinoms untersucht. Hier bestehen enge Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Urologie der FAU am Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH sowie mit zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationspartnern. Die Arbeitsgruppe ist in verschiedene Netzwerke der deutschen Urologie (Deutsches Prostata-Konsortium, Deutscher Forschungsverbund Nierenzellkarzinom, Deutscher Forschungsverbund Harnblasenkarzinom) eingebunden. Ziel ist die Identifizierung genomicscher sowie epigenetischer Veränderungen im Urothelkarzinom der Harnblase bzw. in Nierenzelltumoren, um neue diagnostische Marker zur Früherkennung sowie neue therapeutische Zielmoleküle zu identifizieren. Beim Prostatakarzinom stehen vor allem epigenetische Veränderungen

im Zentrum der Forschung. Wesentlich ist, dass die identifizierten molekularen Marker zu den klinisch-pathologischen Befunden korreliert werden.

Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen in der Tumorentstehung

Projektleiterin: PD Dr. M. Büttner-Herold

In diesem Schwerpunkt werden die Wechselwirkungen zwischen Infektion und B-Zell-Differenzierung bei primärer 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.

Lehre

Das Pathologische Institut nimmt einen wesentlichen Platz in der Lehre sowohl für Studierende 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 Tumobiologie (Literaturseminar) sowie Schwerpunkte der molekularen Pathologie angeboten.

Ausgewählte Publikationen

Bertz S, Denzinger S, Otto W, Wieland WF, Stoehr R, Hofstaedter F, Hartmann A (2011) Substaging by estimating the size of invasive tumour can improve risk stratification in pT1 urothelial bladder cancer-evaluation of a large hospital-based single-centre series. *Histopathology*, 59: 722-32

Fasching PA, Heusinger K, Haeblerle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dommiller A, Beckmann MW, Wachter DL (2011) Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*, 11: 486

Smith SC, Baras AS, Dancik G, Ru Y, Ding KF, Moskaluk CA, Fradet Y, Lehmann J, Stöckle M, Hartmann A, Lee JK, Theodorescu D (2011) A 20-gene model for molecular nodal staging of bladder cancer: development and prospective assessment. *Lancet Oncol*, 12: 137-43

Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stöh R, Link S, Hofstaedter F, Hartmann A (2012) Combination of CK20 and Ki-67 Immunostaining Analysis Predicts Recurrence, Progression, and Cancer-Specific Survival in pT1 Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro.2012.05.033>

Rau TT, Rogler A, Frischauf M, Jung A, Konturek PC, Dommiller A, Faller G, Sehnert B, El-Rifai W, Hartmann A, Voll RE, Schnei-

der-Stock R (2012) Methylation-dependent activation of CDX1 through NF-κB: a link from inflammation to intestinal metaplasia in the human stomach. *Am J Pathol*, 181: 487-98

Tudor CS, Dawson CW, Eckhardt J, Niedobitek G, Büttner AC, Seliger B, Hartmann A, Buettner M (2012) c-Myc and EBV-LMP1: two opposing regulators of the HLA class I antigen presentation machinery in epithelial cells. *Br J Cancer*, 106: 1980-8

Internationale Zusammenarbeit

M. Jasulionis, Institute of Pharmacology, University Sao Paulo, Sao Paulo: Brazil

S. Jarmalaite, Human Genome Research Centre, Faculty of Natural Sciences, Vilnius University, Vilnius: Lithuania

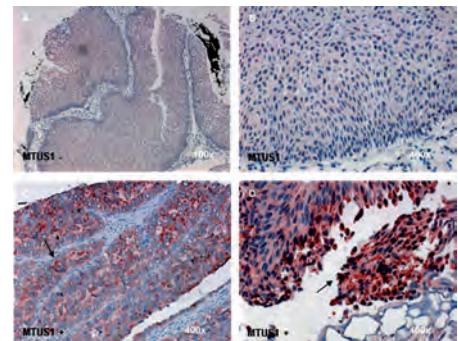
T. Ornthoft, Aarhus University Hospital Skejby, Department of Molecular Medicine (MOMA), Aarhus: Denmark

E. Zwarthoff, Erasmus MC, Rotterdam: The Netherlands

D. Theodorescu, University of Colorado Cancer Center, Denver: USA

P. Real and N. Malats, CNIO, Madrid: Spain

W. EL-Rifai, Vanderbilt University, Memphis: USA



Immunhistochemische Färbung von papillären Harnblasentumoren mit einem anti-MTUS1-Antikörper; A und B zeigen einen MTUS1-negativen Tumor, C und D zeigen einen Tumor mit positiver, zytoplasmatischer MTUS1-Färbung (Pfeile). MTUS1 (microtubule associated tumor suppressor 1) ist ein Tumorsuppressor-Protein, welches in Form von kleinen punktförmigen Arealen im Zytoplasma vorliegt.

Kongresse und überregionale Fortbildungen

16.-19.06.2011: 95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V., Leipzig

31.05.-03.06.2012: 96. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V., Berlin

Forschungsrelevante Großgeräte

Stratify, Automatisiertes DNA-RNA-Isolationsgerät

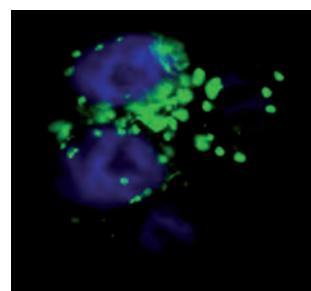
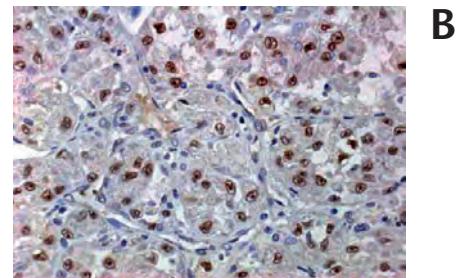
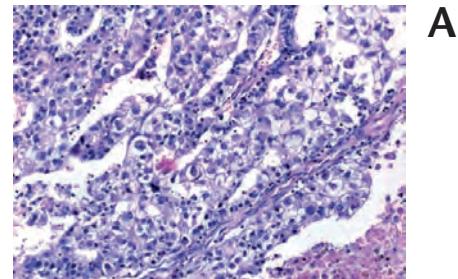
BD Biosciences, Durchflusszytometer

Roche, GS Junior, 454 Sequencing technology

PALM, Laser-Mikroskop

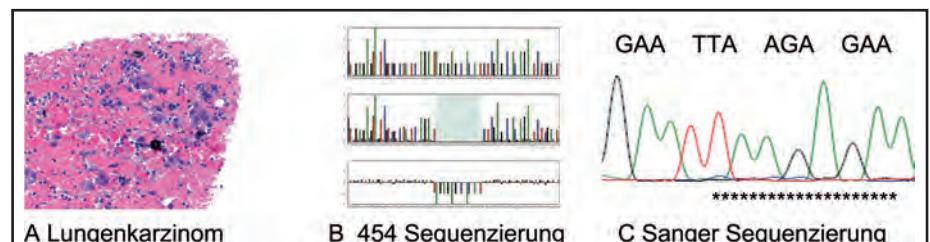
Zeiss, Laser Scanning Mikroskop

Decon Science Tec GmbH, Mikroskop Life-cell-Migrationseinheit



Der HDAC-Inhibitor LBH589 induziert Autophagie in Tumorzellen (LC3-II Foci - grün; DAPI - blau).

Nierenzellkarzinome mit TFE3 Translokation weisen häufig eine Überexpression von TFE3 auf. A: Hämatoxilin und Eosin - Färbung eines Tumors mit typischen Merkmalen eines TFE3-Translokationstumors. B: Die deutliche Anfärbung der Zellkerne durch Anwendung eines TFE3-Antikörpers wird durch TFE3-Überexpression verursacht.



A) Mikropapilläres Lungenkarzinom, mit einem Tumorzellgehalt in der Probe von <10%. B) Die 454 Sequenzierung zeigt eine therapeutisch relevante EGFR exon 19-Deletion in 4,3% der untersuchten Allele, entsprechend 50% der Tumorzellen. C) In der Sanger-Sequenzierung des gleichen DNA-Abschnittes lässt sich die Mutation durch den hohen Gehalt an normalen Zellen in der Probe nicht mehr sicher nachweisen.

Pathologisches Institut

Nephropathologische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 8-10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522291
Fax: +49 9131 8522601
www.nephropathologie.uk-erlangen.de

Leiterin

Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Ansprechpartner

PD Dr. rer. nat. Christoph Daniel
Tel.: +49 9131 8522602
Fax: +49 9131 8522600
christoph.daniel@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Nephropathologie
- Proteasominhibition als neue therapeutische Intervention bei entzündlichen Nierenkrankungen
- Pathomechanismen und Modulation der gestörten Angiogenese bei chronischer Niereninsuffizienz
- Podozyten als nicht-hämatopoetische, Antigen-präsentierende Zellen
- Regression kardiovaskulärer Veränderungen durch Nierentransplantation
- Ursachen und Auswirkungen einer erniedrigten Nephronenzahl
- Die Rolle von CD26 bei der Ausprägung des Ischämie-/Reperfusionsschadens und der akuten Abstoßungsreaktion in der transplantierten Niere
- Die Rolle des PAR-2 Rezeptors bei der Pathogenese der hypertensiven Nieren- und Herz-Schädigung

Struktur der Einrichtung

Die Abteilung für Nephropathologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie das Pathologische Institut. In der Abteilung arbeiten insgesamt 19 Beschäftigte, davon sind sieben drittmitfinanziert. Die Forschung wird durch den Laborleiter, eine Doktorandin und vier technische Beschäftigte durchgeführt. Seit Oktober 2012 ist auch die zur Abteilung gehörende W2-Professur „Experimentelle Nieren- und Kreislaufforschung“ durch Prof. Dr. F. Engel besetzt, der bereits mit zwei Beschäftigten angefangen hat, sein Labor aufzubauen.

Die Abteilung für Nephropathologie ist verantwortlich für die Nierenbiopsiediagnostik des

UK Erlangen (Medizinische Klinik 4 und Pädiatrische Nephrologie der Kinderklinik) sowie 90 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

Projektleiterin: Prof. Dr. K. Amann

Klinische und experimentelle Kooperationen sind etabliert mit den klinischen Partnern (Medizinische Klinik 4 und Pädiatrische Nephrologie) sowie zahlreichen Arbeitsgruppen des UK Erlangen bzw. der FAU, die im Bereich der Nierenforschung aktiv sind. Aufgabe der Abteilung für Nephropathologie ist hier ganz überwiegend die Überprüfung molekularer Hypothesen am tierexperimentellen und humanen Nierenmaterial. Daneben stehen insbesondere auch Methoden der quantitativen Gewebeanalysen für die renale Phenotypisierung von transgenen und knock-out-Tiermodellen zur Verfügung.

Proteasominhibition als neue therapeutische Intervention bei entzündlichen Nierenkrankungen

Hier wird in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. R. Voll (Lehrstuhl für Immunologie, Universität Freiburg) und Prof. Dr. M. Wiesner (Medizinische Klinik 4, UK Erlangen) untersucht, ob Proteasominhibition eine neue therapeutische Option in der Behandlung der Lupus-Nephritis sowie anderer Immunkomplex medierter, entzündlicher Nierenkrankungen darstellt. Zur Prüfung dieser Hypothese werden medikamentöse Interventionen zur Proteasominhibition in Standardmodellen des systemischen Lupus erythematoses und anderer entzündlicher Nierenkrankungen evaluiert.

Pathomechanismen und Modulation der gestörten Angiogenese bei chronischer Niereninsuffizienz

Dieses Projekt wird zusammen mit Prof. Dr. K.F. Hilgers aus der Medizinischen Klinik 4 bearbeitet. Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ist so hoch wie bei Malignomen und v. a. kardiovaskulär begründet. Patienten mit CKD zeigen

charakteristische strukturelle Herz- und Gefäßveränderungen, wie eine linksventrikuläre Hypertrophie mit erniedrigter myokardialer Kapillarisierung, erhöhte interkapillärer Distanz und konsekutiv reduzierter kardialer Ischämietoleranz, aber auch eine vermehrte periphere Arteriosklerose mit erhöhter peripherer Ischämieanfälligkeit. Eigene Vorbefunde und Arbeiten anderer legen nahe, dass eine verminderte Kapazität zur Neubildung von Kapillargefäßen sowie zur Adaptation bestehender Gefäße, insbesondere bei Organhypertrophie oder -ischämie, eine wichtige Rolle bei diesem klinisch relevanten Problem spielen.

An einem etablierten Tiermodell der CKD (subtotale Nephrektomie, SNX) werden wir folgende Fragestellungen untersuchen:

- Führt Ischämie bei CKD zu einer verminderten Expression proangiogener Faktoren bzw. zur verminderten Rekrutierung von Knochenmarksstammzellen?
- Führt die Stimulation der Angiogenese bei CKD durch hypoxische Präkonditionierung bzw. Überexpression von VEGF zu einer Verbesserung der Kapillarisierung und Perfusion nach Ischämie?

Podozyten als nicht-hämatopoetische, Antigen-präsentierende Zellen

Dieses Projekt wird zusammen mit Dr. A. Goldwich (Hautklinik, UK Erlangen) bearbeitet. Bei der Aufrechterhaltung der renalen Filtrationsbarriere spielen die Podozyten die entscheidende Rolle. Diese glomerulären Epithelzellen bilden mit ihren Fußfortsätzen die sogenannte Schlitzmembran. Diese reguliert die Quantität und Qualität des primären Filtrats. Jede Beeinträchtigung der Podozytenfunktion führt zu einer Proteinurie und entsprechenden Folgen, bis hin zur Dialyse-Pflichtigkeit und Organtransplantation. Neben dieser bekannten Schlüsselfunktion konnten wir eine neue und gänzlich unerwartete Eigenschaft der Podozyten beschreiben. Podozyten können durch alle drei bekannten Wege (MHC Klasse I, MHC Klasse II und Cross-Präsentation) Antigene präsentieren und dadurch eine T-Zell-Aktivierung direkt in der Niere initialisieren. Dieser Befund war sehr unerwartet, da dieser Mechanismus der Antigenpräsentation ausschließlich für professionelle Antigen-präsentierende, hämatopoetischen Zellen beschrieben wurde. In diesem Projekt sollen die Mechanismen, wie Podozyten in vivo T-Zellen aktivieren, aufgeklärt werden.

Regression kardiovaskulärer Veränderungen durch Nierentransplantation

Bei Patienten mit CKD stellt die überproportional hohe Prävalenz und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen ein großes klinisches Problem dar. Kardiovaskuläre Erkrankungen treten bei diesen Patienten ca. 20-mal häufiger auf als in alters- und geschlechtsgleichen Kollektiven der Normalbevölkerung und bis zu dreimal häufiger als in anderen Risikokollektiven wie z. B. Patienten mit Diabetes mellitus; davon betroffen sind v. a. junge Patienten mit CKD, die ein bis zu 1.000-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zeigen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bei Patienten mit CKD auch schwerer zu behandeln als bei nierengesunden Patienten. Hierbei spielen zwar vermehrte Gefäß- und Gewebsverkalkungen infolge von Störungen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel sicherlich eine wichtige Rolle, können jedoch nicht das gesamte Spektrum der Problematik erklären. Entgegen früherer Annahmen, die Ursache des kardialen Todes sei ausschließlich auf koronare Ereignisse zurückzuführen und durch eine akzelerierte Arteriogenese begründet, zeigen neuere Untersuchungen, dass ein beträchtlicher Anteil der kardialen Mortalität (bis zu 60%) auf den plötzlichen Herzschlag zurückgeht. Eine mögliche Ursache hierfür stellen charakteristische myokardiale Strukturveränderungen, wie linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), interstitielle Myokardfibrose, Wandverdickung intramyokardialer Arterien sowie v. a. eine inadäquat niedrige myokardiale Kapillarisierung bei CKD dar. Letztere geht mit einer Erhöhung interkapillärer Distanzen sowie einer verminderten Blut- und Sauerstoffversorgung einher und trägt so zu der offenbar verringerten Ischämietoleranz des Myokards bei CKD bei.

Diese CKD-spezifischen, myokardialen Strukturveränderungen lassen sich auch im Standardtiermodell der chronischen Niereninsuffizienz, der subtotal nephrektomierten Ratte (SNX), nachvollziehen. Welche Pathomechanismen für die CKD-spezifischen myokardialen Strukturveränderungen verantwortlich sind, ist noch nicht vollkommen geklärt. Völlig unklar ist bislang, ob die kardiovaskulären Veränderungen, die durch eine progressive chronische Nierenerkrankung hervorgerufen werden, reversibel sind. Ob eine Nierentransplantation nur eine weitere Progression der kardiovaskulären Veränderungen verhindert oder ob es zu einer Rückbildung dieser Veränderungen kommt

- diese klinisch hochrelevanten Fragestellungen sollen experimentell in Ratten durch subtotale Nephrektomie und spätere Nierentransplantation untersucht werden.

Ursachen und Auswirkungen einer erniedrigten Nephronenzahl

Hier wird in Zusammenarbeit mit PD Dr. K. Benz (Kinder- und Jugendklinik, UK Erlangen) in einem Tiermodell der genetisch reduzierten Nephronenzahl (GDNF+/- Mäuse) untersucht, inwiefern die Strukturanomalie der Niere eine Voraussetzung für die Entstehung von Bluthochdruck und Nierenerkrankungen darstellt.

Die Rolle von CD26 bei der Ausprägung des Ischämie-/Reperfusionsschadens und der akuten Abstoßungsreaktion in der transplantierten Niere

Hier wird die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. S. von Hörsten (Experimentell-Therapeutische Abteilung im Virologischen Institut, FAU) die Hypothese untersucht, ob das Fehlen oder die Inhibition der Dipeptidylpeptidase IV (DPP4) die Ausprägung des Ischämie-/Reperfusionsschadens und die akute Abstoßungsreaktion in der Niere reduziert. Dazu soll in einem Nierentransplantationsmodell in der Ratte untersucht werden, wie sich die Expression und Lokalisierung der DPP4 im Verlauf eines Ischämie-/Reperfusionsschadens verändern, wie sich die Nierenfunktion in DPP4 defizienten Ratten im Vergleich zu Wildtyp-Tieren verändert, und welche Prozesse für die veränderte Pathogenese verantwortlich sind.

Die Rolle des PAR-2 Rezeptors bei der Pathogenese der hypertensiven Nieren- und Herz-Schädigung

Der Protease aktivierte Rezeptor (PAR-2) ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor, der durch eine Vielzahl von Serinproteasen aktiviert werden kann, die aufgrund eines Schädigungsreizes sekretiert werden. In diesem Forschungsvorhaben soll untersucht werden, ob PAR-2 ein potentielles Target zur Behandlung von entzündlichen und fibrosierenden Organschäden darstellt. Unter Verwendung von PAR-2-defizienten Mäusen soll die pathogenetische Rolle dieses Rezeptors in einem durch Angiotensin II-Infusion induzierten Bluthochdruck-Modell untersucht werden. In diesem Modell lassen sich sowohl entzündliche als auch fibrosierende pathologische Veränderungen in der Niere, dem Herzen und an den Gefäßen beobachten.

Lehre

Die Abteilung für Nephropathologie beteiligt sich an der curricularen Lehre des Pathologischen Institutes. Darüberhinaus werden regelmäßige nephropathologische Konferenzen mit den klinischen Abteilungen des UK Erlangen sowie externen Einsendern abgehalten. Zweimal im Jahr wird darüberhinaus ein nierenpathologischer Kursus für Kolleginnen und Kollegen des UK Erlangen sowie externer Kliniken durchgeführt.

Ausgewählte Publikationen

Amann K, Odoni G, Benz K, Campean V, Jacobi J, Hilgers KF, Hartner A, Veelken R, Orth SR (2011) Sympathetic blockade prevents the decrease in cardiac VEGF expression and capillary supply in experimental renal failure. Am J Physiol Renal Physiol, 300: F105-12

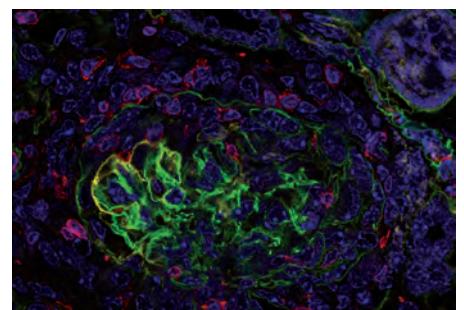
Benz K, Campean V, Cordasic N, Karpe B, Neuhuber W, Mall G, Hartner A, Hilgers KF, Amann K (2011) Early glomerular alterations in genetically determined low nephron number. Am J Physiol Renal Physiol, 300: F521-30

Tyralla K, Adamczak M, Benz K, Campean V, Gross ML, Hilgers KF, Ritz E, Amann K (2011) High-dose enalapril treatment reverses myocardial fibrosis in experimental uremic cardiomyopathy. PLoS ONE, 6: e15287

Buettner M, Xu H, Böhme R, Seliger B, Jacobi J, Wiesener M, Benz K, Amann K (2012) Predominance of TH2 cells and plasma cells in polyoma virus nephropathy: a role for humoral immunity? Hum Pathol, 43: 1453-62

Goldwich A, Steinkasserer A, Gessner A, Amann K (2012) Impairment of podocyte function by diphtheria toxin - a new reversible proteinuria model in mice. Lab Invest, 92: 1674-85

Hainz N, Thomas S, Neubert K, Meister S, Benz K, Rauh M, Daniel C, Wiesener M, Voll RE, Amann K (2012) The proteasome inhibitor bortezomib prevents lupus nephritis in the NZB/W F1 mouse model by preservation of glomerular and tubulointerstitial architecture. Nephron Exp Nephrol, 120: e47-58



Nach Induktion einer anti-GBM-Nephritis haben die Podozyten (Podocalyxin gelb angefärbt) zum Teil direkten Kontakt mit T-Zellen (CD3 rot angefärbt) und sind nicht durch die Basalmembran (Laminin grün gefärbt) voneinander getrennt.

Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533277
Fax: +49 9131 8539327
www.plastische-chirurgie.uk-erlangen.de

Direktor

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

- Der Einsatz von dermalem Gewebeersatzmaterial als Hüllgewebe um Silikonimplantate zur Vermeidung der Kapselfibrose
- Einfluss syngener endothelialer Progenitorzellen auf ein neu entstehendes Blutgefäßnetzwerk im AV Loop
- Etablierung und Modulation eines autonomen Lymphgefäßsystems im AV-Loop Modell
- Lebensqualitätsevaluation von postbariatriischen plastischen Patienten im prä- und postoperativen Vergleich
- Molekularbiologische Untersuchungen im Rahmen der extrakorporalen Gewebeperfusion am Großtiermodell
- Optimierung des extrakorporalen Gewebeerhaltes durch Variation der Konservierungsparameter in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie
- Retrospektive Analyse der operativen Behandlung des fortgeschrittenen M. Dupuytren mit dem Erlanger Distraktionsfixateur
- Tissue Engineering von axial vaskularisiertem Knochen im Kleintiermodell
- Tissue Engineering: Skelettmuskel
- Tissue Engineering: Züchtung axial vaskularisierten Knochengewebes im arteriovenösen Gefäßschleifenmodell im Großtier

Struktur der Einrichtung

Neben dem Direktor der Klinik, Prof. Dr. R. Horch, arbeiten in der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik drei Oberärzte und eine Oberärztin, acht Assistenzärztinnen und Assistenzärzte, zwei medizinisch-technische Assistentinnen, zwei Tierärztinnen, zwei wissenschaftliche Beschäftigte sowie 16 Promovierende. In verschiedenen Arbeitsgruppen werden

sowohl grundlagenwissenschaftliche als auch klinisch-angewandte Forschungsschwerpunkte aus dem Bereich der 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

Der Einsatz von dermalem Gewebeersatzmaterial als Hüllgewebe um Silikonimplantate zur Vermeidung der Kapselfibrose

Projektleiter: Dr. M. Schmitz

Um Silikonimplantate bildet sich häufig eine Kapselfibrose aus, die bei Brustumplantaten zur Kapselkontraktur und Folgeoperationen führt. Zur Reduktion der Fremdkörperreaktion des Umgebungsgewebes könnte die Umhüllung der Silikonimplantate mit azellulärer Dermis beitragen. In einem tierexperimentellen Versuchsvorhaben soll der Einfluss von azellulärer Dermis als Hülle bei der subkutanen/submuskulären Implantation von Silikonprothesen klinisch, histomorphologisch und immunhistochemisch in einem Zeitraum von einem Jahr untersucht werden.

Einfluss syngener endothelialer Progenitorzellen auf ein neu entstehendes Blutgefäßnetzwerk im AV Loop

Projektleiter: Dr. O. Bleiziffer

Ziel des vorliegenden Projekts ist die in vitro-Etablierung, Charakterisierung und Selektion syngener endothelialer Progenitorzellen (EPC), die aus dem Knochenmark von Ratten gewonnen werden. Ihr angiogenes Potential sowie die direkte Integration in ein neu entstehendes Blutgefäßnetzwerk wird im AV-Loop-Modell (arteriovenösen Gefäßschleifmodell) der Ratte untersucht.

Etablierung und Modulation eines autonomen Lymphgefäßsystems im AV-Loop Modell

Projektleiter: Dr. A.M. Boos, PD Dr. J.P. Beier

Im AV-Loop-Modell der Ratte wird ein autonomes Lymphgefäßnetzwerk mit Hilfe von Lymphendothelzellen und mesenchymalen Stammzellen etabliert, welches Anschluss an das Gefäßnetzwerk findet und so zur Lymphgefäßdrainage aus dem gezüchteten Gewebe beitragen soll. Stimulation mittels Wachstumsfaktoren und Verwendung von transfizierten

Lymphendothelzellen dient der Untersuchung einer möglichen therapeutischen Beeinflussung des Lymphgefäßnetzwerkes und der lymphangiogenen Metastasierung.

Lebensqualitätsevaluation von postbariatriischen plastischen Patienten im prä- und postoperativen Vergleich

Projektleiter: PD Dr. A. Dragu

Die S3 Leitlinie: „Chirurgie der Adipositas“ hebt die interdisziplinäre Vorgehensweise bei der Behandlung der Adipositas hervor und diskutiert die Relevanz der postbariatrichen Plastischen Chirurgie im interdisziplinären Behandlungskonzept. Für ein hohes Evidenzlevel auf diesem Gebiet sind klinische und wissenschaftliche Publikationen die eine Entwicklung der postbariatriischen, plastisch chirurgischen Behandlungsstrategien aufzeigen unabdingbar. Im Rahmen dieser prospektiven klinischen Forschungsarbeit werden Patienten nach erfolgreichem Gewichtsverlust in standardisierten postoperativen Abständen, d. h. nach postbariatriischen plastischen Operationen, mit Hilfe des SF-36 (Short-Form-36-Questionnaire) befragt. Dieser misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität, so dass durch diese standardisierte prospektive Datenerhebung kurzfristige als auch langfristige Effekte der operativen Therapie auf die Lebensqualität von postbariatriischen, plastischen Patienten im prä- und postoperativen Vergleich identifiziert werden.

Molekularbiologische Untersuchungen im Rahmen der extrakorporalen Gewebeperfusion am Großtiermodell

Projektleiter: Dr. S. Schnürer, PD Dr. A. Dragu
In dieser Forschungsarbeit soll die Ischämietoleranz am Modell des Musculus rectus abdominis des Schweins erhöht werden und deren Auswirkung auf die Expression von Apoptosegenen, inflammatorischen Genen sowie Genen, die für die Adaptation des Gewebes an Ischämie notwendig sind, untersucht werden. Hierfür werden Muskelproben zu verschiedenen Zeitpunkten aus dem Rectus abdominis-Lappen entnommen und anschließend mittels Real-time PCR auf die Genexpression untersucht um einen möglichen ischämieprotectiven Effekt nachzuweisen.

Optimierung des extrakorporalen Gewebeerhaltes durch Variation der Konservierungsparameter in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie

Projektleiter: Dr. C.D. Taeger, PD Dr. A. Dragu
Im Rahmen dieser Forschungsarbeit soll geklärt

werden, welche physiologischen Parameter, wie beispielsweise Temperatur oder Sauerstoffspannung, den Gewebegehalt maßgeblich beeinflussen. Dazu wird Muskelgewebe von Hausschweinen außerhalb des Körpers an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, und es werden die unterschiedlichen Konservierungsparameter variiert um zu klären, auf welche Weise Gewebe außerhalb des Körpers am besten erhalten werden kann.

Retrospektive Analyse der operativen Behandlung des fortgeschrittenen

M. Dupuytren mit dem Erlanger Distraktionsfixateur

Projektleiterin: Dr. M. Schmitz

Der Morbus Dupuytren kann zu extremen Beugkontrakturen der Fingergelenke führen, die mit einer operativen Arthrolyse häufig nicht langfristig zufriedenstellend behandelt werden können. Eine vielversprechende Alternative stellt die langsame Distraktionsbehandlung dar. Untersucht wird in einem rückblickenden Zeitraum von zehn Jahren der Therapieerfolg des eigens entwickelten Distraktionsfixateurs versus gängige andere operative Verfahren zur Behandlung des deutlich fortgeschrittenen Morbus Dupuytren Grad III-IV (nach Iselin).

Tissue Engineering von axial vaskularisiertem Knochen im Kleintiermodell

Projektleiter: PD Dr. A. Arkudas, PD Dr. U. Kneser

In mehreren Kooperationen wurde bereits die Kombination einer extrinsischen mit der intrinsischen Vaskularisation im Gefäßschleifenmodell der Ratte mittels poröser Titan-Kammern evaluiert und axial vaskularisiertes Knochengewebe mit Hilfe von autologen mesenchymalen Stammzellen (MSCs) sowie dem Knochenwachstumsfaktor BMP2 generiert. Mit Hilfe von Titan-Kammern mit integrierter Plattenosteosynthese wurde die Knochenbildung im Femurdefektmodell der Ratte mit gestielter Transplantation eines prävaskularisierten Knochenkonstrukttes untersucht.

Zudem erfolgte die Untersuchung der axialen Vaskularisation von verschiedenen Biomaterialien im AV-Loop-Modell der Ratte und im Rahmen der Emerging Fields Initiative (EFI) TOPbiomat die Untersuchung von neuartigen Matrices in vitro sowie in vivo.

Tissue Engineering: Skelettmuskel

Projektleiter: PD Dr. J. Beier

In unserer Forschungsgruppe kommen u. a. speziell für diese Fragestellung entwickelte

funktionelle 3D-Scaffolds aus elektrogesponnenen PCL(poly-ε-Caprolacton)/Kollagen-Nanofasern zur Anwendung. Im Tiermodell der Ratte wird eine Vaskularisierung und damit weiteres Muskelwachstum der zuvor in vitro gezüchteten Muskelzellen gefördert. Hierfür wird nach Weiterentwicklung eines von uns bereits etablierten AV-Loop-Modells mit motorischer Integration eines Nervenastes zur Muskelstimulation verwendet. Ziel ist die Neubildung von axial vaskularisiertem, motorisch innerviertem Skelettmuskelgewebe in vivo.

Tissue Engineering: Züchtung axial vaskularisierten Knochengewebes im arteriovenösen Gefäßschleifenmodell im Großtier

Projektleiter: Dr. A.M. Boos, Dr. A. Weigand
Im AV-Loop-Modell im Schaf konnten bereits in klinisch relevanter Dimension zwei unterschiedliche klinisch zugelassene Knochenersatzstoffe unter Zusatz von osteoinduktiven Knochenwachstumsfaktoren und autologen mesenchymalen Stammzellen axial vaskularisiert werden. Gegenstand aktueller Studien ist die Evaluierung eines belastungssabilen nanokristallinen Knochenaufbaumaterials sowie die Beschleunigung der Vaskularisierung im AV-Loop, um damit in einer äußerst kurzen Zeitspanne die Generierung eines gefäßgestielten transplantierbaren Knochengewebsstückes zu ermöglichen.

Lehre

Gemäß den Anforderungen der „Approbationsordnung für Ärzte“ findet über insgesamt 25 Semesterwochenstunden die Allgemeine Vorlesung zur Plastischen und Handchirurgie im Rahmen der Hauptvorlesung der Chirurgie mit Scheinvergabe statt. Von der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik werden außerdem folgende Lehrveranstaltungen während der Vorlesungszeit durchgeführt:

- Vorlesung „Spezielle Themen in der Plastischen und Handchirurgie“
- Seminar „Tissue-Engineering“
- Klinische Visite in der Plastischen und Handchirurgie
- Chirurgische Anatomie der Hand und Untersuchungstechniken
- Interdisziplinäre Sprechstunde - Brustrekonstruktion
- Mikrochirurgischer Nahtkurs
- Lehrvisite und Seminar Rekonstruktive Mikrochirurgie
- Postbariatriische plastisch-chirurgische Sprechstunde.

Ausgewählte Publikationen

Beier JP, Horch RE, Bach AD (2009) Breast reconstruction after breast-cancer surgery. *N Engl J Med*, 360: 418-9; author reply 420-1

Bleiziffer O, Hammon M, Naschberger E, Lipnik K, Arkudas A, Rath S, Pryymachuk G, Beier JP, Stürzl M, Horch RE, Kneser U (2011) Endothelial progenitor cells are integrated in newly formed capillaries and alter adjacent fibrovascular tissue after subcutaneous implantation in a fibrin matrix. *J Cell Mol Med*, 15: 2452-61

Boos AM, Loew JS, Deschler G, Arkudas A, Bleiziffer O, Gulle H, Dragu A, Kneser U, Horch RE, Beier JP (2011) Directly auto-transplanted mesenchymal stem cells induce bone formation in a ceramic bone substitute in an ectopic sheep model. *J Cell Mol Med*, 15: 1364-78

Arkudas A, Pryymachuk G, Beier JP, Weigel L, Körner C, Singer RF, Bleiziffer O, Polykandriotis E, Horch RE, Kneser U (2012) Combination of extrinsic and intrinsic pathways significantly accelerates axial vascularization of bioartificial tissues. *Plast Reconstr Surg*, 129: 55e-65e

Dragu A, Kleinmann JA, Taeger CD, Birkholz T, Schmidt J, Geppert CI, Präbst K, Unglaub F, Münch F, Weyand M, Kneser U, Horch RE (2012) Immunohistochemical evaluation after ex vivo perfusion of rectus abdominis muscle flaps in a porcine model. *Plast Reconstr Surg*, 130: 265e-273e

Horch RE, D'Hoore A, Holm T, Kneser U, Hohenberger W, Arkudas A (2012) Laparoscopic Abdominoperitoneal Resection with Open Posterior Cylindrical Excision and Primary Transpelvic VRAM Flap. *Ann Surg Oncol*, 19: 502-3

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. D. Hutmacher, Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Brisbane: Australia

Prof. E. Eriksson, M. D., Ph D, Plastic Surgery Division, Harvard Medical School, Boston: USA

Prof. J. Sun, Department of Plastic and Cosmetic Surgery, Union Hospital, Hubei: China

Forschungsrelevante Großgeräte

Zeiss, 2 Zeiss Operationsmikroskope

Leica, 1 Leica-Operationsmikroskop

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

Direktor

Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber

Ansprechpartner

Beatrix Jauch
Tel.: +49 9131 8544166
Fax: +49 9131 8534123
beatrix.jauch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Demenzen
- Neurophotonik
- Schizophrenien
- Suchtforschung
- Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik

Struktur der Einrichtung

Die Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik vereint alle psychosozialen Fächer räumlich und organisatorisch unter einem Dach: Zur Klinik gehören die selbstständigen 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 9001:2008 unterstützt.

Für eine Behandlung an unserer Klinik steht ein qualifiziertes, interdisziplinär besetztes Team bereit. Die Zusammenarbeit von Ärzten, Pflegepersonal, Psychologen, Sozialpädagogen, Ergotherapeuten und Physiotherapeuten ermöglicht eine umfassende Diagnostik und gezielte stationäre, teilstationäre sowie ambulante Behandlung. Verschiedene Stimulationsverfahren stellen ein besonderes klinisches Angebot dar. Besondere Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen im Bereich der Depression, Schizophrenien, Sucht und Demenz. So ist die Klinik als Diagnostikzentrale für Früh- und Differentialdiagnostik Teil des Kompetenznetzes Demenzen e. V. (KND) und auch an weiteren bundes- und europaweiten Projekten zu neurodegenerativen Erkrankungen beteiligt. Im Bereich Suchtforschung beleuchtet beispielsweise 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, die sich auch in den angebotenen Raucherentwöhnungskursen

niederschlägt. Zur Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Kernklinik gehört das Labor für Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik, nationales Referenzzentrum für die neurochemische Demenzdiagnostik im Rahmen des KND. Zusätzlich gehören die Labore für Molekulare Neurobiologie, für Neurophotonik und ein Sensoriklabor zur Klinik.

Forschung

Demenzen

Forschungsschwerpunkt ist die Verbesserung der Früh- und Verlaufsdiagnostik demenzieller Erkrankungen. Im Bereich der Psychometrie konnte eine neue Version des Resource Utilization in Dementia (RUD) für die Anwendung im Pflegeheim entwickelt werden. Es handelt sich dabei um ein Instrument, welches die zeitliche Inanspruchnahme von Unterstützung durch Patienten im Pflegeheim hinsichtlich der Bereiche Aktivitäten des täglichen Lebens, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens und Supervision erfasst und für den Einsatz in Versorgungsforschungsstudien geeignet ist. Im Bereich Psychometrie wird unter Förderung der DFG an der Weiterentwicklung eines Leistungstestes gearbeitet, der die Aktivitäten des täglichen Lebens objektiv, valide und ökonomisch auch bei leichten Demenzen misst. Er umfasst Aufgaben aus den Lebensbereichen Kommunikation, Mobilität, Selbstversorgung und häusliches Leben. Bisher stehen nur Fremdbeurteilungen zur Verfügung. Mit dem Test sollen genauere Therapieerfolgsmessungen bei Demenzerkrankungen ermöglicht werden.

Die Beteiligung des Immunsystems an psychischen Erkrankungen mit Schwerpunkt Alzheimerdemenz wird in Kooperation mit der Klinischen Immunologie untersucht. In einem weiteren Projekt in Kooperation mit der Nephrologie und Hypertensiologie wird das Auftreten affektiver und kognitiver Störungen bei nierentransplantierten, immunsupprimierten Patienten und der Zusammenhang mit löslichen und zellulären immunologischen Biomarkern untersucht.

Neurophotonik

Dieser Forschungsschwerpunkt konnte im Berichtszeitraum weitere Erfolge erzielen. So gelang es nachzuweisen, dass die Wirkspiegel von Psychopharmaka (z. B. Neuroleptika), anders als angenommen, im Gehirn nicht zeitlich konstant sind, sondern mit der Aktivität von Nervenzellen schwanken. Die Medikamente werden von Nervenendigungen bei der Signalübertragung in hohen Konzentrationen wie Neurotransmitter ausgeschüttet. Eine Grundlagenarbeit dazu konnte in einem renommierten Fachjournal veröffentlicht werden. Aufgrund der vielversprechenden

Arbeiten wurden die bestehenden Forschungsräume zum Labor für Neurophotonik entwickelt. Dieses nimmt am Optical Imaging Center Erlangen teil und vernetzt sich interdisziplinär mit Gruppen vom Max-Planck-Institut für Physik des Lichts und den medizinischen Grundlagen. Das Labor soll in naher Zukunft in seiner Fläche erweitert werden, um weiterführende Arbeiten (u. a. von der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung mit mehr als 200.000 € gefördert) zu ermöglichen.

Schizophrenien

Durch die Besetzung der W2-Professur für Molekulare Psychiatrie mit Prof. Dr. S.G. Schwab im September 2010 konnte die Forschung im Bereich Schizophrenien entscheidend gestärkt werden. In Zusammenarbeit mit Kollegen in Perth, Australien, und Jakarta, Indonesien, konnte eine Stichprobe mit mehr als 1.000 Patienten mit Schizophrenien und mehr als 1.000 Kontrollpersonen aus Indonesien für chromosomal Genorte charakterisiert werden, die im Rahmen von anderen genomweiten Studien bereits aufgefallen waren. Dabei bildet sich ab, dass diese Genorte nicht nur in europäischen Bevölkerungen an der Entstehung der Schizophrenien beteiligt sind, sondern auch in asiatischen Bevölkerungen, wie der indonesischen Bevölkerung, eine Rolle spielen. Des Weiteren konnten durch Zusammenarbeit mit Gruppen aus Europa, den USA und Australien erstmals eindeutige Hinweise auf Gene erhalten werden, die an der Entstehung der Schizophrenien beteiligt sind. Diese Arbeiten wurden in führenden Fachzeitschriften veröffentlicht.

Suchtforschung

Im Forschungsschwerpunkt Sucht wurden bedeutende Erkenntnisse zu den genetischen Grundlagen, Biomarkern und molekularen Veränderungen bei Alkohol- und Nikotinsucht gewonnen. Im Bereich der Alkoholforschung lag der Schwerpunkt auf der Erforschung genetischer und molekulärer Mechanismen bei der Suchtentstehung. Dabei wurden neue genetische Mutationen und nachgelagerte molekulare Schaltkreise entdeckt und beschrieben, die das Risiko der Suchtentstehung deutlich erhöhen. In einem weiteren Schwerpunkt wurde die Rolle von Sexualhormonen beim Craving (dem Verlangen nach der Droge) während des Alkoholentzugs untersucht. Dazu wurden verschiedene Polymorphismen in den Genen der Sexualhormonachse identifiziert, die mit der Stärke des Cravings assoziiert sind. Die Forschung im Bereich der Nikotin-Abhängigkeit konnte zeigen, dass der Konsum von Nikotin zu einer vermehrten Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden führt. Diese Signalkaskaden sind essenziell an der Etablierung

von Suchtverhalten beteiligt. Zudem wurden die Effekte von Nikotinkonsum auf die EEG-Aktivität und auf eine veränderte sensorische Bewertung von Nikotinreizen untersucht. Hierbei zeigte sich eine positivere Bewertung von S-Nikotin versus R-Nikotin bei Rauchern. Die veränderte Hedonik wurde hierbei durch Konditionierungsmechanismen erklärt. Human-experimentell konnte im EEG nach olfaktorischer Stimulation für die P2-Komponente der evizierten Potenziale eine inverse Korrelation mit hedonischen Schätzungen gezeigt werden. In Kooperation mit dem Kriminologischen Forschungsinstitut Niedersachsen (KFN) und der Medizinischen Hochschule Hannover wurde das Problemverhalten Rauschtrinken bei 45.000 Jugendlichen in einer repräsentativen Studie in Deutschland untersucht. Dabei wurden epidemiologische Daten im Hinblick auf Stadt-Land-Unterschiede sowie Konsummusterdifferenzen in Abhängigkeit vom Migrationshintergrund der Jugendlichen ausgewertet. Theoretisch fundiert erfolgte eine Prädiktorenanalyse des „Binge Drinking“, die zwei statistisch und inhaltlich relevante protektive Faktoren und vier Risikofaktoren ergab. Neuere Auswertungen sind hinsichtlich der Zusammenhänge von psychischer Labilität und Rauschtrinken geplant. Das Projekt ist durch Drittmittel (ERAB) gefördert.

Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik

Projektleiter: Prof. Dr. P. Lewczuk

Das ISO 9001:2008-zertifizierte Labor ist ein international anerkanntes Zentrum für Neurochemische Demenzdiagnostik (NDD). Die Analyse von Liquor cerebrospinalis bietet hervorragende diagnostische Möglichkeiten bei einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, wie z. B. neurodegenerative Erkrankungen, Schlaganfall, Multiple Sklerose und andere neuroinflammatorische Erkrankungen. Der Leiter des Labors hat 2012 zwei Sonderausgaben als Guest-Editor in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht. Weiterhin wird er mit einer Förderung des BMBF im Rahmen des EU-Projekts „BiomarkAPD“ des JPND unterstützt und koordiniert das Workpackage "Certified Reference Material".

Lehre

Die Klinik bietet ein breites Spektrum von Lehrangeboten für Studierende der Human- und Molekularen Medizin sowie des MPM-Studienganges an. In der Lehrevaluation gehört die Psychiatrie regelmäßig zu den besten klinischen Fächern. Die Prüfungsplanung und -auswertung erfolgt nach wissenschaftlichen Prinzipien

auf hohem Niveau. Besonderer Schwerpunkt ist das Training der Kommunikationsfähigkeit in der Arzt-Patient-Interaktion. Zur Vertiefung erfolgt der Leistungsnachweis dieser Lehrveranstaltung in Form einer kompetenzorientierten Prüfung, einem Portfolio. Dieses ist für die Studierenden zeitlich flexibel erstellbar und reduziert die Arbeitsbelastung am Semesterende. Es ermöglicht durch persönliches Feedback und mittels intensiver Betreuung durch Tutoren ein prozesshaftes Lernen. Auch im Jahr 2011 erreichten die Erlanger Studierenden im Fach Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie im ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im deutschlandweiten Vergleich Platz 1.

Ausgewählte Publikationen

Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J, Luttenberger K (2011) Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial. *BMC Med*, 9: 129

Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, Abraham R, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvin V, Dowzell K, Jones N, Stretton A, Thomas C, Richards A, Ivanov D, Widdowson C, Chapman J, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinstein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Beaumont H, Warden D, Wilcock G, Love S, Keehoe PG, Hooper NM, Vardy ER, Hardy J, Mead S, Fox NC, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Rüther E, Schürmann B, Heun R, Kölsch H, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Fröhlich L, Hampel H, Gallacher J, Hüll M, Rujescu D, Giegling I, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühlense TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Panizzutti VS, Sando SB, Aasly JO, Barcikowska M, Wszolek ZK, Dickson DW, Graff-Radford NR, Petersen RC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, van Duijn CM, Breteler MM, Ikram MA, DeStefano AL, Fitzpatrick AL, Lopez O, Launer LJ, Seshadri S, CHARGE consortium, Berr C, Campion D, Epelbaum J, Dartigues JF, Tzourio C, Alpérovitch A, Lathrop M, EADi1 consortium, Feulner TM, Friedrich P, Riehle C, Krawczak M, Schreiber S, Mayhaus M, Nicolaius S, Wagenpfeil S, Steinberg S, Stefansson H, Stefansson K, Snaedal J, Björnsson S, Jonsson PV, Chouraki V, Genier-Boley B, Hiltunen M, Soininen H, Combarros O, Zelenika D, Delepine M, Bullido MJ, Pasquier F, Mateo I, Frank-Garcia A, Porcellini E, Hanon O, Coto E, Alvarez V, Bosco P, Siciliano G, Mancuso M, Panza F, Solfrizzi V, Nacmias B, Sorbi S, Bossù P, Piccardi P, Arosio B, Annini G, Seripa D, Pilotto A, Scarpini E, Galimberti D, Brice A, Hannequin D, Licastro F, Jones L, Holmans PA, Jonsson T, Riemenschneider M, Morgan K, Younkin SG, Owen MJ, O'Donovan M, Amouyel P, Williams J (2011) Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 43: 429-35

Lenz B, Müller CP, Stoessel C, Sperling W, Biermann T, Hillemacher T, Bleich S, Kornhuber J (2012) Sex hormone activity in alcohol addiction: integrating organizational and activational effects. *Prog Neurobiol*, 96: 136-63

Levinson DF, Shi J, Wang K, Oh S, Riley B, Pulver AE, Wildenauer DB, Laurent C, Mowry BJ, Gejman PV, Owen MJ, Kendler KS, Nestadt G, Schwab SG, Mallet J, Nertney D, Sanders AR, Williams NM, Wormley B, Lasseter VK, Albus M, Godard-Bauché S, Alexander M, Duan J, O'Donovan MC, Walsh D, O'Neill A, Papadimitriou GN, Dikeos D,

Maier W, Lerer B, Campion D, Cohen D, Jay M, Fanous A, Eichhammer P, Silverman JM, Norton N, Zhang N, Hakonarson H, Gao C, Citri A, Hansen M, Ripke S, Schizophrenia Psychiatric GWAS Consortium, Dudbridge F, Holmans PA (2012) Genome-wide association study of multiplex schizophrenia pedigrees. *Am J Psychiatry*, 169: 963-73

Tischbirek CH, Wenzel EM, Zheng F, Huth T, Amato D, Trapp S, Denker A, Welzel O, Lueke K, Svetlitchny A, Rauh M, Deusser J, Schwab A, Rizzoli SO, Henkel AW, Müller CP, Alzheimer C, Kornhuber J, Groemer TW (2012) Use-dependent inhibition of synaptic transmission by the secretion of intravesicularily accumulated antipsychotic drugs. *Neuron*, 74: 830-44

Wagner M, Wolf S, Reischies FM, Daerr M, Wolfsgruber S, Jessen F, Popp J, Maier W, Hüll M, Fröhlich L, Hampel H, Perneczky R, Peters O, Jahn H, Luckhaus C, Gertz HJ, Schröder J, Pantel J, Lewczuk P, Kornhuber J, Wiltfang J (2012) Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*, 78: 379-86

Internationale Zusammenarbeit

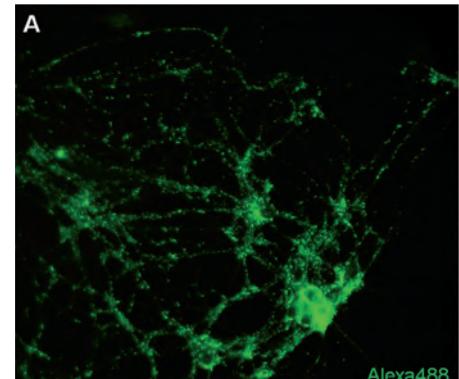
Prof. Dr. D.B. Wildenauer, School of Psychiatry and Clinical Neurosciences University of Western Australia, Crawley: Australia

Prof. Dr. O.M. Lesch, Universität Wien, Wien: Austria

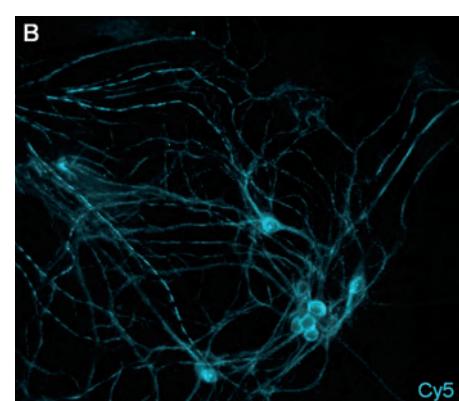
Prof. Dr. M. Barros, Institute of Pharmacology, Brasilia: Brazil

Prof. Dr. S. Trapp, Technical University of Denmark: Denmark

Prof. Dr. G. Schumann, Institute of Psychiatry, London: UK



A: Präsynaptische Nervenendigungen in fluoreszenzmikroskopischer Darstellung



B: Cytoskelett derselben Nervenzellen in fluoreszenzmikroskopischer Darstellung

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

Leiter

Prof. Dr. med. Gunther H. Moll

Ansprechpartner

Gunda Gstettner
Tel.: +49 9131 8539122
Fax: +49 9131 8539126
kjp-kontakt@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Neurofeedback
- Aufmerksamkeits- und Hemmprozesse bei Kindern mit ADHS
- Neuronale Verarbeitung emotionaler und störungsspezifischer Stimuli bei Mädchen mit Essstörungen
- Einfluss pränataler traumatischer Belastung auf die Gehirn- und Verhaltensentwicklung im Tiermodell

Struktur der Einrichtung

Die Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit an der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik ist eine eigenständige Abteilung des UK Erlangen. Sie ist in die Bereiche Forschung, Institutsambulanz/Polyklinik, Tagesklinik und Station unterteilt. Darüber hinaus wird am Klinikum Fürth im Rahmen einer Kooperation unter Leitung von Prof. Dr. G. Moll eine weitere kinderpsychiatrische Tagesklinik betrieben, die 2011 um das Spektrum Familientagesklinik für Familien mit ein- bis vierjährigen Kindern erweitert wurde. Klinische Schwerpunkte sind: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS), Ticstörungen, Zwangsstörungen, Angststörungen, depressive Störungen, Traumastörungen, Essstörungen, Autismusspektrumsstörungen, Intelligenzminderung mit psychiatrischer Komorbidität sowie Regulations- und Verhaltensstörungen im frühen Kindesalter. Die verschiedenen Forschungsprojekte der Abteilung sollen dazu beitragen, Entwicklungsprozesse und neurobiologische Grundlagen emotionaler und Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter besser zu verstehen und mehr über die zentralnervösen Wirkmechanismen therapeutischer Interventionen zu erfahren.

Forschung

Neurofeedback

Bei einem Neurofeedback-Training lernen die Teilnehmer, bestimmte Anteile ihrer hirn-

elektrischen Aktivität gezielt zu verändern. Auf diese Weise sollen beispielsweise Kinder mit einer ADHS Strategien erarbeiten, um sich besser zu konzentrieren und ihr Verhalten besser zu steuern. In der bislang größten randomisierten, kontrollierten Studie, die gemeinsam mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie am Universitätsklinikum Göttingen und dem Heckscher-Klinikum München durchgeführt worden war, konnte die klinische Wirksamkeit des Neurofeedback-Trainings bei Kindern mit ADHS aufgezeigt und Hinweise auf die Wirkmechanismen der Standardprotokolle Theta/Beta-Training und Training langsamer kortikaler Potentiale (SCP-Training) erarbeitet werden. Im Berichtszeitraum wurden eingeladene Übersichtsarbeiten veröffentlicht, die diese Studie entsprechend mit einschließen und Perspektiven für die Anwendung von Neurofeedback bei ADHS diskutieren.

In einer kleineren Studie zu SCP-Training bei Kindern mit AHDS wurden Zusammenhänge zwischen der SCP-Regulationsfähigkeit und der klinischen Reduktion der ADHS-Symptomatik gefunden. Darüber hinaus konnten tomographische Analysen (sLORETA) bestätigen, dass fronto-parietale Netzwerke an der SCP-Generierung beteiligt sind.

In einer weiteren Studie wurden bei Studierenden die Effekte verschiedener Neurofeedback-Trainingsvarianten auf Aufmerksamkeitsprozesse, motorisches System und Befinden im Vergleich zu einem Kontrolltraining untersucht. Für die verschiedenen Neurofeedback-Trainingsvarianten konnten einige spezifische Effekte, wenn auch kleiner als erwartet, beobachtet werden. So gab es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen erfolgreicher Regulation der Negativierung während dem SCP-Training und einer erhöhten kontingenten negativen Variation während einer Aufmerksamkeitsaufgabe. Außerdem zeigten sich Hinweise für eine Erhöhung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation im motorischen System nach einem Theta/Beta-Training.

Somit konnten diese Studien zu einem besseren Verständnis der Wirkmechanismen verschiedener Neurofeedback-Trainingsprotokolle beitragen.

Aufmerksamkeits- und Hemmprozesse bei Kindern mit ADHS

Kinder mit ADHS weisen eine mangelhafte „Bremsfunktion“ (Hemmung) im motorischen System auf. Um dieses Hemmdefizit auf neuronaler Ebene genauer untersuchen zu können, wurde ein methodischer Ansatz entwickelt, mit dem durch den simultanen Einsatz von transkranieller Magnetstimulation (TMS) und ereignisbezogenen Potentialen (EPs) Hemmprozesse differenziert dargestellt werden können. Eine Studie, in der Kinder mit und ohne ADHS miteinander verglichen wurden, zeigte veränderte Inhibitionsmuster bei Kindern mit ADHS auf, wobei die Veränderungen dieses „Bremsmusters“ auch deutlich von der Ausprägung von Hyperaktivität/Impulsivität abhingen. Mittels der Kombination von TMS und EPs konnte ein kompensatorisches Muster bei Kindern mit ADHS aufgezeigt werden. Neurophysiologische Marker erlaubten die beiden Gruppen zu 90% richtig zu klassifizieren. In weiteren Studien wurden bei Kindern mit ADHS Aufmerksamkeitsprozesse und deren Modulation durch Methylphenidat und Atomoxetin (Medikamente zur Behandlung von ADHS) untersucht. Während klinisch beide Medikamente zu einer vergleichbaren Reduktion der ADHS-Symptomatik führten, wurden unter MPH deutlichere Effekte auf Aufmerksamkeitsprozesse (bezüglich Reaktionszeitvariabilität und kontingente negative Variation) gefunden.

Neuronale Verarbeitung emotionaler und störungsspezifischer Stimuli bei Mädchen mit Essstörungen

Bei Jugendlichen mit Essstörungen (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa) und einer gesunden Kontrollgruppe wurden Blickverhalten, zentralnervöse und peripher-physiologische Antworten unter anderem beim Betrachten von Bildern von unter-, normal- und übergewichtigen Frauenkörpern untersucht. Die Patientinnen fixierten unbekleidete Körperregionen länger („visueller Aufmerksamkeitsbias“ hinsichtlich Körper/Figur). Auf physiologischer Ebene wurden bei anorektischen Patientinnen durchgängig die größten Antworten auf untergewichtige Frauenkörper gefunden. Für eine Folgestudie wurde eine Testbatterie aus standardisierten Fotografien von unter-, normal- und übergewichtigen Frauen sowie aus Nahrungsmittelbildern entwickelt, die in einer Voruntersuchung mit gesunden Schülerinnen evaluiert wurden. Hierbei zeigte sich, dass v. a. weibliche Jugendliche im Alter zwischen 16 und 18 Jahren untergewichtige Frauen als attraktiver als normalgewichtige Frauen einschätzten.

Einfluss pränataler traumatischer Belastung auf die Gehirn- und Verhaltensentwicklung im Tiermodell

Kinder, die ein pränatales Trauma erleiden, haben ein erhöhtes Risiko, eine psychiatrische Störung zu entwickeln. Anhand eines Tiermodells für pränatale traumatische Belastung, das in unserem Labor etabliert wurde, beleuchten wir mögliche zugrunde liegende Mechanismen.

So untersuchen wir den Einfluss eines Traumas auf Lern- und Gedächtnisprozesse, Angst und Furcht sowie depressionsähnliches Verhalten. Änderungen neuronaler Aktivität von Gehirnstrukturen, die an diesen Prozessen beteiligt sind, sowie Änderungen in der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA) werden gemessen. Weiterhin werden die Einflüsse mütterlichen Verhaltens mit dem Phänotyp des Nachwuchses korreliert sowie eine Differenzierung zwischen in utero und postnatalen Umgebungs-Effekten erforscht.

Lehre

Die Lehre im Fach Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie gliedert sich in Vorlesungen, Seminare, Fallvorstellungen sowie Blockseminare. Diese beinhalten Diagnostik und Behandlung der klinischen Störungsbilder sowie die in unserem Fachbereich angewendeten Forschungsmethoden. Ganzjährig werden PJ-Studierende, Familanten sowie Praktikanten der Studiengänge Medizin, Psychologie, Pädagogik und Sozialpädagogik ausgebildet und betreut.

Die Hauptvorlesung „Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie“ wird von zahlreichen Studierenden besucht, ist jedoch trotz der immensen Bedeutung des Faches immer noch nicht in den curricularen Weiterbildungskatalog der Medizinischen Fakultät aufgenommen wurden. Praktikum und Seminar sind jedoch fester Bestandteil der regelmäßig sehr erfolgreich evaluierten curricularen Lehrveranstaltung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Darüber hinaus wird das Fach „Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie“ als Wahlpflichtfach für Studierende der Medizin (klinische/vorklinische Semester) sowie als Wahlfach mit begleitendem Seminar im Rahmen des Studiengangs Psychologie (Bachelor/Master) angeboten. Seit dem Sommersemester 2012 findet zudem im Seminar „schulbezogene psychische Störungen“ eine interdisziplinäre Lehrveranstaltung für Studierende und Professionelle aus Pädagogik, Psychologie und Medizin statt.

Ausgewählte Publikationen

Golub Y, Kaltwasser SF, Mauch CP, Herrmann I, Schmidt U, Holsboer F, Czisch M, Wotjak CT (2011) Reduced hippocampus volume in the mouse model of Posttraumatic Stress Disorder. *J Psychiatr Res*, 45: 650-9

Gevensleben H, Rothenberger A, Moll GH, Heinrich H (2012) Neurofeedback in children with ADHD: validation and challenges. *Expert Rev Neurother*, 12: 447-60

Hoegl T, Heinrich H, Barth W, Lösel F, Moll GH, Kratz O (2012) Time course analysis of motor excitability in a response inhibition task according to the level of hyperactivity and impulsivity in children with ADHD. *PLoS ONE*, 7: e46066

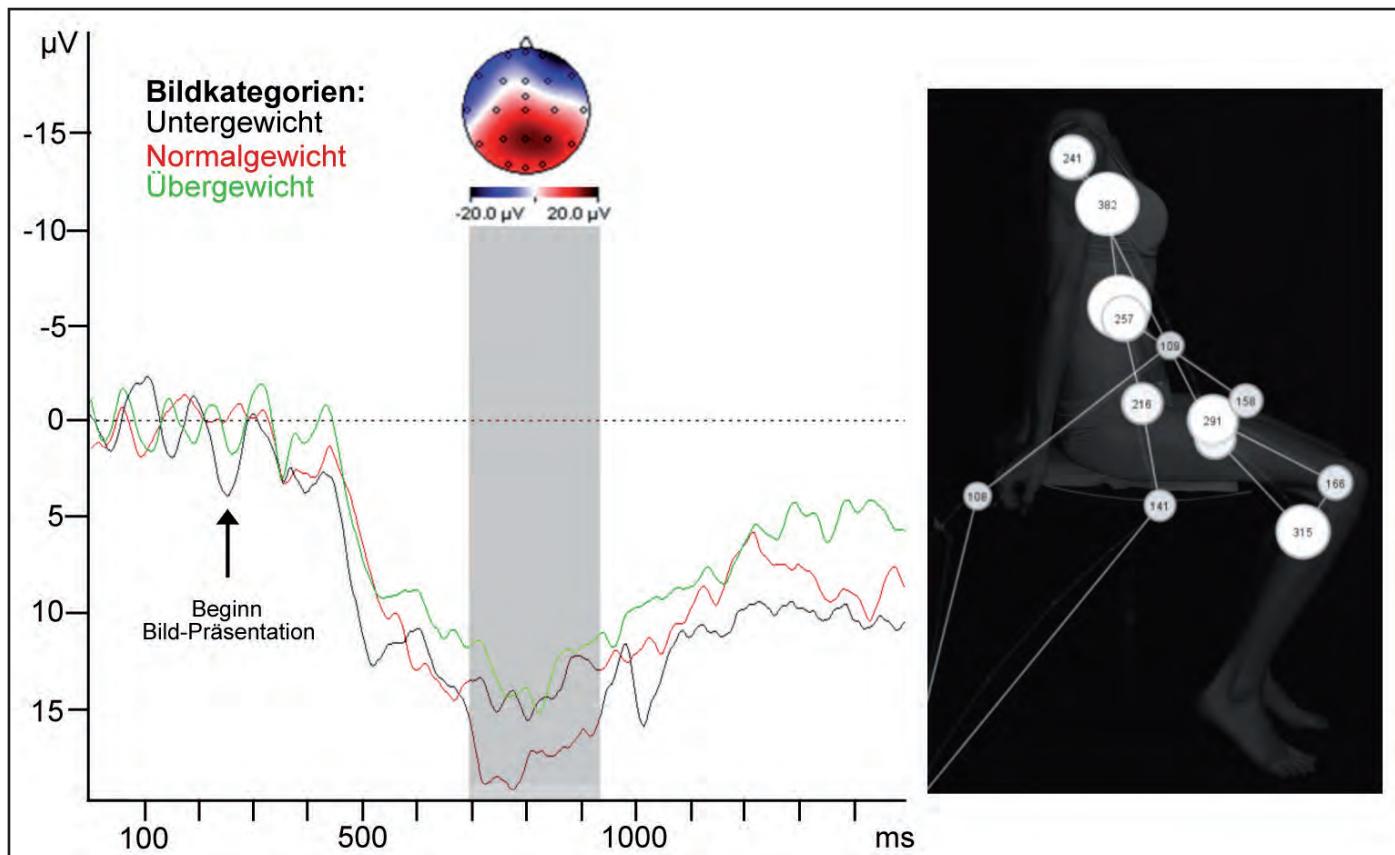
Horndasch S, Heinrich H, Kratz O, Moll GH (2012) The late positive potential as a marker of motivated attention to underweight bodies in girls with anorexia nervosa. *J Psychosom Res*, 73: 443-7

Kratz O, Studer P, Baack J, Malcherek S, Erbe K, Moll GH, Heinrich H (2012) Differential effects of methylphenidate and atomoxetine on attentional processes in children with ADHD: An event-related potential study using the Attention Network Test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 37: 81-9

Sauerhöfer E, Pamplona FA, Bedenk B, Moll GH, Dawirs RR, von Hörsen S, Wotjak CT, Golub Y (2012) Generalization of contextual fear depends on associative rather than non-associative memory components. *Behav Brain Res*, 233: 483-93

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. D. Brandeis, Dr. R. Drechsler, Kinder- und Jugendpsychiatrie, University of Zurich, Zurich: Switzerland



EEG-Kurvenverlauf („Late Positive Potential“, Elektrode Pz (links)) und „Attention map“ (Fixationen in definierten Bildbereichen (rechts)).

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

Leiterin

Prof. Dr. (TR) Yesim Erim

Ansprechpartner

Heike Dahlem
Tel.: +49 9131 8534596
Fax: +49 9131 8534153
psychosomatik@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Somatoforme Störungen
- Körperdysmorphie Störung
- Essstörungen
- Adipositas
- Verhaltensmedizin
- Psychoonkologie

Struktur der Einrichtung

Die selbstständige Abteilung konnte in den letzten Jahren ihr Versorgungsangebot quantitativ deutlich ausweiten. Wir bieten stationäre, teilstationäre und ambulante Behandlung an und halten einen Psychosomatischen Konsiliar-Liaisonsdienst mit Schwerpunkt Psychoonkologie für die Patientinnen und Patienten des UK Erlangen vor. Klinische Schwerpunkte sind: Essstörungen, Adipositas, somatoforme Störungen einschließlich chronischer Schmerzstörungen, die Psychoonkologie sowie - übergeordnet - die stationäre, teilstationäre und ambulante multimodale und multidisziplinäre evidenz-basierte Psychotherapie bei unterschiedlichen Störungsbildern. Prof. Dr. A. Martin, die bis zum 30.09.2012 eine Forschungsprofessur für „Psychotherapieforschung“ besetzte, stärkte den Bereich der Verhaltensmedizin und kooperierte erfolgreich mit anderen Kliniken des UK Erlangen. Ihre Tätigkeit unterstreicht die Bedeutung der Psychosomatik als Querschnittsfach in der Medizin.

Forschung

Somatoforme Störungen

Projektleiterin: Prof. Dr. A. Martin

Unter somatoformen Störungen werden Störungen zusammengefasst, bei denen die Betroffenen unter organmedizinisch nicht hinreichend erklären Körperbeschwerden leiden.

Forschungsprojekte beziehen sich auf Fragestellungen im Bereich ihrer Epidemiologie, Diagnostik, Störungsmechanismen und v. a. ihrer Therapie.

1) Im Rahmen eines von der DFG geförderten und zwischenzeitlich abgeschlossenen Kooperationsprojektes wurden aktuelle Vorschläge zur Klassifikation somatoformer Störungen evaluiert, und in publizierten Fachartikeln wurde die Relevanz und Validität psychologischer Kriterien zur Verbesserung der Klassifikation betont. Zu diesen zählen subjektive Krankheitskonzepte der Betroffenen, wie beispielsweise somatische Kausalattributionen und auch angstbedingte Vermeidung körperlicher Aktivität.
2) Unspezifischer Brustschmerz: In kardiologischen Settings ist bei bis zu 50% der Brustschmerzpatienten keine kardiale Ursache erkennbar. Die Schmerzen persistieren häufig, und es ergeben sich emotionale Belastungen, wesentliche Einschränkungen im Alltag und eine vermehrte Inanspruchnahme und Belastung des Gesundheitssystems. Um einer Chronifizierung der Beschwerden wirksam entgegenzuwirken, wurde eine kurze und frühzeitig ansetzende, kognitiv-behaviorale Intervention entwickelt und bei Patienten mit nicht-kardialem Brustschmerz in einer randomisiert-kontrollierten Studie evaluiert. Die Durchführung dieses Projektes erfolgte in Kooperation mit der Medizinischen Klinik 2 des UK Erlangen sowie mit der Kardiologischen Klinik des Martha-Maria-Krankenhauses Nürnberg und wurde durch den ELAN-Fond gefördert. Die Rekrutierungsphase ist bereits abgeschlossen. Des Weiteren wurden störungsspezifische kognitive Mechanismen erforscht. Dazu wurde in Kooperation mit der Universität zu Köln ein experimental-psychologischer Untersuchungsansatz entwickelt, welcher die bisherige, überwiegend Fragebogen-basierte Befundlage erweitert. Unsere bisherigen Analysen sprechen dafür, dass Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsprozesse bei nicht-kardialem Brustschmerz relevant sind. Aktuell erfolgen Analysen zum Verlauf der Beschwerden. Die Evaluation der Wirksamkeit der Intervention ist für 2013 geplant. Bisherige Analysen zeigen bereits eine gute Akzeptanz des Interventionsangebotes.

Körperdysmorphie Störung

Projektleiterin: Prof. Dr. A. Martin

Die Körperdysmorphie Störung (KDS) 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. KDS wird häufig begleitet von Schamgefühl, niedrigem Selbstwertgefühl, impulsiven Checking-Verhaltensweisen (z. B. häufiger Blick in den Spiegel) oder Versuchen, den vermeintlichen Makel zu verstecken (z. B. mit Camouflage Make-up). Die starke Sorge und Beschäftigung mit der körperlichen Erscheinung führt zu beträchtlichen Einschränkungen in privaten und beruflichen Lebensbereichen.

Es wurde ein Projekt zum Vergleich von KDS und Essstörungen hinsichtlich störungsrelevanter Merkmale durchgeführt. Darüber hinaus wurden im Rahmen eines quasi-experimentellen Untersuchungsdesigns kognitiv-affektive Merkmale des Körperfildes bei Personen mit KDS im Vergleich zu Personen mit Depression und gesunden Personen untersucht. Ein weiteres Projekt, das selektive Aufmerksamkeitsprozesse bei KDS untersucht, ist in Planung.

Essstörungen

Projektleiter: Prof. Dr. M. de Zwaan (bis Oktober 2011), Dr. H. Graap
Prof. Dr. M. de Zwaan ist Koordinatorin des vom BMBF geförderten „Forschungsverbundes zur Psychotherapie von Essstörungen (EDNET)“. Die Förderperiode erstreckt sich von 2007 bis 2013. Innerhalb des Verbundes werden fünf kontrolliert-randomisierte, multizentrische Psychotherapiestudien bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, Bulimia nervosa und Binge-Eating-Störung durchgeführt, die internationale Meilensteinstudien darstellen. Die Psychosomatische Abteilung Erlangen war bis Ende 2011 Studienzentrale eines 2010 initiierten Projektes zur Behandlung der Binge-Eating-Störung. Es wird die Effizienz einer Internet-basierten, Therapeuten-unterstützten Intervention mit einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Einzeltherapie verglichen. Als Querschnittsprojekte im Rahmen von EDNET werden Studien zur Genetik, Epigenetik und Endokrinologie der Essstörungen durchgeführt. Neben der Teilnahme an EDNET wurde eine Interventionsstudie bei Angehörigen von Patientinnen mit Essstörungen initiiert. Ein psychoedukatives Skillstraining wird mit einer Selbsthilfemaßnahme bezüglich seiner Auswirkung auf Lebens- und Beziehungsqualität der Angehörigen und dem Verlauf der Essstörung untersucht.

Adipositas

Projektleiterinnen: Prof. Dr. M. de Zwaan (bis Oktober 2011), PD Dr. Dr. A. Müller
Prof. Dr. M. de Zwaan ist Vorstandsmitglied des seit August 2008 vom BMBF geförderten

ten Kompetenznetzes Adipositas. Zudem ist sie stellvertretende Sprecherin des gesamten Netzwerkes. Die Psychosomatik in Erlangen hat erfolgreich das Deutsche Gewichtskontrollregister aufgebaut, das der Identifizierung und Untersuchung von psychosozialen Merkmalen dient, die den langfristigen Erhalt einer Gewichtsreduktion unterstützen. Die Ergebnisse sollen als Grundlage für die Entwicklung von effizienteren Therapieprogrammen zur Gewichtsstabilisierung dienen. Personen aus der Allgemeinbevölkerung, die eine Gewichtsreduktion von zumindest 10% über mindestens ein 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. Dr. H.U. Prokosch, Inhaber des Lehrstuhls für Medizinische Informatik an der FAU, hat die Entwicklung und Implementierung der Web-basierten Daten-Selbsteingabe übernommen. Im Frühjahr 2013 wird die dritte Erhebung abgeschlossen sein.

Seit 2009 beschäftigt sich ein Forschungsprojekt mit den exekutiven Funktionen bei morbid Adipösen mit und ohne Binge Eating. In Kooperation mit der Schoen Klinik Bad Bramstedt und der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover wurden 150 adipöse Personen untersucht. Die Resultate zeigen, dass adipöse Personen mit Binge Eating öfter zu unvorteilhaften, riskanten Entscheidungen neigen als adipöse Menschen ohne Binge Eating.

Verhaltensmedizin

Projektleiterin: Prof. Dr. A. Martin

Psychosoziale Faktoren bei kongenitaler Brustwanddeformität: Patienten mit Trichter- oder Kielbrust leiden neben körperlichen Funktions einschränkungen häufig auch unter psychischen Belastungen. In einem durch den ELAN-Fond geförderten Projekt, das in Kooperation mit der Kinderchirurgischen Abteilung durchgeführt wurde, wurde neben klar reduzierter Lebensqualität ein stark beeinträchtigtes Körperbild der Patienten deutlich. Effekte der chirurgischen Korrektur wurden prospektiv untersucht und zeigten, dass sich Lebensqualität und Körperbild deutlich verbesserten. Untersucht wird aktuell noch, wie gut die postoperativen Verbesserungen aufrechterhalten werden und welche Faktoren einen günstigen bzw. ungünstigen Verlauf vorhersagen können.

Psychoonkologie

Projektleiterin: H. Sinzinger

Durch die Etablierung des von der Deutschen Krebshilfe (DKH) geförderten Comprehensive Cancer Center (CCC) Erlangen-Nürnberg nimmt die psychoonkologische Forschung einen zunehmend größeren Stellenwert ein. Zusammen mit den psychoonkologischen Diensten der anderen, von der DKH geförderten CCC sollen im Rahmen einer Versorgungsstudie Bedarf und Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sowie Inanspruchnahme und Nicht-Inanspruchnahme psychoonkologischer Dienste untersucht werden.

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 für den Master-Studiengang in Psychologie an. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit einer Famulatur für Medizinstudierende. Zudem ist die Psychosomatik ein Wahlfach im Rahmen des Praktischen Jahres. Die Abteilung bietet außerdem ein Praktikum für die Weiterbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten an. Im Rahmen des Studiengangs Medical Process Management ist die Psychosomatik mit einem Seminar zu „Kommunikations- und Kooperationsaspekten im Gesundheitssystem“ bereits im ersten Semester vertreten. In der Lehrevaluation gehört die Psychosomatische Abteilung regelmäßig zu den besten klinischen Fächern.

Ausgewählte Publikationen

Mueller A, Holzapfel C, Hauner H, Crosby RD, Engel SG, Mühlhans B, Kolotkin RL, Mitchell JE, Horbach T, Zwaan MD (2011) Psychometric evaluation of the German version of the impact of weight on Quality of Life-Lite (IW-QOL-Lite) questionnaire. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 119: 69-74

de Zwaan M, Gruß B, Müller A, Philipsen A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A (2011) Association between Obesity and Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a German Community-Based Sample. *Obes Facts*, 4: 204-211

Kollei I, Brunhoeber S, Rauh E, de Zwaan M, Martin A (2012) Body image, emotions and thought control strategies in body dysmorphic disorder compared to eating disorders and healthy controls. *J Psychosom Res*, 72: 321-7

Krille S, Müller A, Steinmann C, Reingruber B, Weber P, Martin A (2012) Self- and social perception of physical appearance in chest wall deformity. *Body Image*, 9: 246-52

Schroeder S, Achenbach S, Körber S, Nowy K, de Zwaan M, Martin A (2012) Cognitive-perceptual factors in noncardiac chest pain and cardiac chest pain. *Psychosom Med*, 74: 861-8

de Zwaan M, Gruß B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A, Philipsen A (2012) The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262: 79-86

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. L. Claes, Department of Psychology, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven: Belgium

PD Dr. J. Gaab, Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. Dr. J.E. Mitchell, Neuropsychiatric Research Institute and University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, University of North Dakota, Fargo: USA

Radiologisches Institut

Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

Adresse

Maximiliansplatz 1
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536065
Fax: +49 9131 8536068
www.radiologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Michael Uder

Ansprechpartner

Dr. med. Ferdinand Kammerer
Tel.: +49 9131 8536065
Fax: +49 9131 8536068
ferdinand.kammerer@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Methoden der Dosisreduktion in der medizinischen Bildgebung
- Biologischer Nachweis von DNA-Schäden durch Röntgenstrahlen in der Radiologie
- Funktionelle und metabolische Bildgebung in der MRT
- Bildgebung in der Kopf-Hals-Diagnostik
- Interventionelle Radiologie
- Kardiovaskuläre Bildgebung
- Mammadiagnostik/Gynäkologische Radiologie

Struktur der Einrichtung

Das Radiologische Institut des UK Erlangen ist auf vier Standorte (Innere Medizin, Chirurgie, Kinderklinik, Frauenklinik) verteilt. Mit der selbstständigen Abteilung für Neuroradiologie besteht eine enge Kooperation. Im Institut arbeiten insgesamt 37 ärztliche Beschäftigte (davon vier Professoren und fünf Privatdozenten) und 68 MTRA/Arzthelferinnen (Stand: Ende 2012).

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 Healthcare wird das Imaging Science Institute als interdisziplinäres Forschungsinstitut betrieben. In verschiedenen Arbeitsgruppen und Projekten wird die klinische Wertigkeit neuer bildgebender Verfahren evaluiert bzw. die Methoden selbst werden weiterentwickelt. Daneben sind laborexperimentelle Verfahren fest in die wissenschaftlichen Activa integriert.

Forschung

Methoden der Dosisreduktion in der medizinischen Bildgebung

Projektleiter: Prof. Dr. M. Lell, Dr. M. May, Dr. W. Wüst, Dr. A. Eller, Dr. M. Scharf, Dr. M. Brand
Die Mehrzahl der diagnostischen und interven-

tionell eingesetzten Bildgebungsverfahren geht mit einer Strahlenexposition einher. Die Computertomographie trägt dabei den Hauptanteil. Unterschiedliche Strategien werden verfolgt, um die Strahlenexposition ohne Beeinträchtigung der diagnostischen Aussagekraft zu minimieren. Aktuelle Projekte befassen sich mit sehr schnellen Aufnahmetechniken (high-pitch scanning), automatisierter, anatomiebasierter Adaptation von Röhrenstrom und Röhrenspannung und organbasierter Röhrenstromadaption. Monte-Carlo-Simulationen ermöglichen die Erstellung genauer Verteilungsvolumina der Strahlendosis und zeigen so Schwachstellen und Risiken auf. Iterative Bildrekonstruktionsalgorithmen werden evaluiert, um das Bildrauschen zu verringern, wodurch die zur Bilderzeugung benötigte Exposition weiter reduziert werden kann. Artefakte durch metallische Fremdkörper (Osteosynthesematerial, Prothesen, Zahnfüllungen etc.) können durch iterative Bildberechnungsverfahren auf ein Minimum reduziert werden.

Biologischer Nachweis von DNA-Schäden durch Röntgenstrahlen in der Radiologie

Projektleiter: PD Dr. M. Küfner, Dr. M. Brand, Dr. M. May, PD Dr. S. Schwab, C. Engert, Prof. Dr. M. Uder

DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) sind als potenziell gefährlichste Strahlenwirkung anzusehen. Diese können mithilfe einer immunfluoreszenzmikroskopischen Methode bestimmt werden. Das sensitive Verfahren beruht auf der Phosphorylierung des Histons H2XA nach der DSB-Induktion und dessen Bestimmung mit einem spezifisch bindenden Antikörper.

Studien an Patienten zeigten eine starke Korrelation der DSB in Blutzellen mit der deponierten Dosis und eine reparaturbedingte Abnahme der Schäden über 24-48 Stunden auf den Ausgangswert. Bei Angiographiepatienten war der strahleninduzierte DNA-Schadenslevel zudem abhängig von der exponierten Körperregion und der Dauer/Fraktionierung der Strahlenexposition. Aktuell wird der Einfluss neuer CT-Technologien (z. B. Dual-Source-CT, Flash-CT, Flachdetektor-CT) und dosisreduzierender Maßnahmen (z. B. risikoorganbasierte Röhrenstrommodulation oder Linsenschutz) auf die biologische Dosis sowohl am Patienten als auch in biologischen Phantommodellen untersucht. Zudem wird der potentiell protektive Effekt radikalbindender Substanzen in vivo und in vitro evaluiert.

Funktionelle und metabolische Bildgebung in der MRT

Projektleiter: Prof. Dr. M. Uder, PD Dr. R. Janka, Dr. M. Hammon, PD Dr. S. Alibek, Prof. Dr. A. Cavallaro
Die diffusionsgewichtete Bildgebung spiegelt

die wahre Diffusion freier Wassermoleküle im Gewebe wider. Sie ist insbesondere gestört in Geweben mit hoher Zelldichte, z. B. Tumoren. Die Anwendung dieser Technik entwickelt sich zunehmend zu der dritten Säule der MR-Bildgebung neben Morphologie und Kontrastmittelverhalten. Perfusionsmessungen ohne den Einsatz von Kontrastmitteln sind mittels MRT möglich. Hierzu werden die Blutmoleküle „magnetisch markiert“, und deren Konzentration im Zielorgan wird gemessen. Unser Fokus liegt hierbei auf der Niere, wo direkt der Effekt von blutdrucksenkenden Medikamenten auf die Nierenperfusion gemessen werden kann. Der Natriumkern kann wie der Wasserstoffkern direkt zur Bildgebung in der MRT genutzt werden. Über die Natriumbildgebung können die Salzkonzentrationen in verschiedenen Kompartimenten des Körpers direkt gemessen werden. Die methodische Weiterentwicklung dieser Methoden, ihre absolute Kalibrierung und ihre Anwendung bei verschiedenen Krankheitsbildern sind aktuell ein Feld intensiver Forschung.

Bildgebung in der Kopf-Hals-Diagnostik

Projektleiter: Prof. Dr. M. Lell, Dr. M. Kramer, Dr. M. May, Dr. A. Eller, PD Dr. S. Schwab
Methodische und klinische Studien zur Wertigkeit der CT und MRT in der morphologischen und funktionellen Diagnostik von Tumoren der Kopf-Hals-Region werden in Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik - Kopf- und Halschirurgie (Prof. Dr. H. Iro), der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik (Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam) sowie der Strahlenklinik (Prof. Dr. R. Fietkau) durchgeführt.

Methodische und klinische Studien zur Wertigkeit der CT und MRT in der Planung plastisch chirurgischer Rekonstruktionsverfahren werden in Kooperation mit der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik (Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam) bearbeitet.

Interventionelle Radiologie

Projektleiter: Prof. Dr. M. Uder, Dr. A. Schmid, PD Dr. M. Küfner, Dr. M. Heinz, Prof. Dr. M. Lell, PD Dr. R. Janka

Kooperationen mit der Chirurgischen Klinik (Prof. Dr. Dr. h.c. W. Hohenberger), der Gefäßchirurgischen Abteilung (Prof. Dr. W. Lang), der Medizinischen Klinik 4 (Prof. Dr. K.U. Eckardt), der Abteilung für Nephropathologie (Prof. Dr. K. Amann), der Medizinischen Klinik 1 (Prof. Dr. M. Neurath) und der Nuklearmedizinischen Klinik (Prof. Dr. T. Kuwert).

Als neue Behandlungsoption bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie wird die Radiofrequenzablation efferenter und afferenter Sympathikusfasern in der Nierenarterienwand über einen transfemoral eingeführten Ablationskatheter

evaluiert. Für Patienten mit Nierentransplantat und Kontraindikationen für eine Ultraschall-steuerte perkutane Biopsie des Transplantates wird als Alternativverfahren eine endovaskuläre, transvenöse Biopsietechnik über einen transmoralen Zugang entwickelt. Die selektive interne Radiotherapie sowie die CT-gesteuerte, irreversible Elektroporation bei Lebermalignomen werden etabliert. Neue Software-Optionen für die Planung und Durchführung CT-gesteuerter Punktionen werden untersucht.

Kardiovaskuläre Bildgebung

Projektleiter: PD Dr. K. Anders, PD Dr. R. Janka, Prof. Dr. M. Lell, Dr. M. Scharf, Dr. M. May, Dr. A. Schmid, Dr. W. Wüst

Studien zur Wertigkeit der CT und MRT in der morphologischen und funktionellen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK) werden in Kooperation mit der Medizinischen Klinik 2 (Prof. Dr. W.G. Daniel, Prof. Dr. S. Achenbach) durchgeführt. Zudem werden Studien zur Wertigkeit der CT-Koronarangiographie in der Frühdiagnostik der KHK im Rahmen der Exzellenzclusterinitiative im Projekt BD-02: „CT-Angiographie zur Früherkennung der Koronaren Herzerkrankung“ umgesetzt.

Weiter werden Studien zu Möglichkeiten der Standardisierung der Auswertung und Befundung der Koronar-CTA bearbeitet.

Quer-/Längsschnittstudien zur Identifizierung physiologischer, myokardialer Anpassungsmechanismen bei Freizeit- und Hochleistungssportlern mit Hilfe der kardialen MRT werden in Kooperation mit dem Institut für medizinische Physik/Netzwerk Knochengesundheit (Prof. Dr. W. Kemmler), der Unfallchirurgischen Abteilung (Prof. Dr. F. Hennig) und der Medizinischen Klinik 2 realisiert.

Studien zur Diagnose kongenitaler Herzerkrankungen mit Hilfe der cMRT werden in Kooperation mit den Abteilungen für Kinderkardiologie (Prof. Dr. S. Dittrich) und Kinderherzchirurgie (Prof. Dr. R. Cesnjevar) durchgeführt.

Schließlich werden klinische Studien zur Optimierung des Kontrastmitteleinsatzes bei der 3T-MR-Angiographie bearbeitet.

Mammadiagnostik/Gynäkologische Radiologie

Projektleiter: Prof. Dr. R. Schulz-Wendtland, PD Dr. E. Wenkel, PD Dr. R. Janka, PD Dr. S. Schwab, Dr. B. Brehm, Dr. M. Meier-Meitinger, PD Dr. B. Adamietz

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung der digitalen Mammographie in Kooperation mit verschiedenen Medizingeräte-Herstellern. Die Arbeiten umfassen Entwicklung, Vergleich, Fusion und Implementierung verschiedener digitaler Mammographiesyste-

me einschließlich der Tomosynthese und 3D auf der Basis umfangreicher experimenteller und klinischer Studien (Hybridsysteme). Weitere Schwerpunkte stellen die Volumetrie (Mammographie, Sonographie), der automatische Ultraschall (ABVS) und die Elastographie (Sonographie) dar. 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.

Lehre

Neben den Standardangeboten der universitären Lehre (Hauptvorlesung, Blockpraktika, etc.) werden auch innovative, überwiegend klinisch orientierte Lehrveranstaltungen angeboten. So werden interaktive, semesterübergreifende Falldemonstrationen angeboten, bei denen die praxisorientierte Interpretation bildgebender Untersuchungen und nicht die Vermittlung einer Systematik im Vordergrund steht. Ein neues Online-Fortbildungskonzept für Studierende der Medizin wurde zur gezielten Vorbereitung auf das Staatsexamen ins Leben gerufen. Darüber hinaus besteht jederzeit die Möglichkeit der Hospitation bzw. Famulatur 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 Jungwissenschaftlerinnen und Jungwissenschaftler auf ihrem Weg zur Promotion begleitet.

Ausgewählte Publikationen

Meier-Meitinger M, Häberle L, Fasching PA, Bani MR, Heusinger K, Wachter D, Beckmann MW, Uder M, Schulz-Wendtland R, Adamietz B (2011) Assessment of breast cancer tumour size using six different methods. Eur Radiol, 21: 1180-7

Eller A, May MS, Scharf M, Schmid A, Kuefner M, Uder M, Lell MM (2012) Attenuation-based automatic kilovolt

selection in abdominal computed tomography: effects on radiation exposure and image quality. Invest Radiol, 47: 559-65

Kuefner MA, Brand M, Ehrlich J, Braga L, Uder M, Semelka RC (2012) Effect of antioxidants on X-ray-induced γ -H2AX foci in human blood lymphocytes: preliminary observations. Radiology, 264: 59-67

Lell MM, Meyer E, Kuefner MA, May MS, Raupach R, Uder M, Kachelriess M (2012) Normalized metal artifact reduction in head and neck computed tomography. Invest Radiol, 47: 415-21

May MS, Deak P, Kuettner A, Lell MM, Wuest W, Scharf M, Keller AK, Häberle L, Achenbach S, Seltmann M, Uder M, Kalender WA (2012) Radiation dose considerations by intra-individual Monte Carlo simulations in dual source spiral coronary computed tomography angiography with electrocardiogram-triggered tube current modulation and adaptive pitch. Eur Radiol, 22: 569-78

Anders K, Achenbach S, Petit I, Daniel WG, Uder M, Pfleiderer T (2013) Accuracy of automated software-guided detection of significant coronary artery stenosis by CT angiography: comparison with invasive catheterisation. Eur Radiol, 23: 1218-25

Internationale Zusammenarbeit

Prof. L. Defreyne, University Hospital Gent, Gent: Belgium

Prof. M. Takahashi, National Cancer Center, Tokyo: Japan

Prof. D. Enzmann, University of California UCLA, Los Angeles: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

25.-27.03.2011: Moderne Mammadiagnostik, Erlangen

30.06.-02.07.2011: MR Compact, Bamberg

24.-25.09.2011: Mammasonokurs, Erlangen

27.-29.04.2012: Moderne Mammadiagnostik, Erlangen

14.-16.06.2012: MR Compact, Bamberg

29.-30.09.2012: Mammasonokurs, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens, Magnetom Verio

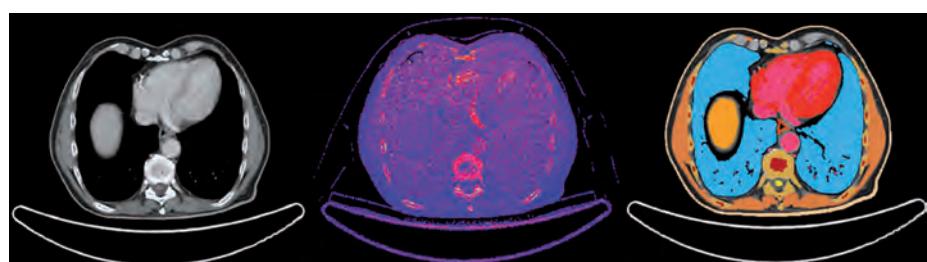
Siemens, Magnetom Aera

Siemens, Somatom Definition AS+

Siemens, Somatom Definition Flash

Siemens, Artis mit Flachdetektor

Siemens, Mammomat Inspiration



Monte-Carlo-Simulation zur Darstellung der Dosisverteilung.

Links: Grauwertbild, Mitte: Dosisverteilung, Rechts: Organsegmentierung.

Radiologisches Institut

Neuroradiologische Abteilung

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539388
Fax: +49 9131 8536179
www.neuroradiologie.med.uni-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Arnd Dörfler

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Arnd Dörfler
Tel.: +49 9131 8539388
Fax: +49 9131 8536179
arnd.doerfler@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Validierung der Flachdetektor-Volumen-CT
- Multimodale Bildgebung bei zerebrovaskulären Erkrankungen
- Multimodale Bildgebung in der präoperativen Epilepsiediagnostik
- Funktionelle und metabolische MR-Bildgebung
- Quantitative und qualitative Untersuchung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung
- Standardisierung der Akquisition und des Postprocessing der zerebralen MR Perfusion (SAPP)
- Multimodale Bildgebung am Gliommodell und Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren
- Untersuchungen zur Hämodynamik/Simulation pulsierender Strömungen bei zerebralen Aneurysmen

Struktur der Einrichtung

Die selbstständige Abteilung für Neuroradiologie ist organisatorisch dem Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie zugeordnet. In der Abteilung arbeiten insgesamt 39 Beschäftigte. Die Forschung wird durch zwölf promovierte ärztliche Beschäftigte, fünf Promovierende und -drittmitteleinfinanziert - durch einen Diplom-Biologen, zwei Diplom-Physikerinnen, 16 MTAs, zwei Studiensekretärinnen sowie eine Veterinärärztin durchgeführt.

Die Abteilung für Neuroradiologie führt die neuroradiologische Diagnostik für die Kliniken der Universität, insbesondere für die Patientinnen und Patienten des Kopfklinikums sowie für zahlreiche ambulante Patientinnen und Patienten durch. Neurointerventionelle Behandlun-

gen und Spezialuntersuchungen werden auch überregional für eine Reihe auswärtiger Kliniken erbracht.

Forschung

Klinische und experimentelle Validierung der Flachdetektor-Volumen-CT

Das Projekt ist Teil des Spaltenclusters Medical Valley, Verbund „Bildgebende Diagnostik“. In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik, Siemens Healthcare und dem Lehrstuhl für Informatik 5/Bilddatenverarbeitung erfolgt die klinische und experimentelle Validierung und Optimierung der intravenösen und intraarteriellen Flachdetektor-Angiographie und Flachdetektor-Volumen-CT. Ein Fokus liegt dabei auf der optimierten Darstellung zerebraler Mikroimplantate, wie Stents, Coils und Cochleaimplantate, der nicht-invasiven Kontrolle nach chirurgischem Clipping und auf der klinischen Validierung neuer Perfusionstechniken und 3D-Visualisierungen beim Schlaganfall.

Multimodale Bildgebung bei zerebrovaskulären Erkrankungen

In enger Kooperation mit der Neurologischen Klinik wird durch Anwendung der multimodalen MRT (Perfusion, Diffusion, Diffusions-Tensor Bildgebung, Suszeptibilitätsbildgebung, Arterial-Spin-Labeling und KM-gestützte MR-Angiographie) in verschiedenen akuten Schlaganfallsstudien die individuelle Indikation zur intravenösen Thrombolyse, intraarteriellen mechanischen Rekanalisation und/oder neuroprotektiven Therapie beim akuten Schlaganfall optimiert. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der personalisierten, MR-basierten Patientenselektion für die mechanische Thrombektomie. Dabei liegt ein weiterer wissenschaftlicher Fokus auf der Evaluierung und Validierung neuer mechanischer Rekanalisationstechniken beim akuten Schlaganfall.

Multimodale Bildgebung in der präoperativen Epilepsiediagnostik

In Kooperation mit dem Epilepsiezentrums des UK Erlangen und der Klinik für Nuklearmedizin erfolgt eine Evaluierung der multimodalen Diagnostik (morphologische Hochfeld-MRT, funktionelle MRT, MR-Spektroskopie, Diffusions-Tensor Bildgebung, MR-Volumetrie und voxelbasierte Morphometrie) und physiologischer Parameter (EEG, MEG, WADA-Test, SPECT, PET) in der prächirurgischen Lokalisa-

tionsdiagnostik des epileptogenen Hirnareals. Ein Teilprojekt befasst sich u. a. mit der Testung und Weiterentwicklung einer GABA-Editiersequenz zur Analyse von Responderprofilen verschiedener antiepileptischer Medikamente.

Funktionelle und metabolische MR-Bildgebung

In Kooperation mit einer Reihe von Kliniken und Instituten (u. a. Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit, Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung, Medizinische Klinik 3, Neurologische Klinik, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie) werden verschiedene wissenschaftliche Forschungsprojekte mit Einbeziehung der funktionellen und metabolischen MRT durchgeführt. Unter anderem werden hierbei Untersuchungen an Patienten mit depressiven Erkrankungen, Angst- und Essstörungen, verschiedenen Schmerzsyndromen und rheumatoider Arthritis mittels funktioneller MRT untersucht.

Quantitative und qualitative Untersuchung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung

In Kooperation mit der Augenklinik und dem Lehrstuhl für Informatik 5 erfolgt die Evaluierung der Diffusions-Tensor-Bildgebung zur quantitativen und qualitativen Darstellung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels 3T MRT. Ziel ist dabei, eine Störung des axonalen Transportes der intrakraniellen Sehbahnen über die Messung der fraktionalen Anisotropie (FA) in verschiedenen Abschnitten der Sehstrahlung zu detektieren, die sowohl zum Glaukomscreening und -staging als auch zur (frühen) Therapiekontrolle genutzt werden kann. Zudem lassen erste Ergebnisse vermuten, dass sich exklusiv mittels der Diffusions-Tensor-Bildgebung auch verschiedene Glaukomformen früh voneinander unterscheiden lassen.

Standardisierung der Akquisition und des Postprocessing der zerebralen MR Perfusion (SAPP)

Aktuell limitieren inhomogene Messprotokolle und kleine Fallzahlen der publizierten Studien die breitere Anwendung der MR-Perfusionsbildung des Gehirns. Hierzu wurde unter der Federführung der Abteilung Neuroradiologie in Kooperation mit der Bayer AG und vier in-

ternationalen Zentren (Mailand/Italien, Uppsala/Schweden, Ontario/Canada und Los Angeles/USA) eine prospektive, geblindete Cross-over Multizenterstudie aufgelegt. Hierfür konnte ein optimiertes, standardisiertes MR-Messprotokoll etabliert werden. Dieses dient als Grundlage zur Generierung eines großen homogenen Datenpools, der in einem nächsten Schritt hinsichtlich technischer und radiologischer Indizes evaluiert und schließlich mit klinischen Surrogatparametern korreliert werden soll.

Multimodale Bildgebung am Gliommodell und Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren

In Kooperation mit der DFG-Forschergruppe FOR 661 (siehe eigener Bericht), der Neurochirurgischen Klinik, dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (Preclinical Imaging Platform Erlangen, PIPE) und der Klinik für Nuklearmedizin erfolgen mittels Mikro-CT, Hochfeld-MRT und Mikro-PET multimodale Bildgebungs- und Korrelationsstudien am experimentellen Gliommodell.

An zwei experimentellen Aneurysmamodellen (einem Elastase-induzierten und einem chirurgischen Modell) erfolgt zudem die Evaluierung und Weiterentwicklung neuer Behandlungsmethoden und -materialien, wie Stents, Coils, Flüssigembolise und Flow-Divertern. Parallel erfolgt eine Evaluierung der Wertigkeit verschiedener Flachdetektor-, MR-, Angio- und CT-Techniken zum Monitoring nach endovaskulärer Therapie.

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 und Siemens Healthcare 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.

Mittelfristiges Ziel ist die Entwicklung und klinische Implementierung einer Software-Plattform im interventionellen Umfeld.

Lehre

Im Rahmen der Ausbildung von Studierenden der Medizin an der FAU leistet die Abteilung Neuroradiologie die Lehre im Fach Neuroradiologie und ist darüber hinaus an Lehrveranstaltungen, die die Schnittstelle von Radiologie und Neurowissenschaften bilden (Wahlfächer, Kurse der Neurologie, Neurochirurgie, Neuropathologie, Neuroendokrinologie, Neuroanatomie), beteiligt. Lehrveranstaltungen finden auch für den Studiengang Medizintechnik (Biologisches und Technisches Sehen) sowie den Lehrstuhl für Informatik 5 statt.

In der der Universität zugeordneten Berufsfachschule beteiligt sich die Abteilung Neuroradiologie an der Ausbildung der medizinisch-technischen Röntgenassistentinnen und Röntgenassistenten.

Darüber hinaus erfolgt zusammen mit dem Institut für Diagnostische Radiologie die Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten zur Fachärztin/zum Facharzt für Diagnostische Radiologie. Für die Neuroradiologie besteht die volle Weiterbildungsermächtigung und zwei Jahre Weiterbildungsermächtigung für die Diagnostische Radiologie.

Ausgewählte Publikationen

Engelhorn T, Schwarz MA, Heusch G, Doerfler A, Schulz R (2011) Reduction of cerebral infarct size by dronedarone. *Cardiovasc Drugs Ther*, 25: 523-9

Kloska SP (2011) CT angiographic source images with modern multisector CT scanners: appropriate injection protocol is crucial. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32: E93; author reply E94

Struffert T, Ott S, Adamek E, Schwarz M, Engelhorn T, Kloska S, Deuerling-Zheng Y, Doerfler A (2011) Flat-detector computed tomography in the assessment of intracranial stents: comparison with multi detector CT and conventional angiography in a new animal model. *Eur Radiol*, 21: 1779-87

Struffert T, Deuerling-Zheng Y, Kloska S, Engelhorn T, Boese J, Zellerhoff M, Schwab S, Doerfler A (2011) Cerebral blood volume imaging by flat detector computed tomography in comparison to conventional multislice perfusion CT. *Eur Radiol*, 21: 882-9

Engelhorn T, Michelson G, Waerntges S, Otto M, El-Rafei A, Struffert T, Doerfler A (2012) Changes of radial diffusivity and fractional anisotropy in the optic nerve and optic radiation of glaucoma patients. *ScientificWorldJournal*, 2012: 849632

Göltz P, Struffert T, Knossalla F, Saake M, Ott S, Ganslandt O, Doerfler A (2012) Angiographic CT with intravenous contrast injection compared with conventional rotational angiography in the diagnostic work-up of cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33: 982-7

Internationale Zusammenarbeit

Prof. C. Strother, Department of Radiology, University of Wisconsin, Madison: USA

Dr. A. Bose, Department of Radiology and Neurology, Lenox Hill Hospital New York, New York: USA

Prof. Dr. I. Wanke, Prof. Dr. D. Rüfenacht, Institut of Neuroradiology, Klinikgruppe Hirslanden, Zurich: Switzerland

Prof. Dr. A. El-Rafei, Faculty of Engineering, Ain Shams University, Cairo: Egypt

Prof. Dr. F.A. Fellner, Dr. J. Trenkler, Institut of Radiology und Neuroradiology, AKH Linz, Linz: Austria

Kongresse und überregionale Fortbildungen

11.-12.02.2011: Workshop „Advanced Neuro-MRI“, Erlangen

21.-22.10.2011: Workshop „Advanced Neuro-MRI“, Erlangen

02.12.2011: Kursus „Neuroradiologie“, Update Neurologie und Psychiatrie, Düsseldorf

09.-10.05.2012: Workshop „Innovations in Interventional Neuroradiology“, Erlangen

22.-23.06.2012: Workshop „Advanced Neuro-MRI“, Erlangen

11.-12.07.2012: Workshop „Innovations in Interventional Neuroradiology“, Erlangen

24.-25.10.2012: Workshop „Innovations in Interventional Neuroradiology“, Erlangen

06.-07.11.2012: Workshop „Zerebrale Aneurysmatherapie“, Erlangen

07.12.2012: Kursus „Neuroradiologie“, Update Neurologie und Psychiatrie, Düsseldorf

Forschungsrelevante Großgeräte

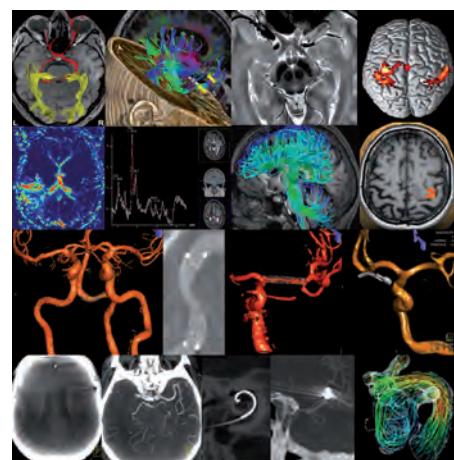
Siemens, 3 Tesla Magnetom TimTrio MRT

Siemens, 1.5 Tesla Magnetom Aera MRT

Siemens, Somatom Definition AS+; 128-Zeilens-CT

Siemens, Axiom Artis dBA; Biplanare Flachdetektor-Angiographieanlage mit integrierter CT-Option

Siemens, Siemens Axiom Artis zeego; Robotergestützte Flachdetektor-Angiographieanlage mit integrierter CT-Option (OP-Standard)



Die Neuroradiologie befaßt sich schwerpunktmäßig mit der Darstellung und interventionellen Therapie von zerebrovaskulären Erkrankungen.

Strahlenklinik

Lehrstuhl für Strahlentherapie

Adresse

Universitätsstraße 27
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533405
Fax: +49 9131 8539335
www.strahlenklinik.uk-erlangen.de

Direktor

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
- Klassische Strahlenbiologie
- Physikalische Aspekte der Radioonkologie
- Strahlen-Immunbiologie

Struktur der Einrichtung

Die Strahlenklinik bietet den Patienten das gesamte Spektrum der modernen Strahlentherapie auf höchstem Niveau an. Klinische, physikalische und biologische Aspekte der Radioonkologie werden wissenschaftlich untersucht. Eine multimodale, radioonkologische Therapie aus einer Hand findet statt. Das Behandlungsspektrum umfasst die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), Image-guided Radiotherapy (IGRT), Radiochemotherapy, Brachytherapie im gesamten Indikationsspektrum, intensitätsmodulierte Brachytherapie (IMBT), Image-guided Brachytherapie (IGBT), Radiochirurgie, Hyperthermie (inkl. Tiefenhyperthermiegeräte, davon eines mit MR-gesteuerter Thermometrie), palliative multimodale Konzepte sowie supportive Therapie. Klinische Aspekte der Radioonkologie werden überwiegend in 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. Fünf Oberärzte und 16 Assistenzärzte behandeln Patienten und tragen zu zahlreichen Studien und Untersuchungen bei. Die Studien werden im hauseigenen Studiensekretariat koordiniert. Neben der Leitung durch zwei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen sind hier eine weitere wissenschaftliche Mitarbeiterin, drei Studienassistentinnen und eine Sekretärin tätig. Die Strahlenbehandlungen erfolgen an vier Beschleunigern sowie in der Abteilung

für interventionelle Strahlentherapie. Diese gehört zu den modernsten und größten Abteilungen für interventionelle Strahlentherapie Deutschlands. Translationale und grundlagenwissenschaftliche strahlen(immun)-biologische Untersuchungen werden von zwei Arbeitsgruppen, der klassischen Strahlenbiologie und der Strahlen-Immunbiologie durchgeführt. Das Team besteht aus zwei habilitierten Arbeitsgruppenleitern, zwei Postdoktoranden, drei MTLA sowie sechs naturwissenschaftlichen und zahlreichen Medizin-Promovierenden. Die Arbeitsgruppe "Medizinische Strahlenphysik" hat sieben promovierte Beschäftigte, fünf Promovierende und Diplomanden sowie drei technische Beschäftigte. Die Gruppenleitung wurde zum Oktober 2012 durch eine W2-Professur (Prof. Dr. C. Bert) neu besetzt mit dem Ziel, die medizin-physikalische Forschung zu intensivieren. Der Schwerpunkt der Gruppe liegt in den physikalischen Leistungen der klinischen Strahlentherapie.

Forschung

Durchführung klinischer Studien

Projektleiter: Prof. Dr. R. Sauer, Prof. Dr. V. Strnad, Prof. Dr. R. Fietkau, PD Dr. O. Ott

1. Phase-III-Multicenterstudie: Präoperative Radiochemotherapy und adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapy und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II / III. Förderung: Deutsche Krebshilfe.
2. Phase-III-Multicenterstudie: Vergleich einer interstitiellen alleinigen Brachytherapie mit einer externen Strahlentherapie des Mammakarzinoms bei Niedrigrisiko-invasiven Karzinomen und DCIS-Karzinomen. Kooperationspartner: C. Polgár, Budapest, Ungarn; Förderung: Deutsche Krebshilfe.
3. Phase-III-Multicenterstudie: Dosisreduktion der Strahlentherapie im Rahmen der simultanen Radiochemotherapy bei Kopf-Hals-Tumoren. Kooperationspartner: Prof. Dr. H. Iro (Hals-Nasen-Ohren-Klinik, FAU); Förderung: Deutsche Krebshilfe.
4. Phase-III-Multicenterstudie: Ernährungstherapie von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region. Förderung: Fresenius Kabi AG.
5. Phase-II-Studie: Alleinige PDR/HDR-interstitielle Brachytherapie bei pT1/pT2 pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation.

6. Phase-II-Studie: 3D-konformale, externe Teilbrustbestrahlung bei pT1/2pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation.

7. Multizentrische Phase-I/II-Studie: Neoadjuvante Radiochemotherapie mit 5-FU (oder Capecitabin) und Oxaliplatin kombiniert mit regionaler Tiefenhyperthermie beim lokal fortgeschrittenen oder rezidivierten Rektumkarzinom.

8. HistoScanning basierte Dose-painting-Image-guided interstitielle PDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom - Phase-II-Studie.

Die Klinik nimmt zusätzlich an folgenden extern geleiteten Phase-III-Studien teil:

1. Radiation Dose Intensity Study in Breast Cancer Young Women: Randomized Phase-III-Trial of Additional Dose to the Tumor Bed. Leiter: Prof. Dr. H. Bartelink, Amsterdam.

2. Multicenter-Therapievergleichstudie: Wirksamkeit einer postoperativen adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx und gleichzeitig histologisch gesicherter solitärer ipsilateraler zervikaler Lymphknotenmetastase (pN1). Leiter: Prof. Dr. Dr. W. Wagner, Mainz.

3. Eine randomisierte, dreiarmlige, offene Studie zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit R0/R1 reseziertem Pankreaskarzinom mit Gemcitabin versus Gemcitabin plus Cisplatin in Kombination mit regionaler Tiefenhyperthermie. Leiter: Prof. Dr. R. Issels, München.

4. Deutsche Hodgkin-Studien, Studienleitung: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG), Köln.

Weiterhin werden an der Klinik eine Reihe Phase-I- und II-Studien durchgeführt.

Klassische Strahlenbiologie

Projektleiter: PD Dr. L. Distel

1. Individuelle Strahlenempfindlichkeit. Förderung: Deutsche Krebshilfe. 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 (PD Dr. T. Djuzenova) wird die Wertigkeit eines Schnelltestes über die γ -H2AX-Phosphorylierung mit dem etablierten Nachweis durch die Auswertung von Chromosomenaberrationen in Blutzymphozyten verglichen. Die Kollektive sind Rektumkarzinome und Mammakarzinome.

2. Tumor infiltrierende Lymphozyten. Die Bedeutung von Tumor infiltrierenden Lymphozy-

ten für die Wirksamkeit einer Strahlentherapie ist noch weitgehend unbekannt. In einem gemeinsamen Projekt mit der Pathologie der FAU (PD Dr. M. Büttner-Herold) wird 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.

Physikalische Aspekte der Radioonkologie

Projektleiter: Prof. Dr. C. Bert

1. Dosimetrische Verifikation und Monte-Carlo-Simulationen zur Berücksichtigung von Inhomogenitäten in der Bestrahlungsplanung für interstitielle Brachytherapie.
2. Absolute Temperaturnessung in der Hyperthermie mittels MR-Spektroskopie; ZIM-Förderung; Partner: Dr. Sennewald GmbH.
3. Physikalisch-technische Betrachtungen zu einem Stehanoden-Computertomographie-Konzept durch multiphysikalische Simulationen.
4. Entwicklung eines Verfahrens zur Bestrahlungsplanverifikation durch Flachdetektoren (EPID).
5. Entwicklung von Algorithmen für die geometrische Qualitätssicherung mittels On-Board-Flachdetektor.
6. Voxel-basierte Modellierung der Normalgewebekomplikationsrate (NTCP) für die Bestrahlungsplanung.
7. Streuung von γ -Strahlung an der Betonabschirmung von Bestrahlungsräumen.
8. Entwicklung und Prototyping eines optischen Patientenpositionierungssystems (TOPS), Patente: D, EU, US; Partner: Cybertechnologies GmbH, Ingolstadt.

Strahlen-Immunbiologie

Projektleiter: PD Dr. U. Gaipl, Dr. B. Frey

Die Arbeitsgruppe Strahlen-Immunbiologie hat sich zum Ziel gesetzt, die Zusammenhänge zwischen gezielten Effekten (klassische Strahlenbiologie) und nicht-gezielten (immunvermittelten) abskopalen Effekten von ionisierender Strahlung alleine und v. a. in Kombination mit zusätzlichen Immunaktivierungen besser zu verstehen und die zugrundeliegenden Immunmechanismen aufzuklären.

Folgende Drittmittel-geförderte Projekte werden aktuell bearbeitet:

1. Modulation der Entzündung in entzündlichen Mausmodellen und Patienten mit entzündlichen Erkrankungen nach Therapie mit niedrigdosierter Strahlung (LDRT) oder Radonexposition; Förderung: BMBF, GREWIS Verbundprojekt.

2. Modulation der Entzündung durch moderate und niedrige Dosen ionisierender Strahlung; ModInIrr; Förderung: EU, DoReMi Exzellenznetzwerk.
3. Bestimmung von Immun- und Tumormarkern aus Serum von Tumorpatienten; Förderung: BMBF, Spitzencluster m4 Personalisierte Medizin.
4. Die Rolle der Interaktion therapieinduzierter toter Tumorzellen mit Dendritischen Zellen bei der Induktion von Tumorimmunität; Förderung: DFG, GK 1660.
5. Induktion von Anti-Tumor-Immunität durch ionisierende Strahlung in Kombination mit dem Adjuvans AnnexinA5; Förderung: DFG-Einzelantrag.
6. Untersuchung der bei der Entzündungsreaktion für die Phagozytose relevanten Oberflächenveränderungen von Zellen nach niedrig dosierter Bestrahlung; Förderung: Doktor Robert Pfleger-Stiftung.

Lehre

Neben den traditionellen Kursen für Strahlentherapie im Rahmen des Querschnittsbereiches bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung und Strahlenschutz organisiert die Klinik zusammen mit dem Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC) die interdisziplinäre Ringvorlesung. Dabei werden ausgewählte Organumoren 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 Studierende anhand von Patientenbeispielen die interdisziplinäre Vorgehensweise erlernen können. Ein Strahlenschutzkurs mit Praktikum für PJ-Studierende unter Anerkennung der BLÄK wird zweimal jährlich durchgeführt. Für die PJ-Studierenden wird ein begleitendes Unterrichtskonzept angeboten. Für die Studierenden des Medical Process Managements wurde eine neue Vorlesungsreihe „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von malignen Erkrankungen“ eingerichtet. Zudem werden Vorlesungen und Seminare mit Fragestellungen der Tumorimmunologie angeboten. Die praktische und theoretische Ausbildung von Bachelor- und Masterstudenten erfolgt im Rahmen des Grundpraktikums Infektionsimmunologie und des Vertiefungsmoduls Immunbiologie. Laborrotationen werden für Fast-track-Studierende des GK 1660 durchgeführt.

Ausgewählte Publikationen

Brockmann S, Grummich P, Ganslandt O, Fietkau R, Semrau S (2011) Reorganization of functional areas of the brain after brain irradiation. *J Clin Oncol*, 29: e321-3

Schildkopf P, Frey B, Ott OJ, Rubner Y, Multhoff G, Sauer R, Fietkau R, Gaipl US (2011) Radiation combined with hyperthermia induces HSP70-dependent maturation of dendritic cells and release of pro-inflammatory cytokines by dendritic cells and macrophages. *Radiat Oncol*, 101: 109-15

Frey B, Stache C, Rubner Y, Werthmüller N, Schulz K, Sieber R, Semrau S, Rödel F, Fietkau R, Gaipl US (2012) Combined treatment of human colorectal tumor cell lines with chemotherapeutic agents and ionizing irradiation can *in vitro* induce tumor cell death forms with immunogenic potential. *J Immunotoxicol*, 9: 301-13

Lettmaier S, Lotter M, Kreppner S, Strnad A, Fietkau R, Strnad V (2012) Long term results of a prospective dose escalation phase-II trial: interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy as boost for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol*, 104: 181-6

Internationale Zusammenarbeit

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte unsere Internetseite: <http://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de>.

Kongresse und überregionale Fortbildungen

08.-09.04.2011: Grundlagen der Brachytherapie - Interventionelle Radioonkologie, Erlangen

15.-17.09.2011: 14. Interdisziplinäres Symposium, Rothenburg

07.-10.06.2012: 18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie „Qualität schafft Sicherheit“, Wiesbaden

09.-10.11.2012: Interdisziplinäre Behandlung, Mammakarzinom, Oligometastasierung, Palliative Radiotherapiekonzepte, Erlangen

12.-13.12.2012: 4D Treatment Planning Workshop 2012, Erlangen

Urologische Klinik

Lehrstuhl für Urologie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533683
Fax: +49 9131 8534851
www.urologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Bernd Wullich

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Helge Taubert
Tel.: +49 9131 8523373
Fax: +49 9131 8523374
helge.taubert@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Aufbau einer klinisch annotierten urologischen Tumorgewebebank
- Medikamentöse Tumortherapie, klinische Studien
- MRT-gestützte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms
- Bedeutung von Hypoxie und Hypoxie-regulierten Signalwegen in soliden Tumoren
- Tumogenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung

Struktur der Einrichtung

Im UK Erlangen:

- Urologische Poliklinik und Kinderurologie im UK Erlangen
- 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. 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 gGmbH:

- Erwachsenenurologie mit Privatambulanz im Waldkrankenhaus St. Marien
- Studiensekretariat.

Forschung

Aufbau einer klinisch annotierten urologischen Tumorgewebebank

Projektleiter: Prof. Dr. 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 unzureichend 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 im Rahmen der CCC Biobank auch 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 Standard Operating Procedures (SOPs) kooperieren wir wissenschaftlich seit Jahren mit dem Deutschen Prostatakarzinom Konsortium (DPKK) e.V. und haben in der konsequenten Weiterführung ein systematisches klinisches Tumordatenbanking auf dem Boden des hier eingesetzten klinischen Informationssystems aufgebaut. Alle Prozessabläufe berücksichtigen die gesetzlichen, ethischen, technischen und organisatorischen Aspekte des Gewebe- und Datenbankings (Patienteneinwilligung, Datenschutz, SOPs und Qualitätsmanagement). Im Rahmen eines Datenbankvertrages mit dem Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) der Fraunhofer-Gesellschaft e.V. ist unsere urologische Tumoriobank mit den klinischen Annotationen eingebunden in ein übergeordnetes elektronisches Projektvermittlungssystem (Central Research Infrastructure for Molecular Pathology, CRIP).

Medikamentöse Tumortherapie, klinische Studien

Projektleiter: PD Dr. P.J. Goebell

Die Betreuung und Behandlung von Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen ist integraler Bestandteil des urologischen Fachgebietes und die medikamentöse Tumortherapie neben der operativen Versorgung eine der entscheidenden Säulen der Kompetenzen täglicher Urologen. Aus diesem Grunde wurde das ambulante uro-onkologische Therapiezentrum Erlangen (AURONTE) gemeinsam von der Klinik für Urologie und der Medizinischen Klinik 5 eingerichtet, um sämtliche Therapien in einer interdisziplinären Besprechung zu entscheiden.

Hierdurch ist sichergestellt, dass die Rekrutierung in aktivierte und geplante Studien allen gemeinsamen Patienten offen steht. Aktuelle klinische Studien beschäftigen sich vor allem mit neuen Therapieoptionen für Patienten, die am Nierenzellkarzinom oder Prostatakarzinom erkrankt sind:

Registerstudie fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom,
Registerstudie STAR - TOR,
Registerstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Temsirolimus (Torisel®) beim Nierenzellkarzinom,
RCC Switch 2 Studie,
PD-1 CA209-025,
Principal Studie,
Everpro Studie,
Protect VEG113387,
marC-2 Everolimus Studie,
Flipper Studie,
Proselica EFC11785,
Firstana EFC11784
QoLiTime,
JASiMA Studie.

Aktuelle Informationen über offene oder bereits geschlossene medikamentöse Studien können auf der Homepage der Urologischen Studienzentrale eingesehen werden.

MRT-gestützte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Projektleiter: Prof. Dr. D. Engehausen

Die magnetresonanztomographisch (MRT)-gesteuerte Probenentnahme ist eine neue Art der Diagnosesicherung bei Verdacht auf Prostatakarzinom. Dabei werden die Diagnosetechnik der MRT-Bildgebung mit ihren Verfeinerungen und die gezielte Entnahme der Prostatabiopsie kombiniert. Es handelt sich um ein neu entwickeltes interdisziplinäres Verfahren mit einem Radiologen (Herdeinstellung) und einem Urologen (Platzieren der Führung und Punktions), bei dem der Patient in Rückenlage liegt. Zwei Biopsien aus jedem suspekten Bereich mit Nadellagekontrolle und eine Referenzbiopsie aus einem nicht-suspekten Areal werden entnommen. 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 vier, darunter Erlangen) in interdisziplinärer Kooperation zwischen Urologen und Radiologen zur Verfügung und wird permanent weiterentwickelt. Vor der Untersu-

chung sollte die Kostenfrage geklärt werden. Die Gesamtkosten von ca. 1.350,- € werden derzeit nicht als Leistung nach der GOÄ durch die Allgemeinkassen anerkannt.

Bedeutung von Hypoxie und Hypoxie-regulierten Signalwegen in soliden Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. H. Taubert

Der Mangel an Sauerstoff (Hypoxie) ist ein Zustand, der bei vielen soliden Tumoren anzutreffen ist. Gerade lokal fortgeschrittenen Tumoren wachsen schnell aus dem sie versorgenden Geflecht von Blutgefäßen heraus. Hierdurch sind sie einem Mangel an Nährstoffen und Sauerstoff ausgesetzt. Als Reaktion auf diesen Zustand werden in den Tumorzel len mehr als 70 Gene durch den Transkriptionsfaktor HIF-1 aktiviert. Diese Aktivierung führt auch zur Produktion von Botenstoffen, die das Wachstum von Blutgefäßen anregen, zur Expression von Enzymen, die ein Überleben unter Hypoxie ermöglichen, oder zur Expression von Stammzell-assoziierten Genen. Unser Interesse gilt hierbei speziell der Regulation von miRNA-Genen durch HIF-1. Da miRNAs ihrerseits auch eine Vielzahl von Zielgenen regulieren, wird deutlich, welchen grundlegenden Einfluss Hypoxie auf die Zelle hat. In Zellkulturmodellen untersuchen wir, welche funktionellen Konsequenzen daraus für Tumorzellen resultieren.

Tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung

Projektleiter: Dr. S. Wach

Die Identifikation und Charakterisierung der spezifischen biologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms, aber auch anderer bösartiger Tumore, wie dem Nierenzellkarzinom, stehen im Mittelpunkt der biologischen Forschungsprojekte. Durch Veränderungen in mikro(mi)RNA-Expressionsprofilen lassen sich bereits Tumor- und korrespondierendes Normalgewebe mit großer Sicherheit unterscheiden. Auch der prognostische Wert von miRNA-Profilen wird derzeit intensiv untersucht. MiRNAs haben einen direkten Einfluss auf die Proteinexpression von Zellen, weshalb die Protein-Analytik einen weiteren wichtigen Bestandteil der Arbeiten darstellt.

Im Labor etabliert ist das gesamte Spektrum molekularzytogenetischer Techniken einschließlich der Fluoreszenz-in situ-DNA und RNA-Hybridisierung. Daneben sind real time PCR-Anwendungen zur quantitativen Bestimmung von Transkriptmengen oder DNA-Ko-

pienzahlveränderungen fester Bestandteil der methodischen Arbeiten.

Lehre

Im Rahmen der Ringvorlesung Notfallmedizin und in 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 Tumortherapie 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. Weiterhin werden Praktika der Grund- und Spezialtechniken der Molekularen Urologie angeboten.

Ausgewählte Publikationen

Keller A, Leidinger P, Bauer A, Elsharawy A, Haas J, Backes C, Wendschlag A, Giese N, Tjaden C, Ott K, Werner J, Hackert T, Ruprecht K, Huwer H, Huebers J, Jacobs G, Rosenthal P, Domisch H, Schaefer A, Müller-Quernheim J, Wullrich B, Keck B, Graf N, Reichrath J, Vogel B, Nebel A, Jager SU, Staehler P, Amarantos I, Boisguerin V, Staehler C, Beier M, Scheffler M, Büchler MW, Wischhusen J, Haeusler SF, Dietl J, Hofmann S, Lenhof HP, Schreiber S, Katus HA, Rottbauer W, Meder B, Hoheisel JD, Franke A, Meese E (2011) Toward the blood-borne miRNome of human diseases. *Nat Methods*, 8: 841-3

Szczyrba J, Nolte E, Wach S, Kremmer E, Stöhr R, Hartmann A, Wieland W, Wullrich B, Grässer FA (2011) Downregulation of Sec23A protein by miRNA-375 in prostate carcinoma. *Mol Cancer Res*, 9: 791-800

Burger M, Goebell PJ (2012) Bladder cancer: Validity of the 2004 system for grading Ta bladder cancer. *Nat Rev Urol*, 9: 126-7

Kunath F, Keck B, Antes G, Wullrich B, Meerpohl JJ (2012) Tamoxifen for the management of breast events induced by non-steroidal antiandrogens in patients with prostate cancer: a systematic review. *BMC Med*, 10: 96

Wach S, Nolte E, Szczyrba J, Stöhr R, Hartmann A, Ørntoft T, Dyskjaer L, Eltze E, Wieland W, Keck B, Ekici AB, Grässer F, Wullrich B (2012) MicroRNA profiles of prostate carcinoma detected by multiplatform microRNA screening. *Int J Cancer*, 130: 611-21

Keck B, Wach S, Kunath F, Bertz S, Taubert H, Lehmann J, Stöckle M, Wullrich B, Hartmann A (2013) Nuclear E-cadherin expression is associated with the loss of membranous E-cadherin, plasmacytoid differentiation and reduced overall survival in urothelial carcinoma of the bladder. *Ann Surg Oncol*, 20(7):2440

Internationale Zusammenarbeit

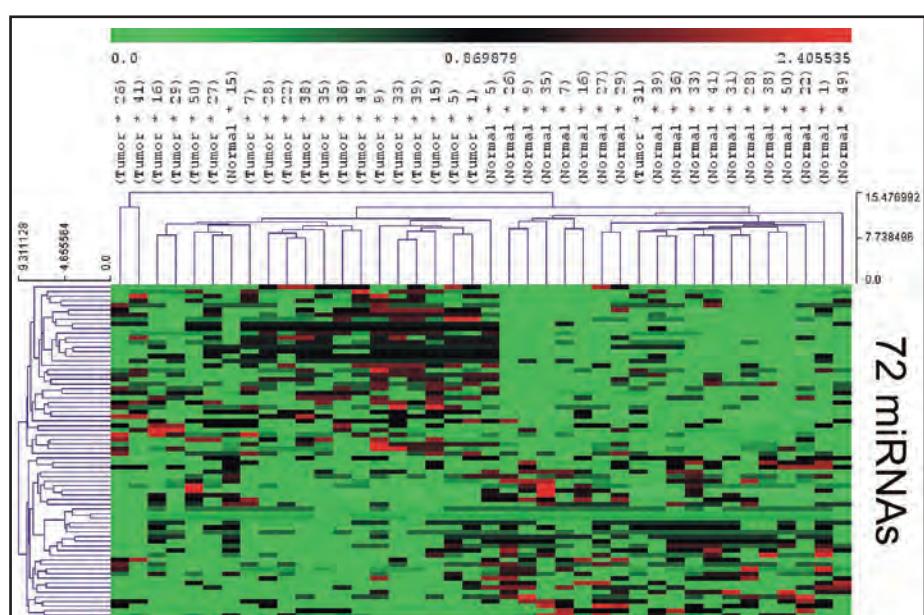
Prof. Dr. G. Yousef, Keenan Research Center, St. Michael's Hospital, Research Center, Toronto: Canada

Prof. Dr. T. Ørntoft, Department of Molecular Medicine, Århus University Hospital, Århus: Denmark

Dr. P.J. Goebell, International Bladder Cancer Network (IBCN), Barcelona: Spain

Kongresse und überregionale Fortbildungen

17.-19.11.2011: 3. Symposium Urologische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Jena



MiRNA Mikroarray Expressionsdaten: Unterschiede zwischen Tumor- und korrespondierendem Normalgewebe.

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

Direktor

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Annette Grohmann
Tel.: +49 9131 8526784
Fax: +49 9131 8522101
annette.grohmann@viro.med.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Retroviren
- Beta-Herpesviren
- DNA-Tumoviren

Struktur der Einrichtung

Am Virologischen Institut- Klinische und Molekulare Virologie - arbeiteten während der zurückliegenden zwei Jahre zwölf eigenständige Arbeitsgruppen, vor allem auf den Feldern (1) der Rolle von Retroviren für Immundefizienz und Onkogenese, (2) der Pathogenese durch Beta-Herpesviren, wie das menschliche Cytomegalovirus, und (3) der DNA-Tumovirologie. Die Gruppen erforschten Fragen der Infektionsbiologie, der Onkogenese-Forschung, der Vektor- und Therapieentwicklung, der Erforschung von nativer und adaptiver Immunität, der Analyse von Signaltransduktion und der Epigenetik. Dabei kam ein breites Spektrum an virologischen, biochemischen, molekularen und zellbiologischen sowie immunologischen Verfahren zum Einsatz. Die Mehrzahl der wissenschaftlichen Beschäftigten sind drittmit geförderte Promovierende und Postdocs der Biologie, Molekularen Medizin, Biochemie und Humanmedizin.

Das Nationale Referenzzentrum für Retroviren (1996 - 2012 am Institut angesiedelt) bestand aus den themenbezogenen Forschergruppen und einem breit gefächerten Angebot an diagnostischer Virologie (siehe eigener Bericht). Die Sektion Klinische Diagnostik bietet vielfältige Nachweismethoden für Viruserkrankungen, Genotypisierungen und Tropismusbestimmungen sowie Untersuchungen zum Nachweis von Resistzenzen gegen Virostatika für Immundefizienzviren, Herpes- und Hepatitisviren an. Das Institut hat umfangreiche Subtypen-Panels aufgebaut, die Forschungseinrichtungen und Dia-

gnostikern in Deutschland und international zur Verfügung gestellt werden. Schwerpunkte der letzten Jahre waren der Ausbau der molekularen Diagnostik für respiratorische Erreger und Gastroenteritis-Viren mittels Multiplex-PCR sowie die Ergänzung der Diagnostik für humane onkogene Retroviren durch Quantifizierung proviraler DNA.

Forschung

Retroviren

Projektleiter: Prof. Dr. U. Schubert, Prof. Dr. T. Gramberg, PD Dr. B. Schmidt, Dr. Dr. H. Reil, Dr. A. Kreß

Am Institut sind mehrere HIV-Projektgruppen sowie eine HTLV-Arbeitsgruppe angesiedelt. Die erste Gruppe 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 z. B. die Funktion des Ubiquitin-Proteasom-Systems für späte Prozesse im Replikationszyklus von humanen Immundefizienzviren. Die zweite Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der angeborenen und intrinsischen Immunität gegenüber der retroviralen Infektion. Im Fokus stehen hierbei die antiviralen Mechanismen intrazellulärer Restriktionsfaktoren, wie z. B. von Proteinen der TRIM Familie oder des kürzlich entdeckten Proteins SAMHD1, welches die reverse Transkription von Retroviren inhibieren kann. Der Schwerpunkt der dritten Arbeitsgruppe liegt auf der Immunpathogenese bei Infektionen mit HIV-1 und HSV-1. Die Gruppe konnte eine wesentliche Rolle der angeborenen Immunabwehr plasmazytoider dendritischer Zellen festmachen. Die vierte Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung der Interferenz von Flaviviren der GB-Subgruppe (GBV-C) mit Immundefizienzviren. Im Zentrum steht dabei die Aufdeckung der GB-spezifischen HIV-Hemmstrategien, um diese zur Entwicklung neuartiger HIV-1 Inhibitoren heranziehen zu können. Im Fokus der fünften Arbeitsgruppe stehen molekulare Mechanismen des Retrovirus HTLV-1 (Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ 1) und dessen Onkoprotein Tax, die zur Entstehung der ATLL (Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom) führen können. Zudem beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Zell-Zell-Transmission von HTLV-1.

Beta-Herpesviren

Projektleiter: Prof. Dr. M. Mach, Prof. Dr. T. Stamminger, Prof. Dr. M. Marschall, Prof. Dr. A. Ensser

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt des Institutes stellt die Molekular- und Immunbiologie von Beta-Herpesviren dar. Die erste Arbeitsgruppe beschäftigt sich, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. T. Winkler (Lehrstuhl für Genetik, Naturwissenschaftliche Fakultät), mit den Schutzmechanismen der humoralen Immunantwort gegen Cytomegaloviren (CMV). Im Mausmodell werden die Schutzmechanismen von Antikörpern in immunsupprimierten Wirtsorganismen untersucht. Im humanen System werden Antigene, die für die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern wichtig sind, charakterisiert. Ihre Ergebnisse widerlegen klar die bisher vorherrschende Meinung, dass für den Schutz vor einer CMV-Infektion in den Risikogruppen Antikörper keine Rolle spielen. Die zweite Arbeitsgruppe charakterisiert den Funktionsmechanismus herpesviraler Regulatorproteine, die sich als Zielmoleküle für neue antivirale Therapieansätze eignen. Sie entdeckte vor kurzem einen neuartigen intrinsischen Immunmechanismus gegen Herpesviren, der vermutlich darüber entscheidet, ob die Infektion einer Zelle lytisch oder latent verläuft. Darüber hinaus werden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. S. Ensminger, Herzchirurgische Klinik, anhand eines murinen Xenotransplantationsmodells Mechanismen der Cytomegalovirus-induzierten Transplantat-Arteriosklerose untersucht. Die dritte Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Proteinkinasen, die für die Replikation bzw. die Pathogenität von Herpesviren eine große regulatorische Bedeutung besitzen. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der interaktiven Wechselwirkung zwischen viralen und zellulären Proteinkinasen in zentral wichtigen Regulationsvorgängen von herpesviralen Replikationszyklen. Dahingehend soll auf der Basis von Proteinkinase-Inhibitoren eine neue Generation von antiviralen Medikamenten entwickelt werden. Die vierte Arbeitsgruppe entwickelt in einem translationalen Ansatz neue, funktionelle chimäre T-Zell-Rezeptoren für die antivirale adaptive Immuntherapie der CMV-Infektion.

DNA-Tumoviren

Projektleiter: PD Dr. F. Neipel, PD Dr. B. Biesinger, Prof. Dr. A. Ensser, Prof. Dr. W. Doerfler

Die Projektgruppen dieses Forschungsschwerpunktes untersuchen die Mechanismen der zellulären Wachstumstransformation durch DNA-Tumoviren. Das Kaposi-Sarkom-asso-

zierte humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) ist mit bestimmten B-Zell-Lymphomen und dem Kaposi-Sarkom assoziiert. Der Schwerpunkt der ersten Gruppe ist die Identifizierung von Genen, die an der Tumorentstehung beteiligt sind. So konnte die Arbeitsgruppe mit der Ephrin-Rezeptortyrosinkinase A2 (EphA2) einen neuen Rezeptor für HHV-8 identifizieren. EphA2 wird von den Glykoproteinen H und L (gH/gL) des HHV-8 gebunden. Die Bindung dieser viralen Glykoproteine vermittelt nicht nur die Aufnahme des Virus in die Zelle. Sie 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. Die zweite Arbeitsgruppe analysiert in T-Zellen Signalwege, die durch die viralen Onkoproteine StpC und Tip aus Herpesvirus saimiri C488 bzw. Tio aus Herpesvirus atelis reguliert werden. Die von Tip angeregten, zelldifferenzierenden und proliferativen Signalwege werden auch in der dritten Arbeitsgruppe im Rahmen des SFB 796 untersucht (siehe eigener Bericht). Weiterer Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe ist die Analyse der Replikation und Chromatinstruktur latenter Herpesvirusgenome in T- und B-Zellen. In Kooperation mit Prof. Dr. T. Stamminger wurden neuartige intrinsische Immunmechanismen gegen Gammaherpesviren gefunden. Als Visiting Professor im Labor von Prof. Dr. J.U. Jung, University of Southern California, Los Angeles, setzte Prof. Dr. A. Ensser 2012 die kollaborativen Forschungsprojekte zu Autophagie und intrinsischer Immunität mittels Mutagenese von KSHV Bacmiden fort. Über die Regulation der Genexpression beeinflussen DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen viele biomedizinische Mechanismen. Die vierte Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit verschiedenen Aspekten der DNA-Methylierung in HIV-1 proviralen Genomen, bei transgenen Zellen und im menschlichen Genom.

Lehre

Für Medizinstudierende bietet das Virologische Institut in Kooperation mit dem Mikrobiologischen Institut die curricularen Vorlesungen und Praktika zum Thema Infektiologie und Immunologie sowie ergänzende Wahlpflichtveranstaltungen an. Das allgemeine infektiologische Lehrangebot erstreckt sich außerdem auf die Studiengänge Zahnheilkunde, Medical Process Management und auch Pharmazie. Darüber hinaus engagiert sich die Virologie in den Studiengängen der Mo-

lekularen Medizin. Im Bachelorstudiengang vermittelt eine Vorlesung die Grundlagen der Virologie. Die Ausbildung wird ergänzt durch F1-Block-Praktika, die in Kleingruppen von zwei bis drei Studierenden mit einer begleitenden Methodenvorlesung oder individuell angeboten werden. Unter Anleitung der Arbeitsgruppenleiter werden die Studierenden dabei im Labor in die laufenden Forschungsprojekte eingebunden. Im Masterstudiengang führt das Hauptseminar die Studierenden der Molekularen Medizin an die Bewertung wissenschaftlicher Originalliteratur heran. Das dreiwöchige F2-Block-Praktikum vertieft die Methodenkenntnisse und vermittelt wissenschaftliche Projektkonzeption. Im sechswöchigen F3-Block-Praktikum bearbeitet jeder Studierende unter Anleitung ein eigenes Projekt im Themenkreis der jeweiligen Arbeitsgruppe. Für die Bachelor- und Masterstudiengänge Biologie, Integrated Life Sciences sowie Zell- und Molekularbiologie werden Bachelorfachmodule, Mastermodule und Vertiefungsmodul durchgeführt. Den Studierenden aller Studiengänge werden Spezialvorlesungen angeboten, welche Hintergrundwissen zu den Forschungsgebieten der Dozenten vermitteln. Darüber hinaus beteiligen sich die Beschäftigten des Institutes wesentlich an den Seminaren, Workshops und jährlichen Retreats des GK 1071 „Viruses of the Immune System“.

Ausgewählte Publikationen

- Hahn S, Setz C, Wild J, Schubert U (2011) The PTAP sequence within the p6 domain of human immunodeficiency virus type 1 Gag regulates its ubiquitination and MHC class I antigen presentation. *J Immunol*, 186: 5706-18
- Kress AK, Kalmer M, Rowan AG, Grassmann R, Fleckenstein B (2011) The tumor marker Fascin is strongly induced by the Tax oncoprotein of HTLV-1 through NF-κB signals. *Blood*, 117: 3609-12
- Tavalai N, Adler M, Scherer M, Riedl Y, Stamminger T (2011) Evidence for a dual antiviral role of the major nuclear domain 10 component Sp100 during the immediate-early and late phases of the human cytomegalovirus replication cycle. *J Virol*, 85: 9447-58
- Full F, Reuter N, Zielke K, Stamminger T, Ensser A (2012) Herpesvirus saimiri antagonizes nuclear domain 10-instituted intrinsic immunity via an ORF3-mediated selective degradation of cellular protein Sp100. *J Virol*, 86: 3541-53
- Hahn AS, Kaufmann JK, Wies E, Naschberger E, Panteleev-Ilev J, Schmidt K, Holzer A, Schmidt M, Chen J, König S, Ensser A, Myoung J, Brockmeyer NH, Stürzl M, Fleckenstein B, Neipel F (2012) The ephrin receptor tyrosine kinase A2 is a cellular receptor for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Med*, 18: 961-6
- Kropff B, Burkhardt C, Schott J, Nentwich J, Fisch T, Britt W, Mach M (2012) Glycoprotein N of human cytomegalovirus protects the virus from neutralizing antibodies. *PLoS Pathog*, 8: e1002999

Internationale Zusammenarbeit

- Prof. W. Rawlinson/ Dr. G. Scott, University of New South Wales, Sydney: Australia
- Dr. Y. Couté, Plateforme d'analyses protéomiques, INSERM U1038/UJF, CEA, Grenoble: France
- Prof. B. Ray, University of Burdwan, Bardhaman: India
- Dr. V. Cinimale, Department of Oncology and Surgical Sciences, University of Padova, Padova: Italy
- Prof. J.A. Levy, University of California, San Francisco: USA
- Prof. S. Chou, Oregon Health and Science University, Portland: USA
- Prof. J.U. Jung, Molecular Microbiology & Immunology, University of Southern California, Los Angeles: USA
- Prof. J. Chen, Vanderbilt University Medical Center, Nashville: USA
- Prof. W. Britt, Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham: USA

Kongresse und überregionale Fortbildungen

- 11.-17.05.2011: 13th International CMV/Beta-Herpesvirus Workshop, Nürnberg
- 27.03.2012: Cell-based Therapies (Kooperationsforum in Zusammenarbeit mit Bayern Innovativ), Erlangen
- 14.-16.06.2012: International Symposium Forty Years of Virology at the FAU, Erlangen

Forschungsrelevante Großgeräte

- ABI, Prism 3100 Genetic Analyzer und Datenbank
- BD Biosciences, Durchflusszytometer LSR II
- Leica, konfokales Mikroskop TCS SPS

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Experimentell-Therapeutische Abteilung

Adresse

Palmsanlage 5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523504
Fax: +49 9131 8523502
www.fpz.uni-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Stephan von Hörsten

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Anja Schulze-Krebs
Tel.: +49 9131 8523566
Fax: +49 9131 8523502
Anja.Schulze-Krebs@zuv.uni-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Phänotypisierung und Therapie in Tiermodellen für humane neurodegenerative Erkrankungen

Struktur der Einrichtung

Die Abteilung für Experimentelle Therapie ist im FPZ angesiedelt und trägt hier zu den zentralen Aufgaben des Zentrums bei. Das FPZ der FAU ist eine interfakultäre Einrichtung, die als gemeinsame Plattform der Erlanger Arbeitsgruppen zum Ziel hat, grundlagenorientierte und präklinische Forschung umzusetzen. Die Abteilung für Experimentelle Therapie bietet in diesem Rahmen insbesondere Methoden zur Charakterisierung und präklinischen-translationalen Nutzung von transgenen Tiermodellen neurodegenerativer und immunologischer Erkrankungen an.

Forschung

Phänotypisierung und Therapie in Tiermodellen für humane neurodegenerative Erkrankungen

Die Abteilung Experimentelle Therapie beschäftigt sich mit der Charakterisierung transgener Tiermodelle neurodegenerativer Erkrankungen. Schwerpunkte sind hierbei transgene Ratten- und Mausmodelle für Polyglutaminerkrankungen, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer. Diese Tiermodelle werden in speziellen Testverfahren im Hinblick auf ihren Phänotyp eingehend charakterisiert und anschließend translationalen Forschungsansätzen zugeleitet. Zusätzlich kommen biochemische, molekulärbiologische und immunhistochemische Methoden zum Einsatz, um die Pathophysiologie der Erkrankungen zu charakterisieren und geeignete kausale Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Lehre

Seminar Versuchstierkunde und Reproduktionobiologie „Systeminteraktionen Neuro-Endokrino-Immunologie: Von der Anatomie zur Pathobiologie“ 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 FAU 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 Studierende des Masterstudiengangs „Molekulare Medizin“ im Studium angeboten.

Seminar und Praktikum „Pathophysiologische Versuchstiermodelle: Pathophysiologische und Genetische Studien“ und „Praktikum Versuchstierkunde“ im Studiengang „Molekulare Medizin“: Das Seminar vermittelt 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 Fragestellungen der Kollegiaten angepasst.

Ausgewählte Publikationen

- Cong WN, Cai H, Wang R, Daimon CM, Maudsley S, Raber K, Canneva F, von Hörsten S, Martin B (2012) Altered hypothalamic protein expression in a rat model of Huntington's disease. *PLoS ONE*, 7: e47240
- Fink KD, Rossignol J, Crane AT, Davis KK, Bavar AM, Dekorver NW, Lowrance SA, Reilly MP, Sandstrom MI, von Hörsten S, Lescaudron L, Dunbar GL (2012) Early cognitive dysfunction in the HD 51 CAG transgenic rat model of Huntington's disease. *Behav Neurosci*, 126: 479-87
- Lescaudron L, Boyer C, Bonnemain V, Fink KD, Lévéque X, Rossignol J, Nerrière-Daguin V, Malouet AC, Lelan F, Dey ND, Michel-Monigadon D, Lu M, Neveu I, von Hörsten S, Naveilhan P, Dunbar GL (2012) Assessing the potential clinical utility of transplantations of neural and mesenchymal stem cells for treating neurodegenerative diseases. *Methods Mol Biol*, 879: 147-64
- Vlamings R, Benazzou A, Chetrit J, Janssen ML, Koza R, Visser-Vandewalle V, Steinbusch HW, von Hörsten S, Temel Y (2012) Metabolic and electrophysiological changes in the basal ganglia of transgenic Huntington's disease rats. *Neurobiol Dis*, 48: 488-94
- Zeef DH, van Goethem NP, Vlamings R, Schaper F, Jahan-shahi A, Hescham S, von Hörsten S, Prickaerts J, Temel Y (2012) Memory deficits in the transgenic rat model of Huntington's disease. *Behav Brain Res*, 227: 194-8
- Antonsen BT, Jiang Y, Veraart J, Qu H, Nguyen HP, Sijbers J, von Hörsten S, Johnson GA, Leergaard TB (2013) Altered diffusion tensor imaging measurements in aged transgenic Huntington disease rats. *Brain Struct Funct*, 218: 767-78

Internationale Zusammenarbeit

Prof. A. Petersen, Translational Neuroendocrine Research Unit, University of Lund, Lund: Sweden

Prof. H.-P. Lipp, Institute of Anatomy, ETH Zurich, Zurich: Switzerland

A.P. Osmand, PhD, Research Center - Graduate School of Medicine, University of Tennessee, Knoxville: USA

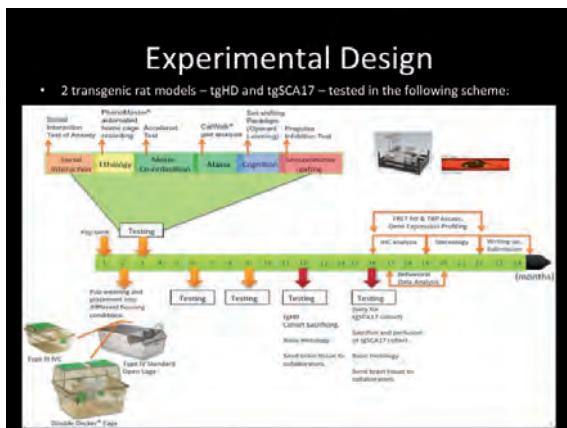
Forschungsrelevante Großgeräte

TSE Systems GmbH, PhenoMaster

New Behavior AG, IntelliCage

Siemens, Advia 120 Hämatolytisches Analysegerät

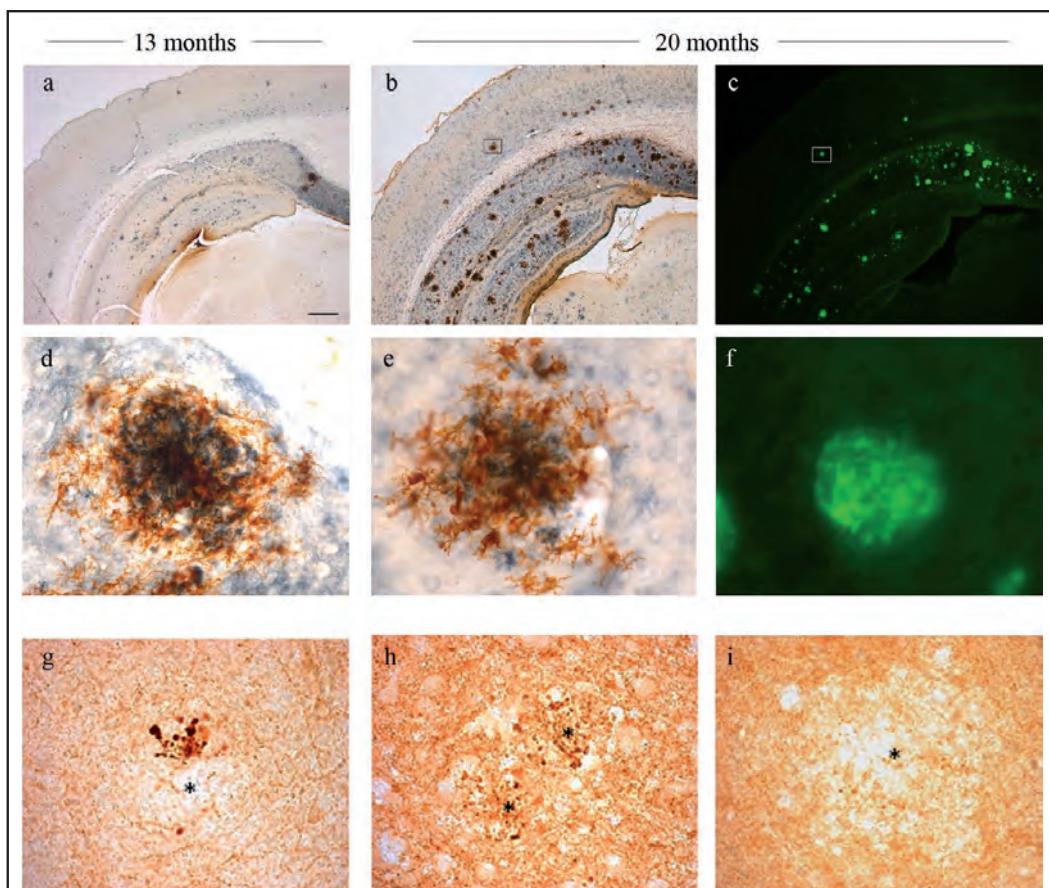
BD, FACS Canto II



Beispielhaftes experimentelles Design/Setup zur Phänotypisierung transgener Rattenmodelle neurodegenerativer Erkrankungen. Dargestellt ist das experimentelle Setup zur Evaluation unterschiedlicher Haltungsformen in Bezug auf das Verhalten und auf die kognitiven Fähigkeiten transgener Ratten.



Kognitive Fähigkeiten von Versuchstieren können mit Hilfe der operanten Konditionierung überprüft werden, in der bestimmte Verhaltensweisen durch Belohnung gefördert werden. Sie ermöglichen die automatisierte Durchführung verschiedener operanter Lern-Paradigmen, die mit Hilfe einer entsprechenden Software vorprogrammiert wurden.



Amyloide Plaque Ablagerungen und Anzeichen von Neuroinflammation in McGill-R-Thy1-APP Ratten. Gewebschnitte von 13 (a und d) und 20 (b und e) Monate alten Ratten wurden mit Antikörpern gegen A β (blau) und MHCII (braun) angefärbt. Die fibriläre und dichte Struktur der amyloiden Plaques konnte durch eine Thioflavin S Anfärbung (c und f) bestätigt werden. g bis i: Neurodegenerative Prozesse im Umfeld der Plaques (*) konnten ebenfalls durch die Anfärbung (vergleiche 20 Monate altes Tier) dystropher cholinriger (VACHT-IR) und glutamaterger (VGluT-IR) Neuriten (h), aber nicht durch GABA-ergic (GAD65-IR) (i) positiver Neuriten gezeigt werden. Dies bestätigt die unterschiedliche Anfälligkeit verschiedener Neurotransmittersysteme auf die Ablagerung amyloider Plaques. Der Maßstabsbalken entspricht 500 μ m in den Teilstücken a - c und 20 μ m in den Teilstücken d - i.

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

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

Adresse

Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533632
Fax: +49 9131 8533603
www.zahnerhaltung.uk-erlangen.de

Direktor

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

- Strategien zur Vermeidung von Chipping-Frakturen auf Vollkeramikgerüsten aus Zirkonoxid
- Studie zum direkten Höckerersatz aus plastischen Kompositmaterialien im kaubelasteten Seitenzahnbereich
- Einfluss verschiedener Alterungsmethoden auf den Haftverbund selbstkonditionierender Adhäsive
- HAپ Nanopartikel als verstärkende Füllstoffe für Dentaladhäsive
- Abrasionsuntersuchungen von Prophylaxematerialien auf Zahn- und Füllungsmaterialien
- Der Einsatz von nanoskaligen Füllstoffen in Self-Etch-Adhäsiven
- Prospektive klinische Studie zu Glasionomerzementen in A.R.T.-Technik
- Antimikrobielle Dentalkomposite mit Silbertechnologie

Struktur der Einrichtung

An der Zahnklinik 1 - Zahnerhaltung und Parodontologie arbeiten insgesamt 56 Beschäftigte, davon sechs Hochschullehrer und Oberärzte, 14 Assistenzzahnärzte, 21 zahnmedizinische Fachangestellte und vier Zahntechniker. Darüber hinaus wird von der Zahnklinik 1 ein Forschungslabor mit elf Beschäftigten (davon vier über Drittmittel finanziert) unterhalten.

Die Forschungen werden durch drei klinisch orientierte Arbeitsgruppen wie auch durch eine werkstoffkundlich, präklinisch orientierte Arbeitsgruppe geleitet. Acht promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, ca. 55 zahnmedizinische Promovierende und fünf technische Assistentinnen und Assistenten 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.

zahnbereich zulassen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen in die Lehre und praktische Ausbildung an der Zahnklinik 1 einfließen (gefördert vom ELAN-Programm der Medizinischen Fakultät).

Forschung

Strategien zur Vermeidung von Chipping-Frakturen auf Vollkeramikgerüsten aus Zirkonoxid

Projektleiter: PD Dr. U. Lohbauer
Unterschiedlich angepasste, thermische Ausdehnungskoeffizienten zwischen silikatischer Verblendkeramik und dem Zirkonoxidgerüst, tribologische Konditionierung der Gerüstoberflächen sowie unterschiedliche Abkühlgeschwindigkeiten beim Aufbrennen von Verblendkeramiken bestimmen die resultierenden Bruchlasten, den zugehörigen Frakturmodus und damit die Zuverlässigkeit zirkonoxidbasierter Vollkeramikrestaurationen.

Das Ziel dieser Studie war es, die Ursachen, die zum Versagen von Verblendkeramiken auf Zirkonoxidgerüsten führen, aufzuklären. Es wurde deshalb eine fundierte Fraktur- und Ermüdungsstudie im Kausimulator an unterschiedlich verarbeiteten Vollkeramikkronen durchgeführt. Dabei konnten verschiedene Faktoren in der Herstellung der Kronen variiert und deren Einfluss auf die Entstehung von Chipping-Frakturen untersucht werden. Die fraktografische Analyse der Bruchvorgänge sollte die experimentellen Beobachtungen untermauern (gefördert von der Forschungsge meinschaft Dental, FG Dental).

Studie zum direkten Höckerersatz aus plastischen Kompositmaterialien im kaubelasteten Seitenzahnbereich

Projektleiter: PD Dr. U. Lohbauer
Die Langlebigkeit von zahnmedizinischen Kunststofffüllungen konnte im Lauf der letzten Jahre signifikant verbessert werden, so dass über eine Indikationserweiterung auf Höckerrestaurationen im kaulasttragenden Seitenzahnbereich nachgedacht werden kann. Die Vorteile gegenüber Metall- oder Keramikrestaurationen liegen in der substanzschonenden, minimalinvasiven Anwendung von Kompositen, in der Einfachheit der Verarbeitung und in den reduzierten Kosten für eine Versorgung.

Ziel der Studie soll es sein, die Eignung von plastischen Kompositen für den kaulasttragenden Seitenzahnbereich zu untersuchen.

Die zu erwartenden Ergebnisse sollen Aufschluss geben über Mindestanforderungen für plastische Komposite, geeignete Präparationsrichtlinien und einen Ausblick auf die klinische Dauerhaftigkeit restaurierter Höcker im Seiten-

Einfluss verschiedener Alterungsmethoden auf den Haftverbund selbstkonditionierender Adhäsive

Projektleiter: Dr. M. Taschner
Bei der Entwicklung und Anwendung von adhäsiven Füllungsmaterialien spielt die Vereinfachung heutzutage eine immer größere Rolle. Sowohl Zeitersparnis als auch die Reduzierung der Techniksensitivität stehen in der Adhäsivtechnik immer mehr im Vordergrund. Im Rahmen eines Stipendiums wurde in Zusammenarbeit mit den Universitäten Bologna und Triest sowohl der Einfluss verschiedener Dentinvorbehandlungen als auch unterschiedlicher Alterungsmethoden auf den Haftverbund zwischen Zahnsubstanz und selbstätzenden Adhäsivsystemen mittels mechanischer (Haftung) und optischer (Nanoleakage) Methoden untersucht.

HAپ Nanopartikel als verstärkende Füllstoffe für Dentaladhäsive

Projektleiterin: Dr. A. Wagner
In Zusammenarbeit mit der Universität Jena wurde der Einfluss der Inkorporation von HAپ Nanofüllstoffen ohne oder mit Oberflächenmodifizierung durch Silanisierung zu der Adhäsivlösung eines Dentaladhäsivs (Adper Scotchbond Multipurpose (SBMP), 3M ESPE) auf die Dentinhaftung bestimmt.

HAپ Nanopartikel wurden durch biomimetisches Wachstum oder durch hydrothermale Verfahren hergestellt und in eine Adhäsivlösung gemischt. Dentale Komposite wurden mit den gefüllten Adhäsiven am Dentin extrahierter, menschlicher Zähne verklebt, und es wurde die Haftung in einem Mik zugversuch bestimmt. Eine signifikante Erhöhung der mechanischen Festigkeit wurde für 1% (wt/vol) biomimetische und 5% hydrothermale, silanierte HAپ Teilchen erhalten. Bei hohen Konzentrationen (10%) hatte die Inkorporation der Nanofüllstoffe einen negativen Effekt auf die Zugfestigkeit, unabhängig von der verwendeten Partikelfraktion.

Die Analyse der Partikelverteilung durch Transmissionselektronenmikroskopie offenbarte eine Dispersion der Nanopartikel innerhalb der Adhäsivschicht, dagegen keine Ablagerung auf oder Eindringen in die Hybridschicht.

Abrasionsuntersuchungen von Prophylaxematerialien auf Zahn- und Füllungsmaterialien

Projektleiter: Prof. Dr. M. Pelka
Die Entfernung von supra- und subgingivaler Plaque ist ein entscheidender Faktor für den Er-

halt der gingivalen und parodontalen Gesundheit. Zahnärzte und Prophylaxepersonal entfernen supragingivale Verfärbungen und Plaque in der Regel mit verschiedenen Methoden, wie Handscaling und Politur, mit Poliernäpfen und Polierpaste. Luft-Wasser-Strahlpolitur (LWS) wird immer häufiger angewandt für eine einfache, schnelle und vollständige Entfernung supragingivaler Verfärbungen und Plaque. LWS entfernt die Plaque sehr schnell, hinterlässt aber die bearbeitete Oberfläche rauer als vor der Behandlung. In vitro Testmethoden wurden für diese Fragestellung angepasst, um das abrasive Potenzial von LWS-Geräten, Prophylaxe-Polierpasten und zahnärztlichen Instrumenten zu überprüfen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass die Härte als auch die Korngröße des verwendeten Strahlpulvers einen wesentlichen Einfluss auf den Betrag der Abrasion an Zahn und Füllungsmaterial hatten. Es konnte gezeigt werden, dass auch wenig abrasive Strahlpulver die Oberflächenrauigkeit und damit die spätere Plaquebesiedelung beeinflussen.

Der Einsatz von nanoskaligen Füllstoffen in Self-Etch-Adhäsenen

Projektleiter: PD Dr. U. Lohbauer

Ziel dieses Projektes war es, kommerziell erhältliche, nanoskalige Siliziumdioxid-Partikel als Füllstoffe in Self-Etch-Adhäsenen einzusetzen und die Auswirkungen auf die mechanischen Eigenschaften zu untersuchen.

Experimentelle Self-Etch-Adhäse wurde hergestellt, mit Nanopartikeln in der Konzentration von 5, 10, 15 und 20 Gewichtsprozent gefüllt und anschließend getestet. Ein Mikrozugversuch auf Rinderzahnschmelz zeigte den zähigkeitssteigernden Effekt der Partikel: Die Haftfestigkeit verdoppelte bis zu zehn Gewichtsprozent im Vergleich zum ungefüllten Adhäsiiv und blieb auf gleichem Niveau, auch wenn die Füllstoffkonzentration weiter erhöht wurde. Fraktografische REM-Aufnahmen zeigten, dass die Adhäsischicht außerhalb der Dentintubuli brach. Die Viskosität der Klebstoffe erhöhte sich mit zunehmender Füllstoffkonzentration. Für mehr als 10 Gewichtsprozent Füllstoff können die Adhäse für den klinischen Einsatz als zu viskos angesehen werden.

Mittels konfokaler Laser Scanning Mikroskopie wurde bestätigt, dass trotz der erhöhten Viskosität das Penetrationsverhalten ins Dentin für alle Gruppen vergleichbar war. Darüber hinaus konnte der Quelleffekt durch Wasseraufnahme mit den Füllstoffen unterdrückt werden.

Daraus kann geschlossen werden, dass nanoskalige Siliziumdioxid Partikel als Verstärkung für Self-Etch-Adhäse bis zu einer bestimmten

Grenzkonzentration (hier: zehn Gewichtsprozent) eingesetzt werden können.

Prospektive klinische Studie zu Glasionomerzementen in A.R.T.-Technik

Projektleiter: Dr. 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 Glasionomerzement im Vergleich zum „Goldstandard“ Fuji IX in mehrflächigen Milchzahndefekten eingesetzt. Im Frühjahr 2009 fand die Behandlungsphase der Studie statt, Nachuntersuchungen nach sechs Monaten sowie ein, zwei und drei Jahren. Zur Zeit läuft die Auswertung der gewonnenen Daten sowie eine ex vivo Modellanalyse.

Antimikrobielle Dentalkomposite mit Silbertechnologie

Projektleiter: Prof. Dr. A. Petschelt, Dr. J. Zorzin
An Restaurationsmaterialien haftende bakterielle Biofilme können Sekundärkaries verursachen. Ziel dieses Verbundprojektes der Zahnklinik 1 mit der Poliklinik für zahnärztliche Prothetik des Universitätsklinikum Regensburg und der Firma Biogate AG ist die Entwicklung dentaler Werkstoffe mit auf Silbertechnologie basierenden antimikrobiellen Eigenschaften. Im Rahmen des Teilprojektes an der Zahnklinik 1 liegt der Schwerpunkt in der Herstellung sowie in der Erforschung der Wirkungsweise und Effektivität antimikrobieller dentaler Adhäse und Füllungsmaterialien (gefördert vom Bayerischen Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie, Förderprogramm „Leitprojekte Medizintechnik“).

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 (siebtes Semester) und zur Inlayfertigung (zehntes Semester) angeboten. Studierende wie auch Promovierende arbeiten in speziellen Seminaren aktuelle Fragestellungen der restaurativen Zahnheilkunde auf.

Ausgewählte Publikationen

Belli R, Rahiotis C, Schubert EW, Baratieri LN, Petschelt A, Lohbauer U (2011) Wear and morphology of infiltrated white spot lesions. *J Dent*, 39: 376-85

Lohbauer U, Krämer N, Siedschlag G, Schubert EW, Launer B, Müller FA, Petschelt A, Ebert J (2011) Strength and wear resistance of a dental glass-ionomer cement with a novel nanofilled resin coating. *Am J Dent*, 24: 124-8

Belli R, Monteiro S, Baratieri LN, Katte H, Petschelt A, Lohbauer U (2012) A photoelastic assessment of residual stresses in zirconia-veneer crowns. *J Dent Res*, 91: 316-20

Schwarz S, Lohbauer U, Petschelt A, Pelka M (2012) Vertical root fractures in crowned teeth: A report of 32 cases. *Quintessence Int*, 43: 37-43

Taschner M, Krämer N, Lohbauer U, Pelka M, Breschi L, Petschelt A, Frankenberger R (2012) Leucite-reinforced glass ceramic inlays luted with self-adhesive resin cement: A 2-year *in vivo* study. *Dent Mater*, 28: 535-40

Zorzin J, Petschelt A, Ebert J, Lohbauer U (2012) pH neutralization and influence on mechanical strength in self-adhesive resin luting agents. *Dent Mater*, 28: 672-9

Internationale Zusammenarbeit

Prof. G. Eliades, University of Athens (UOA), Athen: Greece

Dr. S. Scherrer, University of Geneva, Geneva: Switzerland

Prof. P.F. Cesar, University of São Paulo (USP), São Paulo: Brazil

Prof. R. Braga, University of São Paulo (USP), São Paulo: Brazil

Prof. L.N. Baratieri, University of Santa Catarina, Florianópolis: Brazil

Prof. E.W. Schubert, University of Joinville (Univille), Joinville: Brazil

Prof. J. Powers, University of Texas, Houston: USA

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

Direktor

Prof. Dr. med. dent. Manfred Wichmann

Ansprechpartner

Claudia Ehrhardt
Tel.: +49 9131 8533604
Fax: +49 9131 8536781
claudia.ehrhardt@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Dentale Biomechanik
- Psychogene Einflüsse/Lebensqualität und komplementäre medizinische Verfahren bei zahnmedizinischen Fragestellungen
- Optische 3D-Messtechniken in der Zahnmedizin
- Wissenschaftliches CAD/CAM Labor

Struktur der Einrichtung

Die Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik ist eine von vier Kliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten am UK Erlangen mit insgesamt 50 Beschäftigten. Lehre und Forschung sind die zentralen Arbeitsbereiche der Abteilung und werden von 13 promovierten und sieben habilitierten Wissenschaftlerinnen und 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 labortechnischen, 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 Organisation des prosthetischen 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

Dentale Biomechanik

Projektleiter: PD Dr. M. Karl

Zahnärztliche Implantate sind wesentlicher Bestandteil aktueller prosthetischer Versorgungskonzepte. Entscheidend für den Behandlungserfolg scheint die Knochenqualität des Patienten zu sein. Diese kann bislang nur grob, z. B. mit Hilfe von Röntgenbildern oder über den gefühlten Bohrwiderstand beim Anlegen einer Implantatbohrung, abgeschätzt werden. Um diese Lücke zu schließen, wurde ein in der Werkstoffprüfung eingesetztes Verfahren zur Härteprüfung zahnärztlicher Materialien auf die Situation bei der Implantatinsertion angepasst. Das resultierende Diagnostikum „Knochensonde“ soll es Operateuren künftig ermöglichen, intraoperativ die Knochenqualität mittels eines Druckversuches zu objektivieren und nachfolgend das chirurgische Prozedere, die Wahl der Implantatgeometrie als auch das Belastungsprotokoll zu optimieren.

Nach eingehenden Computersimulationen wurden erste Prototypen der Knochensonde erstellt und an Knochenersatzmaterialien sowie an Knochen getestet. Die gewonnenen Ergebnisse lassen einen Einsatz am Patienten realistisch erscheinen; erste Versuche am Tiermodell zur biologischen Unbedenklichkeit wurden erfolgreich durchgeführt.

Nachdem in den Fachgebieten der Orthopädie und Unfallchirurgie analoge Fragestellungen zur Knochenqualität existieren, wird derzeit die Anwendung des Knochensonde-Verfahrens in diesen Bereichen geprüft.

Psychogene Einflüsse/Lebensqualität und komplementäre medizinische Verfahren bei zahnmedizinischen Fragestellungen

Projektleiter: Prof. Dr. S. Eitner

Der Forschungsbereich unterteilt sich in zwei Projektschwerpunkte. Ein Schwerpunkt stellt die Evaluation psychogener Faktoren in der Befundung und Diagnose von zahnmedizinischen

Krankheitsbildern mit einem psychogenen Hintergrund dar. Dazu zählen Untersuchungen zum Einfluss der eigenen Körperbewertung auf zahnmedizinische Fragestellungen, z. B. bei der Farbbestimmung von Zahnersatz, die Evaluation ursächlicher Zusammenhänge des auftretenden Würgereizes bei zahnmedizinischen Behandlungen, der Einfluss von externen Stressoren sowie von Krankheitsbildern auf das Angstverhalten, depressive Verhalten, das eigene Körperbild und soziologische Faktoren.

Der zweite Projektschwerpunkt evaluiert den Einfluss der therapeutischen Interventionsoptionen, wie der medizinischen Hypnose und der Akupunktur, auf die psychosozialen Faktoren und Schmerzmanifestationen der oben genannten zahnmedizinischen Fragestellungen.

Optische 3D-Messtechniken in der Zahnmedizin

Projektleiter: Prof. Dr. S. Holst, PD Dr. 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 konnte bislang wissenschaftlich weder eindeutig bestätigt noch widerlegt werden.

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 kraftkorrierten Zahnbewegungen eine entsprechende klinische Anwendungsmöglichkeit.

Wissenschaftliches CAD/CAM Labor

Projektleiter: Prof. Dr. S. Holst, PD Dr. M. Karl, PD Dr. J. Schmitt

Industrielle Herstellungsprozesse und Technologien (CAD/CAM - Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing) für dentalen Zahnersatz haben in den vergangenen Jahren aufgrund vorteilhafter klinischer Eigenschaften, wie standardisierter Materialqualität und

Präzision, signifikant an Bedeutung gewonnen. Die klinischen Vorteile erfordern jedoch aufeinander abgestimmte Prozessabläufe von der Digitalisierung (intra-/extraoral) über die Generierung von Oberflächendatensätzen (CAD) bis zur eigentlichen Produktion (CAM). Im Rahmen des Forschungsbereiches werden Prozessabläufe segmentiert, und ihr Einfluss auf das Gesamtergebnis wird beurteilt. Neben der Etablierung neuer Auswerteprotokolle zur dreidimensionalen Darstellung und Auswertung von Mikrospalträumen konventioneller dentaler Restaurationen werden mit Hilfe modernster industrieller optischer Messsysteme neue Methoden zur klinischen Verifikation der Passgenauigkeit implantatgetragener Suprakonstruktionen entwickelt.

Aufgrund des zunehmenden klinischen Einsatzes vollkeramischer Werkstoffe in der Zahnmedizin werden neben Passgenauigkeitsuntersuchungen Alterungsprozesse dentaler Hochleistungskeramiken im klinischen Einsatz untersucht.

Lehre

Der Schwerpunkt der Lehre im Fach Zahnärztliche Prothetik hat sich von der traditionell technisch orientierten Ausbildung hin zu interdisziplinären Gesamtbehandlungskonzepten entwickelt. Dabei rücken vor allem die Prophylaxe sowie biologische und minimal-invasive Behandlungskonzepte in den Vordergrund. Die technisch geprägte Ausrichtung der Lehre, wie sie in der Vergangenheit vor allem in den vorklinischen Kursen durchgeführt wurde, wird durch klinisch relevante Ausbildungsinhalte, welche Materialcharakteristika und biologische Interaktionen in den Vordergrund stellen, laufend 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.

Zusätzlich wird für die Studierenden ab dem vierten vorklinischen bis zum Abschluss des fünften klinischen Semesters ein drittmittelgefördertes, strukturiertes Elektivum Implantologie angeboten. Das „iLect“ Programm wird in Kooperation mit der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des UK Erlangen durchgeführt. Das iLect-Programm hat sich als fester Bestandteil in der freiwilligen, interdisziplinären

Studierendenausbildung etabliert. Die ersten Studierenden haben 2012 das Programm erfolgreich abgeschlossen.

Ausgewählte Publikationen

Winter W, Krafft T, Steinmann P, Karl M (2011) Quality of alveolar bone—Structure-dependent material properties and design of a novel measurement technique. *J Mech Behav Biomed Mater*, 4: 541-8

Eitner S, Beck N, Kiefer J, Stockmann P, Wichmann M, Eitner S (2012) Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg*, 40: 277-82

Eitner S, Wichmann M, Schlegel KA, Kollmannsberger JE, Nickenig HJ (2012) Oral health-related quality of life and implant therapy: an evaluation of preoperative, intermediate, and post-treatment assessments of patients and physicians. *J Craniomaxillofac Surg*, 40: 20-3

Krafft T, Winter W, Wichmann M, Karl M (2012) In vitro validation of a novel diagnostic device for intraoperative determination of alveolar bone quality. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 27: 318-28

Matta RE, Schmitt J, Wichmann M, Holst S (2012) Circumferential fit assessment of CAD/CAM single crowns—a pilot investigation on a new virtual analytical protocol. *Quintessence Int*, 43: 801-9

Schmitt J, Goellner M, Lohbauer U, Wichmann M, Reich S (2012) Zirconia posterior fixed partial dentures: 5-year clinical results of a prospective clinical trial. *Int J Prosthodont*, 25: 585-9



Klinische Situation nach Anlegen eines Bohrstollens zur Insertion eines zahnärztlichen Implantates.



Sensorkopf der Knochensonde, der in den Bohrstollen eingeführt wird und einen Druckversuch am Alveolaknochen durchführt.



Gesamtansicht der Knochensonde im Prototypen-Stadium.



Histologischer Schnitt durch ein im Rahmen des Tierversuches inseriertes Implantat nach Anwendung der Knochensonde.

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

Direktorin

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

- 3D-CT Evaluation des Asymmetrieindex nach Katsumata/Maeda
- Die Eignung der Frankfurter Horizontalen als Referenzebene im Volumendatensatz des CT
- Dreidimensionale Überprüfung der Effizienz der Alignertherapie
- Erlanger 3D-Modellanalyse für LKG-Säuglingsmodelle-Langzeitdokumentation
- Face Scan - Stereofotogrammetrie
- Materialwissenschaftliche Untersuchungen
- Untersuchung zur Reproduzierbarkeit skeletaler Referenzpunkte zur Vermessung des Oberkiefers am CT
- Vergleich CT und DVT - eine in vitro Studie

Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Kieferorthopädie ist in das Department Zahnmedizin mit regelmäßig, d. h. im zweijährigen Turnus, wechselnden Departmentsprechern eingebunden.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 23 Beschäftigte. Die Forschungen werden durch insgesamt zehn wissenschaftliche Beschäftigte und 18 Promovierende 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 Themen 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 Erwachsene mit Zahnstellungsanomalien und sämtlichen interdisziplinären Fragestellungen. Dabei wird für die jeweiligen Altersgruppen ein umfassendes Spektrum international anerkannter Therapie- und Apparatussysteme angeboten.

Die Zahnklinik 3 - Kieferorthopädie ist maßgeblich integriert in das interdisziplinäre Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten der FAU, in dem wichtige Weichen für interdisziplinäre Therapiekonzepte gestellt werden.

Forschung

3D-CT Evaluation des Asymmetrieindex nach Katsumata/Maeda

Kiefer- und Gesichtssymmetrien sind in der bisherigen kieferorthopädischen Diagnostik durch FRS- und FRF-Röntgenaufnahmen (seitlich und frontal) wegen der zahlreichen Strukturüberlagerungen schwer zu lokalisieren. Mittels CT-Aufnahmen unter Verwendung der CT-Auswertungssoftware Voxim® bei Patienten mit skelettalen Asymmetrien wurde die Aussagekraft des Asymmetrieindex nach Katsumata/Maeda überprüft.

Die Eignung der Frankfurter Horizontalen als Referenzebene im Volumendatensatz des CT

Die Frankfurter Horizontale (FH) wurde bereits im 19. Jh von Anthropologen bevorzugt gewählt, um anthropologisch-anatomische Vermessungen des Schädels standardisiert vorzunehmen. Die Fernröntgenseitenbild-Analysen basieren aufgrund der Ausrichtung des Kopfes während der Aufnahme ebenfalls auf der FH. Es soll überprüft werden, ob sich mit einem über die FH konstruierten Koordinaten-Referenzsystem die Bewertung von Asymmetrien mittels der Untersuchung von CT-Aufnahmen durchführen lässt.

Dreidimensionale Überprüfung der Effizienz der Alignertherapie

Ziel der Studie ist die Darstellung der Wirksamkeit von Duranschienen des Clear Aligner Systems bei kieferorthopädischer Behandlung. Überprüft wurde die Auflösung frontaler Drehstände der Oberkieferzähne einer erwachsenen Patientin mit Hilfe einer dreidimensionalen Überlagerung des Anfangsmodells, der Zwischendiagnosen, der Setups und des Abschlussmodells mit der Software Onyx Ceph™ nach erfolgtem Einscannen der Modelle mittels des smart optics 3D-Scanner und der Software activity 102 (Firma 3D-Shape, GmbH).

Erlanger 3D-Modellanalyse für LKG-Säuglingsmodelle-Langzeit-dokumentation

Bei der Therapie von LKG-Patienten ist aufgrund des langen Behandlungszeitraumes und des interdisziplinären Charakters seitens aller beteiligter Fachgebiete eine einheitliche und übersichtliche Dokumentation anzustreben. Voraussetzung ist eine klinisch einfache, praktikable Handhabung. Die kieferorthopädische Plattenbehandlung findet in Erlangen in vierwöchigen Abständen bis zum operativen Gaumenverschluss statt. Während dieser Zeit werden Gipsmodelle, die zu je vier festgelegten Zeitpunkten innerhalb des ersten Lebensjahres und dann jährlich vermessen werden, angefertigt.

Auf der Basis unseres zweidimensionalen Auswertungsverfahrens von Oberkiefermodellen wurde eine einfache, klinisch gut einsetzbare Minimaldokumentationsanalyse für lineare und anguläre räumliche Messungen an digitalisierten Modellen entwickelt (Firma 3D-Shape, GmbH).

Die Erlanger 3D-Modellanalyse hat sich für den routinemäßigen Einsatz als präzises und klinisch praktikables Instrument zur räumlichen Vermessung von wachstums- und therapiebedingten Veränderungen erwiesen. Sie bietet die Voraussetzung für eine standardisierte Dokumentation sowie für ein Datenbankmanagement.

Face Scan – Stereofotogrammetrie

Im Bereich der Gesichtsweichteildiagnostik konzentrieren wir uns zurzeit auf die indirekte digitale Vermessung dieser Strukturen mittels dreidimensionaler Aufnahmen („3D-Stereophotogrammetrie“, Face Scan 3D, Firma 3D-Shape GmbH) und dem Vergleich dieser neuartigen Diagnoseverfahren mit konventioneller zweidimensionaler Photographie. Klinische Relevanz besteht hier vor allem bei der Therapieplanung von Dysgnathien bzw. kraniofazialen Anomalien.

Materialwissenschaftliche Untersuchungen

Um Bracketverlustraten während kieferorthopädischer Behandlung zu minimieren, wurde in dieser Studie die Haftfestigkeit kieferorthopädischer Brackets am Zahnschmelz ($n = 500$ extrahierte Zähne) unter Verwendung verschiedener Bondingmaterialien ermittelt. Dabei wurde auch der Einfluss von unterschiedlichen Polymerisationslampen (LED Light-Emitting Diode, QTH Quartz-Tungsten-Halogen) und Polymerisationszeiten geprüft.

Untersuchung zur Reproduzierbarkeit skelettaler Referenzpunkte zur Vermessung des Oberkiefers am CT

Die skelettalen Punkte spina nasalis anterior und spina nasalis posterior weisen eine hohe morphologische Variabilität auf.

Ziel der Studie war es, die Reproduzierbarkeit dieser und weiterer kphalometrischer Referenzpunkte des Oberkiefers an CT-Aufnahmen in der x-y-z-Achse (transversal, sagittal und vertikal) zu überprüfen. Für die Studie wurde die CT-Auswertungssoftware Voxim® verwendet.

Vergleich CT und DVT - eine in vitro Studie

Ziel der vorliegenden experimentellen Studie ist es, die Abbildungsgenauigkeit von DVT-Datensätzen zur Ermittlung der exakten mesio-distalen Breite nicht eruptierter, porciner Zahnkeime im Vergleich zu Spiral-CT-Datensätzen zu untersuchen und die radiologisch erzielten Ergebnisse der Breitenabmessungen mit der tatsächlichen mesiodistalen Dimension der präparierten porcinen Zahnkeime zu bewerten. In CT- und DVT-Datensätzen wurde anhand der mesialen und distalen Referenzpunkte der größte Durchmesser von vollständig im Knochen impaktierten Zahnkeimen ermittelt. Zusätzlich folgte die mesio-distale Breitenbestimmung mittels Schlieblehre nach deren Osteotomie.

Lehre

E-learning Plattform: Seminar der kieferorthopädischen Technik

Die e-learning Plattform dient der ergänzenden Unterstützung für Studierende der Zahnmedizin, um den zahntechnischen Herstellungsprozess kieferorthopädischer Apparaturen zu begleiten. Videoaufnahmen ermöglichen eine individuelle Wiederholung des zahntechnischen Ablaufes. Die Fortführung der Programmentwicklung und -integration soll die propädeutischen Seminare in den Bereichen der grundlegenden Theorie und Praxis unterstützen.

E-learning Plattform: Interaktive virtuelle Fallstudien

Die weitere Entwicklung der Plattform wird durch online-Prüfungen Selbstkontrollmöglichkeiten bei der intensiven Examensvorbereitung sowie bei der Wissensverbesserung kieferorthopädischer Behandlungspläne zur Verfügung stellen. Die interaktiven virtuellen kieferorthopädischen Fälle sind Beispiele zur kieferorthopädischen Analyse, Diagnose und Behandlungsplanung. Das System eröffnet den Supervisoren die Möglichkeit, weitere Fälle hinzuzufügen. Die Mitnutzung der Fälle durch

andere universitäre Einrichtungen, unterstützt durch die Virtuelle Hochschule Bayern (vhb), stellt einen zusätzlichen Nutzen dar.

Ausgewählte Publikationen

Medelnik J, Hertrich K, Steinhäuser-Andresen S, Hirschfelder U, Hofmann E (2011) Accuracy of anatomical landmark identification using different CBCT- and MSCT-based 3D images: an in vitro study. *J Orofac Orthop*, 72: 261-78

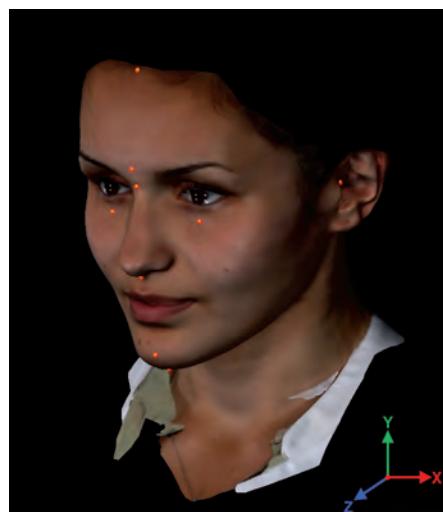
Steinhäuser-Andresen S, Detterbeck A, Funk C, Krumm M, Kasperl S, Holst A, Hirschfelder U (2011) Pilot study on accuracy and dimensional stability of impression materials using industrial CT technology. *J Orofac Orthop*, 72: 111-24

Hanke S, Hirschfelder U, Keller T, Hofmann E (2012) 3D CT based rating of unilateral impacted canines. *J Craniomaxillofac Surg*, 40: e268-76

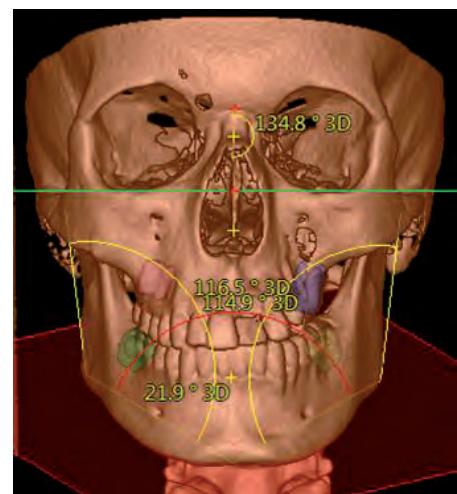
Holst AI, Holst S, Hirschfelder U, Seckendorff VV (2012) Retrieval analysis of different orthodontic brackets: the applicability of electron microprobe techniques for determining material heterogeneities and corrosive potential. *J Appl Oral Sci*, 20: 478-85

Strobel-Schwarthoff K, Hirschfelder U, Hofmann E (2012) Individualized Erlanger KS-Impression Trays for Infants With Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J*, 49: 237-9

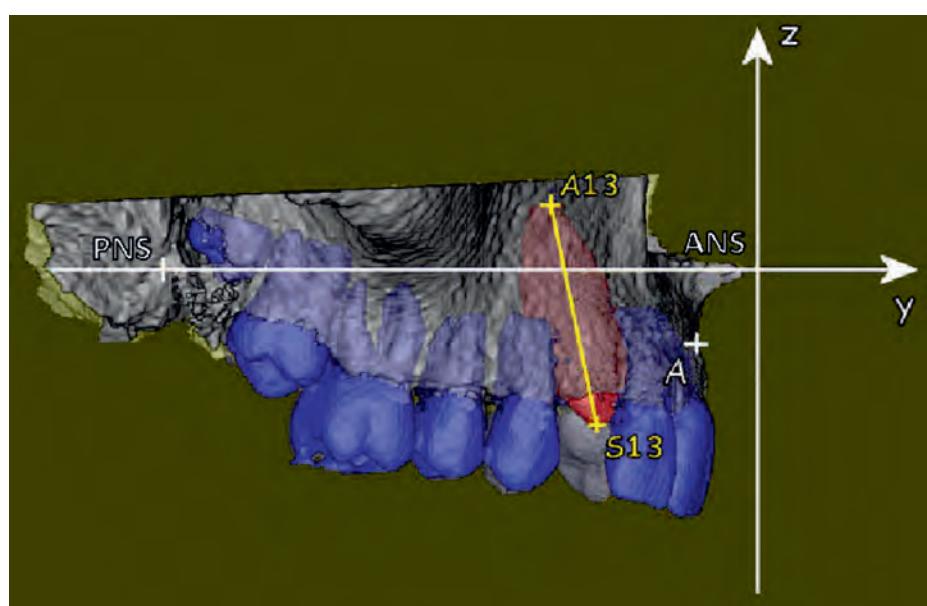
Hofmann E, Medelnik J, Fink M, Lell M, Hirschfelder U (2013) Three-dimensional volume tomographic study of the imaging accuracy of impacted teeth: MSCT and CBCT comparison—an in vitro study. *Eur J Orthod*, 35: 286-294



Nach der Streifenlichtprojektionsmethode erstellter 3D-Gesichtsscanner einer Probandin mit eingezeichneten Messpunkten.



Entwicklung einer CT-basierten 3D kphalometrischen Analyse in Vorbereitung stereometrischer Berechnungen in der Kieferorthopädie.



Lateralansicht der 3D-Darstellung des bildbasierten CT-Koordinatensystems in Voxim® 6.1. Die permanente Dentition ist blau und der impaktierte Eckzahn rot eingefärbt. Die Abbildung zeigt die Referenzpunkte, die Eckzahnachse (A13-S13), sowie die y- und z-Achsen mit den verschiedenen Ebenen: sagittale Ebene (y-z) und die koronale Ebene (x-z).

Humanmedizin

Studiendekane

Prof. Dr. med. Hans Drexler
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin,
Klinischer Studienabschnitt

Prof. Dr. med. Winfried Neuhuber
Anatomisches Institut I,
Vorklinischer Studienabschnitt

Anschrift

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Schillerstraße 25/29
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522312
Fax: +49 9131 8522317
hans.drexler@ipasum.uni-erlangen.de
www.studiendekanat.med.uni-erlangen.de

Institut für Anatomie
Krankenhausstraße 9
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522265
Fax: +49 9131 8522863
winfried.neuhuber@anatomie1.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Im Wintersemester 2011/2012 waren im Studiengang Humanmedizin insgesamt 2.116 Studierende immatrikuliert (davon 185 im ersten Fachsemester), im Sommersemester 2012 waren es 2.170 (davon 175 im ersten Fachsemester). Der Frauenanteil im Studiengang Humanmedizin ist im Vergleich zum Wintersemester 2010/2011 etwas gesunken. Im Wintersemester 2011/2012 waren 62,8% der immatrikulierten Studierenden weiblich, im Sommersemester 2012 waren es 61,4%. Im Studiengang Humanmedizin lag der Anteil der Studierenden mit ausländischer Herkunft sowohl im Wintersemester 2011/2012 als auch im Sommersemester 2012 bei 6,9%.

Die Zulassung zum Studium der Humanmedizin erfolgt online über die Internetseite der Stiftung für Hochschulzulassung, die Nachfolgeeinrichtung der Zentralstelle für die Vergabe von Studienplätzen (ZVS). Als zusätzliches Auswahlkriterium für die Vergabe der Studienplätze im Studiengang Humanmedizin wird der Test für Medizinische Studiengänge (TMS) herangezogen. Die Teilnahme am Test ist optional. Alle Abiturientinnen und Abiturienten, die sich ent-

scheiden den Test zu absolvieren, haben durch die Teilnahme an TMS die Möglichkeit, für das Auswahlverfahren ihre Abiturnote verbessern.

Bewertung der Lehrveranstaltungen – Evaluation

Das Studiendekanat führt jedes Semester eine Evaluation des curricularen Lehrangebotes mit Hilfe einer Online-Befragung der Studierenden über die Evaluationsplattform EvaSys durch. Die Ergebnisse der Evaluation 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 Hochschullehrerinnen und Hochschullehrer bei der Evaluation der Lehrveranstaltungen am besten abschneiden, erhalten Lehrpreise. Die Institutionen der besten drei Lehrenden im klinischen Teil des humanmedizinischen Studiums erhalten 5.000 €, 3.000 € und 2.000 €. Jeweils 5.000 € werden für die Einrichtungen der besten Lehrenden in den Studiengängen Zahnmedizin, Molekulare Medizin und Medical Process Management vergeben. Im Bereich der vorklinischen und klinisch-theoretischen Institute werden ebenfalls Lehrpreise vergeben, jedoch ohne Dotierung, da hier nach wie vor eine kameralistische Bewirtschaftung erfolgt. Außerdem werden alle klinischen Kurse einmal pro Semester von den Studierenden bewertet. Für die Kliniken der sieben besten klinischen Praktika in der Humanmedizin sowie der drei besten klinischen Praktika in der Zahnmedizin werden insgesamt 165.000 € pro Semester dem Budget zugewiesen. Berücksichtigt werden hierbei nur Veranstaltungen, für die mindestens 20% der Studierenden einer Semesterkohorte ein Votum abgegeben haben.

Das Skills Lab PERLE

Im Skills Lab PERLE (Praxis Erfahren und Lernen) können Studierende, unterstützt von besonders ausgebildeten studentischen Tutoren und Fachärzten, praktische ärztliche Fertigkeiten üben. Zu den circa 30 Fertigkeiten gehören zum Beispiel Techniken der körperlichen Untersuchung, Blutentnahme, Katheterisierung der Harnblase, Lumbalpunktion, chirurgische Nahttechniken, Untersuchung von Nervensystem, Auge und Ohr, Vorbereitung auf die erste Famulatur, das PJ sowie die Bettenprüfung. Das Kursrepertoire wird laufend erweitert.

Das Skills Lab wird zu 100% durch Studienbeiträge finanziert und ist ein wichtiges Beispiel für die dadurch unmittelbar spürbare Verbesserung der Lehre. Die Studierenden der Humanmedizin aus allen Semestern haben im Skills Lab die Möglichkeit, in verschiedenen Kursen an Modellen und Simulatoren zu üben. Das alles geschieht in durchgehend angebotenen Kursen während des Semesters, in den Semesterferien und auch während der freien Übungszeiten. Außerdem ist die PERLE im Rahmen des Kurses „Einführung in die Klinische Medizin“ (viertes Semester) in die curriculare Lehre eingebunden.

Ergebnisse im Staatsexamen

Die Erlanger Studierenden haben auch im Wintersemester 2011/2012 sowie im Sommersemester 2012 im 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen) sehr gut abgeschnitten. Laut Statistik des Institutes für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) liegen die Ergebnisse der Erlanger Medizinstudierenden im ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung seit vielen Jahren deutschlandweit stabil im obersten Feld.

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
petschlt@dent.uni-erlangen.de
www.studiendekanat.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die FAU bildet pro Jahr ca. 110 Studierende der Zahnmedizin aus, obwohl die Klinik auf 100 Studierende jährlich ausgelegt ist. Der Anteil der curricularen 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 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 – Studierende behandeln Patienten – sechs statt drei bis sechs Studierende pro Dozent, wie in der Humanmedizin; Anrechnungsfaktoren bei Praktika von 0,3 statt 0,5 usw.) Die Berechnung der Zulassungszahlen haben die letzten Jahre Bestand vor den Verwaltungsgerichten, so dass keine weitere Erhöhung der Zulassungszahlen eingetreten ist. Die Finanzierung der curricularen Lehre in der Zahnmedizin unter den Bedingungen der leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) hat sich nicht gebessert, obwohl 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. Der variable Anteil des durch Patientenbehandlung erwirtschafteten Erlöses zur Deckung stellt ein Problem der Finanzierung der Lehreinheit Zahnmedizin dar. Die Lehrevaluation ist fester Bestandteil der zahnmedizinischen Ausbildung. Die Ergebnisse fließen im Rahmen von Aktualisierungen und Umstrukturierungen unmittel-

bar in die jeweils aktuelle Form der Lehrveranstaltungen ein, was zu einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung der Lehre führt.

Das Gebäude der Zahnklinik wurde thermo-energetisch komplett saniert. Die Ausstattung der Zahnklinik ist nach wie vor auf sehr 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.



Phantomkurs der Zahnerhaltung: Ausbildung an Simulationsmodellen/-patienten

Molekulare Medizin

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

Studiengangkoordination

Dr. rer. nat. Inga Ebermann

Anschrift

Institut für Biochemie
Emil-Fischer-Zentrum
Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524645
Fax: +49 9131 8522484
inga.ebermann@fau.de
www.molmed.med.uni-erlangen.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 FAU 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 38 Studierende zugelassen, denen zuletzt über 1.000 Bewerber gegenüberstanden. Zum Wintersemester 2007/2008 wurde der Studiengang auf das Bachelor-Master-System umgestellt, so dass im Sommersemester 2012 die ersten Masterstudierenden ihren Abschluss feiern konnten.

Ziele des Studienganges Molekulare Medizin

Die medizinische Forschung verändert kontinuierlich das Wissen über grundlegende und krankheitsbedingende Mechanismen, welches sich in neuen und verbesserten Therapieformen widerspiegelt. Der zweistufige Studiengang Molekulare Medizin widmet sich der Notwendigkeit, sowohl medizinisches als auch naturwissenschaftliches Wissen gleichermaßen zu vermitteln. Die Studierenden sollen durch ein interdisziplinäres Curriculum optimal auf die sich verändernden Anforderungen im medizinischen Forschungsbereich vorbereitet werden und die Befähigung zum selbstständigen wissenschaftlichen Arbeiten erreichen.

Der Bachelor-Studiengang umfasst sechs Fachsemester, in denen eine gründliche und thematisch breite Ausbildung in den Grundlagenfächern der

Molekularen Medizin stattfindet. Das Kerncurriculum wird größtenteils von den Instituten der Vorklinik, den theoretischen Instituten sowie dem NFZ gelehrt. Das erste Studienjahr behandelt vorwiegend naturwissenschaftliche Inhalte (Physik, physikalische, an- und organische Chemie), während im zweiten Studienjahr die vorklinischen Fächer im Vordergrund stehen. Das Curriculum im dritten Studienjahr umfasst Fragestellungen der Pathogenese und experimentellen Therapie. Mit einer wissenschaftlichen Abschlussarbeit wird das Bachelorstudium beendet.

Der konsekutive, viersemestrige Master-Studiengang Molekulare Medizin hat zum Ausbildungsziel, mittels aktueller Originalpublikationen und anspruchsvoller Laborpraktika erste eigene wissenschaftliche Erfahrungen zu vermitteln. Gegenüber dem fachlich strukturierten Bachelor-Studiengang stehen in dieser Studienphase interdisziplinäre Inhalte im Vordergrund, die in interdisziplinär aufgebauten Querschnittskursen vermittelt werden. Dieser Ansatz ist beispielsweise in den Modulen „Molekulare Pathomechanismen“ und „Neuwissenschaften“ verwirklicht, der von den Fächern Biochemie, Pathologie und Physiologie bzw. Biochemie, Physiologie, Neurologie und Psychiatrie gemeinsam getragen wird. Beendet wird das Studium mit einer sechsmonatigen Masterarbeit.

Ein fachlicher Schwerpunkt liegt auf der Molekularen Bildgebung. Dies spiegelt eine der wissenschaftlichen Stärken des Standorts Erlangen wider und platziert den Studiengang an einer interdisziplinären Schnittstelle mit industriellen Applikationen.

Während ihres Studiums werden die Studierenden engmaschig betreut. Die neuen Bachelor-Studierenden werden durch ein Symposium begrüßt, das ihnen den Studiengang Molekulare Medizin und die Medizinische Fakultät vorstellt. Zudem existiert ein Mentorenprogramm, das jedem Studierenden einen am Grundstudium beteiligten Dozierenden als Betreuer zuweist. In der Praxis gewährleistet das Mentorenprogramm eine enge Rückmeldung von Studierenden zu Dozierenden. Die studentische Vertretung der Studienkommission sichert den Studierenden die Mitbestimmung und Mitgestaltung der weiteren Entwicklung des Studienganges.

Bewerbersituation, Entwicklung der Studierendenzahlen und Studienverlauf

Der Studiengang Molekulare Medizin stellt sich der Öffentlichkeit durch die Studienberatungen von Fakultät und Universität, durch Broschüren und einen informativen Internetauftritt vor. Derzeit stammen die Studierenden jeweils zur

Hälfte aus Bayern und aus dem übrigen Bundesgebiet oder dem Ausland. Diese Verteilung belegt die überregionale Attraktivität des Studienangebotes. Für den Fall, dass sie keinen Studienplatz der Molekularen Medizin erhalten hätten, nennen die meisten Studierenden Humanmedizin, Biochemie oder Biotechnologie als Alternative. Auf jeden Studienplatz entfallen derzeit über 30 Bewerbungen. Das Auswahlverfahren folgt der Bayerischen Hochschulzulassungsverordnung, wobei 90% der Studienplätze nach dem Abitur durchschnitt und 10% nach Wartezeit vergeben werden. Mit einer konstanten Grenznote von 1,4 zeichnet sich der Bachelorstudiengang durch strenge Zulassungskriterien aus. Gegenüber dem Diplomstudiengang besitzt der neue Bachelor/Master-Studiengang Molekulare Medizin den Bologna-Vorgaben entsprechend engmaschige, studienbegleitende Prüfungen, die in einem elektronischen Verwaltungssystem der Universität fortlaufend erfasst werden. Im Master-Studiengang sind durch den höheren Anteil praktischer Inhalte größere Gestaltungsspielräume vorhanden. Zu Beginn des dritten Studiensemesters wurde im Master-Studiengang ein Mobilitätsfenster geschaffen, das den Studierenden Auslandsaufenthalt oder Industriepraktikum ermöglichen soll.

Perspektiven

An den Studiengang Molekulare Medizin schließen hochwertige Promotionsmöglichkeiten an der FAU an. In Zusammenarbeit mit der Naturwissenschaftlichen Fakultät der FAU besteht für die Absolventinnen und Absolventen der Molekularen Medizin die Möglichkeit der Promotion zum Dr. rer. nat. Den Absolventinnen und Absolventen steht eine Vielfalt von Berufsfeldern in Industrie, Privatlabors und öffentlichen Einrichtungen offen. 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. Bereits jetzt hat sich der Studiengang Molekulare Medizin durch den beruflichen und akademischen Erfolg der Absolventinnen und Absolventen bewährt. Promovierte Molekulare Medizinerinnen und Mediziner finden sich derzeit an renommierten Universitäten und Forschungseinrichtungen im In- und Ausland (z. B. Harvard Medical School, Karolinska Institut, etc.) sowie in der Industrie (z. B. Novartis und Roche). Die ersten Absolventinnen und Absolventen des Studienganges werden bereits auf Professuren berufen.

Medical Process Management

Sprecher

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

Studiengangkoordination

Prof. Dr. med. Harald Mang, MHBA

Anschrift

Anästhesiologische Klinik
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533676
Fax: +49 9131 8539191
juergen.schuettler@kfa.imed.uni-erlangen.de
www.mpm.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Medical Process Management (MPM) ist ein nicht-konsekutiver Masterstudiengang (M.Sc.). Das Vollzeit- und Präsenzstudium richtet sich an Studierende mit einem ersten akademischen Abschluss (Bachelor, Diplom oder gleichwertiger Abschluss), der in folgenden Bereichen erlangt wurde: Naturwissenschaften, Informatik, Technik oder Ingenieurwesen, Rechts-, Wirtschafts- oder Sozialwissenschaften, Medizin, Zahnmedizin oder Molekulare Medizin.

Im Rahmen des Studienganges werden vertiefte Kenntnisse medizinischer Zusammenhänge und integrierter Behandlungsabläufe vermittelt. Darüber hinaus erhalten die Studierenden weit gefächerte Einblicke in die Strukturen des deutschen Gesundheitswesens und das Geschäftsprozessmanagement in der Gesundheitswirtschaft. Abgerundet wird das Lehrangebot durch weitere grundlegende Fächer, zu denen das Qualitäts- und Risikomanagement, das Finanzmanagement, die Medizinische Informatik und das Themenfeld der Kommunikationspsychologie gehören. Insgesamt verbindet der Masterstudiengang MPM also die Medizin und das Gesundheitswesen mit dem Geschäftsprozessmanagement und der Informationstechnologie. Die Stärkung der Patientenorientierung, die Verbesserung der Behandlungsqualität und die Steigerung der Effizienz stehen dabei im Mittelpunkt der Betrachtungen.

Der Studiengang ist durch eine ausgeprägte und interdisziplinäre Vernetzung der Lehrveranstaltungen gekennzeichnet, denn nur so lassen sich die notwendigen Kenntnisse und Fähigkeiten erfolgreich vermitteln. An den rund 30 verschiedenen Lehrveranstaltungen sind drei Fakultäten beteiligt. Betrachtet man die Verteilung der European Credit Transfer

and Accumulation System (ECTS)-Punkte, so übernimmt die Medizinische Fakultät 52%, die Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät 15% und die Technische Fakultät 4% der Lehre. Rund ein Drittel der Lehrveranstaltungen wird von mindestens zwei Fakultäten gemeinsam durchgeführt. Es handelt sich um einen Masterstudiengang des Profiltyps „stärker anwendungsorientiert“ – daher spielt die Vorbereitung auf die Berufspraxis eine zentrale Rolle. Im Laufe des Studiums sind Praktika von insgesamt zwölf Wochen Dauer zu absolvieren, so dass die Studierenden Einblicke in die einschlägige Arbeitswelt erhalten.

Der Masterstudiengang MPM umfasst eine Studienzeit von drei Semestern zuzüglich der Zeit zur Anfertigung der Masterarbeit; die Regelstudienzeit beträgt vier Semester. Studienbeginn ist in der Regel nur im Wintersemester. Für den erfolgreichen Abschluss sind 120 ECTS-Punkte erforderlich. Der Studiengang ist bestanden, wenn sämtliche studienbegleitend zu erbringenden Modulprüfungen erfolgreich abgelegt, die erforderlichen Studienpraktika absolviert wurden und das abschließende Modul Masterprüfung – bestehend aus der Masterarbeit und einer mündlichen Prüfung – bestanden wurde. Der erste Jahrgang nahm sein Studium im Wintersemester 2008/09 auf (20 Studierende). Im zweiten Jahrgang (Wintersemester 2009/10) waren bereits 30 Studierende immatrikuliert. Seitdem bewegen sich die Immatrikulationszahlen konstant auf diesem Niveau.

MPM ist nicht nur ein neuer Studiengang, sondern auch ein innovativer Ansatz zur Bewältigung der Herausforderungen, die sich den Gesundheitssystemen der Industrieländer stellen. Ein vergleichbares Lehrangebot existiert in Deutschland derzeit noch an keiner weiteren Hochschule. Der Studiengang ist auf die steigende Nachfrage der Gesundheitswirtschaft nach Fachkräften mit medizinischem Sachverständnis ausgerichtet. Absolventinnen und Absolventen sind unter anderem in der Lage, Abläufe institutions- und berufsgruppenübergreifend zu analysieren, zu planen, zu implementieren und zu evaluieren. Daher sind sie beispielsweise als Prozessmanagerinnen und Prozessmanager in Kliniken und Praxen, als Fallmanagerinnen und Fallmanager für Krankenversicherungen oder als Netzmanagerinnen und Netzmanager für Gesundheitsnetze einsetzbar. Des Weiteren qualifiziert MPM die Studierenden für eine Tätigkeit in der pharmazeutischen und medizin-technischen Industrie sowie in Beratungsunter-

nehmen, bei IT-Herstellern und Verbänden in der Gesundheitswirtschaft. Den Absolventinnen und Absolventen ist es bisher durchweg gelungen, schnell auf dem Arbeitsmarkt Fuß zu fassen und attraktive Stellen im Bereich des Gesundheitswesens zu finden.

Logopädie

Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ulrich Eysholdt

Studiengangkoordination

Sabine Degenkolb-Weyers

Anschrift

Institut für Logopädie

Waldstraße 14

91054 Erlangen

Tel: +49 9131 8532619

Fax: +49 9131 8532615

Sabine.Degenkolb-Weyers@uk-erlangen.de

<http://www.bfs-logopaedie.uni-erlangen.de/>

Aufgaben und Struktur

Nach der Verabschiedung des „Gesetzes zur Einführung einer Modellklausel in die Berufsge setze der Hebammen, Logopäden, Physiotherapeuten und Ergotherapeuten“ wurde der Bachelor-Studiengang Logopädie zum Wintersemester 2011/12 an der FAU eingerichtet. Der Studiengang stößt bundesweit auf großes Interesse. Pro Jahr werden 15 Studierende aufgenommen, denen bis zu 500 Bewerber gegenüberstehen.

Die praktische Ausbildung findet überwiegend am Institut für Logopädie statt und wird von Lehrlogopädinnen und -logäden betreut und durch Ausbildungssupervision zur Sicherstellung einer qualifizierten praktisch-klinischen Ausbildung begleitet. Ergänzt wird die praktische Ausbildung durch die Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern sowie durch Blockpraktika, die festgelegte Qualitätsstandards erfüllen. Externe Praktika vertiefen die behandelten Störungsgebiete.

Da der aus der Berufsfachschulausbildung heraus entwickelte Studiengang bis 2017 als Modellstudiengang ausgelegt ist, müssen bis dahin die Studierenden nach dem sechsten Semester ein staatliches Examen zur Logopädin/zum Logopäden ablegen.

Qualifikationsziele

Der Bachelor-Studiengang hat zum Ziel, theoretische Grundlagen sowie professionelle Kompetenzen in der logopädischen Diagnostik, Therapie und Beratung zu vermitteln. Die strukturelle und inhaltliche Konzeption des Studienganges soll Studierende auf der Grundlage der erlernten Wissensbezüge und therapeutischen Kompetenzen schrittweise zu einem

selbstständigen und wissenschaftlich fundierten therapeutischen Handeln befähigen. Das Vollzeitstudium ist auf sieben Semester konzipiert und schließt mit einem B.Sc. ab.

Praktisches Handeln und Wissenschaft sollen sich wechselseitig ergänzen. Dabei können Synergien aus der Interdisziplinarität der Logopädie mit ihren Bezugsdisziplinen Medizin, Linguistik, Psychologie und Pädagogik genutzt werden.

Bewerbungsverfahren

Zulassungsvoraussetzung zum Studium der Logopädie ist entweder die allgemeine Hochschulreife oder die fachgebundene Hochschulreife einer Fach- oder Berufsoberschule in der Ausbildungsrichtung Sozialwesen (13. Klasse). Das Bewerbungsverfahren richtet sich nach der Verordnung über die Zulassung zu den öffentlichen Berufsfachschulen für Logopädie vom 19.12.2005. Durch ein Losverfahren wird eine Bewerbervorauswahl getroffen.

Perspektiven

Zu den Aufgaben der Logopädin/des Logopäden zählen Diagnostik und Therapie von Kommunikationsstörungen und Störungen des Schluckens sowie die Beratung von Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen. Logopädinnen und Logopäden arbeiten auf ihrem Gebiet selbstständig und eigenverantwortlich.

Für Absolventen des Bachelor-Studienganges Logopädie ergeben sich zahlreiche Tätigkeitsfelder im Bereich des Gesundheitswesens, z. B. in Kliniken, Rehabilitationszentren, sprachtherapeutischen Zentren, freiberuflich oder in eigener logopädischer Praxis. Außerdem kommen sie in Lehre, Wissenschaft und Forschung zum Einsatz.



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
katrin.faber@uk-erlangen.de
www.izkf.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) ist ein zentrales Instrument der Forschungsförderung an der Medizinischen Fakultät. Durch die Ansiedlung vorwiegend klinisch orientierter wissenschaftlicher Teilprojekte von hoher Qualität und die 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, die wissenschaftliche Entwicklung von Nachwuchswissenschaftlern unterstützt und die Drittmittfähigkeit der geförderten Projekte gestärkt werden.

Unter dem Leitthema „Genese, Diagnostik und Therapie von Entzündungsprozessen“ wurde das IZKF Erlangen am 01.10.1996 gegründet. Über einen Zeitraum von insgesamt acht Jahren (1996 – 2004) wurde es im Rahmen des BMBF-Programmes „Gesundheitsforschung 2000“ mit degressiven Beträgen gefördert. Seit dem Jahr 2004 wird das IZKF vollständig aus dem Zuschuss für Lehre und Forschung der Medizinischen Fakultät am UK Erlangen sowie einem Beitrag der FAU finanziert.

Die zunächst vorrangig auf die Entzündungsforschung fokussierte Thematik des IZKF wurde ohne Verzicht auf diesen profildbildenden Schwerpunkt flexibel um alle weiteren Forschungs- und Methodenschwerpunkte der Medizinischen Fakultät fortentwickelt, so dass fast alle Einrichtungen der Medizinischen Fakultät Anträge im IZKF stellen können.

Die Aktivitäten des IZKF lassen sich in folgende Förderprogramme strukturieren:

Projektförderung

Das IZKF fördert Forschungsprojekte über einen Zeitraum von 30 Monaten. Die Förderung umfasst in der Regel eine Doktorandenstelle, eine Technikerstelle sowie Verbrauchsmittel. Wird

zum Ende der Projektlaufzeit ein externer Drittmitelantrag gestellt, wird das Projekt für weitere sechs Monate gefördert. Voraussetzung für eine erfolgreiche Antragstellung im IZKF sind Vorpublishationen, eigene Drittmittel und relevante Vorarbeiten. Weitere Kriterien sind eine originelle Fragestellung, geeignete Methoden, ein attraktives Arbeitsprogramm, klinische Relevanz und nach Möglichkeit ein interdisziplinärer Ansatz.

Core Units und zentrale Programme

Core Units sind zentral geführte methodische Plattformen, die für einen breiten Nutzerkreis einen Zugang zu diesen kostenintensiven, modernen Methoden und Technologien bieten und innerhalb der Plattformen eine wissenschaftliche Weiterentwicklung ermöglichen. Das IZKF bietet dabei eine Anschubfinanzierung über ein bis zwei Förderperioden.

Die zentralen Programme beinhalten u. a. das „Visiting Professor Program“ und das internationale IZKF-Symposium im Zwei-Jahres-Turnus. Zur Evaluierung der Aktivitäten des IZKF können Publikationsleistungen, erstellte wissenschaftliche Arbeiten, Patente, Wissenschaftspreise und Rufe herangezogen werden. Aus aktuell 40 laufenden Projekten entstanden 2012 insgesamt 73 Originalarbeiten mit einem kumulativen Impactfaktor (IF) von 432,2; davon hatten 55 Publikationen einen IF über 3.

Die Förderung des IZKF beginnt bereits in einem sehr frühen Projektstadium; das IZKF fördert damit auch Hochrisikoprojekte. Es ist sehr erfreulich, dass fast alle Projekte erfolgreich abgeschlossen werden können und damit gute Chancen haben, in eine extramurale Förderung überführt zu werden. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass nahezu die Hälfte der Projektleiter mehr externe Drittmittel einwerben, als sie vom IZKF erhalten.

Nachwuchsförderung

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist ein zentrales Ziel der Aktivitäten des IZKF. Die beiden im NFZ untergebrachten Nachwuchsgruppen des IZKF bieten für herausragende jüngere Mediziner oder Naturwissenschaftler mit einem Forschungsgebiet aus einem der Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät eine attraktive Option zur Karriereentwicklung. Über einen Zeitraum von sechs Jahren fördert das IZKF neben der Gruppenleiterstelle eine Wissenschaftlerstelle, eine Doktorandenstelle, eine Technikerstelle sowie Sachmittel. Die Nachwuchsgruppe 2 (Prof. Dr. J. Titze) beschäftigt sich mit der Thematik

„Immunsystem als Regulator von Volumen und Blutdruck“, die Nachwuchsgruppe 3 (PD Dr. B. Winner) arbeitet an der „Modellierung neurodegenerativer Erkrankung mittels Stammzellen“.

Außerdem bietet das IZKF sechs Rotationsstellen und jährlich 20 Stipendien für Medizinpromovierende an. Das 2009 initiierte und gemeinsam von IZKF und ELAN-Fond getragene Erstantragstellerprogramm richtet sich an junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus der gesamten Medizinischen Fakultät bis 35 Jahre, die noch über keine eigenen signifikanten Drittmittel verfügen. In einem Förderzeitraum von zwei Jahren sollen die Antragsteller in die Lage versetzt werden, ihren ersten eigenen Antrag an eine externe Förderorganisation vorzubereiten und einzureichen.

Interdisziplinäres
Zentrum für
Klinische Forschung
Erlangen

Präklinisches experimentelles Tierzentrum (PETZ) im Franz-Penzoldt-Zentrum (FPZ)

Sprecher

Prof. Dr. med. Stephan von Hörsten

Kontakt

Dr. med. vet. Susanne Schwarz
Tel.: +49 9131 8545580
susanne.schwarz@uk-erlangen.de

Anschrift

Präklinisches experimentelles Tierzentrum
(PETZ)
Palmsanlage 5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523501
Fax: +49 9131 8523502
fpz@uk-erlangen.de
www.FPZ.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das präklinische experimentelle Tierzentrum (PETZ) der Medizinischen Fakultät ist eine Einrichtung des Franz-Penzoldt-Zentrums, die der Durchführung von grundlagenorientierter und präklinischer Forschung an Tiermodellen dient. Es steht primär allen Nutzern aus der Medizinischen Fakultät offen, bietet aber auch Forschergruppen und -verbünden aus Universität und Industrie eine moderne Tierhaltung mit direkt angeschlossenen Experimentalräumen.

Das Zentrum ist eine wissenschaftsorientierte Tierversuchseinrichtung, die für ihre Nutzer eine moderne Infrastruktur und spezifisch-pathogen-freie (SPF) Bedingungen zum tierexperimentellen präklinischen Arbeiten bereithält. Es werden unterschiedliche forschungsnahen Dienstleistungen angeboten, wie z. B. der Import von transgenen Mausstämmen mittels Embryotransfer sowie die tierärztliche Begleitung chirurgischer oder toxikologischer Studien an Groß- und Kleintieren. Bereits bei der Antragstellung der Projekte steht das Mitarbeiterteam den Forscherinnen und Forschern als kompetenter Ansprechpartner beratend zur Verfügung. Das PETZ ermöglicht mit seiner Infrastruktur eine effektive und optimierte Durchführung tierexperimenteller Arbeiten von der grundlagenorientierten bis hin zur kliniknahen Forschung. Es ist somit ein vielseitiger und professioneller Partner in allen Bereichen auf dem Weg von der Idee bis zur Entwicklung von Therapien zum Wohl von Patienten in einem kontrollierten, standardisierten und tiergerechten Umfeld.

Forschung

Das übergeordnete Ziel des PETZ ist die fortlaufende Umsetzung der Prinzipien der Verringerung (Reduce), des Ersatzes (Replace) und der

Verbesserung (Refine) von tierexperimentellen Arbeiten sowie die stetige Optimierung der Haltungsbedingungen zum Nutzen der Tiere und der Qualität wissenschaftlicher Resultate (Responsibility).

Zentrale Aspekte der Tätigkeit des PETZ sind

- die Sicherstellung eines verantwortungsvollen und ethischen Umgangs mit Versuchstieren im Einklang mit der aktuellen Gesetzgebung,
- die Optimierung und Standardisierung von Prozessen in möglichst artgerechter Tierhaltung,
- die Implementierung einer modernen Qualitätssicherung,
- die kontinuierliche Weiterbildung des wissenschaftlichen und technischen Personals,
- die Bereitstellung von Forschungsräumen auf dem neuesten Stand der Technik,
- die Entwicklung und Zurverfügungstellung von zentralen Serviceeinheiten für eine effektive und standardisierte Nutzung von hochspezialisierten Techniken vor allem im Bereich der Phänotypisierung von Versuchstieren. Das PETZ bietet gesetzlich geregelte Arbeitsbereiche, wie Haltungs- und Experimentalräume der Gentechnik-Sicherheitsstufen S1 und S2 sowie der Biostoffverordnung Bio I und Bio II, an. Beim Arbeiten in den Experimentalräumen wird sichergestellt, dass alle Vorschriften des Infektionsschutz- und Chemikaliengesetzes sowie des Arzneimittel- und Medizinproduktegesetzes eingehalten werden.

Derzeit werden von 34 Lehrstühlen und 20 selbstständigen Abteilungen der FAU tierexperimentelle Arbeiten im PETZ durchgeführt. Davon sind 49 in der Medizinischen Fakultät angesiedelt.

Lehre

Das PETZ veranstaltet qualifizierende Weiterbildungen auf dem Gebiet der Versuchstierkunde (z. B. FELASA Kurse Klasse B), offeriert das Erlernen von Tierversuchstechniken, und fungiert als Ausbildungsbetrieb im Ausbildungsbereich Tierpflegerin/Tierpfleger für Versuchstierhaltung (IHK). Das Zentrum ist ein qualifizierter Veranstaltungsort für klinisch-chirurgische Kurse sowohl in der Ausbildung von Studierenden der Medizin als auch im Bereich der Weiterbildung von Fachärztlinnen und Fachärzten in Klinik und Praxis. Es ist bestrebt, als familienfreundliche Einrichtung die Vereinbarkeit von Familie, Bildung und Arbeit in seinen Prozessen grundlegend umzusetzen.



Center for Clinical Studies (CCS Erlangen)

Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher

Geschäftsführer

Dr. med. Bernd Gebhardt, MBA

Anschrift

CCS Erlangen
Östliche Stadtmauerstraße 30a
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8547047
Fax: +49 9131 8535120
info.ccs@uk-erlangen.de
www.ccs.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das CCS Erlangen wurde 2008 als gemeinsame Serviceeinrichtung der Medizinischen Fakultät der FAU und des UK Erlangen gegründet. Zu seinen Aufgaben gehören:

1. Beratung und Betreuung von Angehörigen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums bei der Konzeption, Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Prüfungen und Studien unter Beachtung der relevanten gesetzlichen und regulatorischen Vorschriften,
2. Betreuung der Probandenversicherung für klinische Prüfungen und Studien,
3. Pflege der Studiendatenbank der Medizinischen Fakultät,
4. Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen zu allen Aspekten von klinischen Prüfungen und Studien (z. B. GCP-Kurse).

Seit seiner Gründung war das CCS Erlangen in mehr als 250 klinische Forschungsprojekte von Angehörigen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums involviert.

Das CCS Erlangen gliedert sich in die Bereiche Studienmanagement und Klinisches Monitoring, Qualitätsmanagement, Pharmakovigilanz und Datenmanagement.

Beratung und Betreuung von klinischen Prüfungen und Studien

Beratung

Das CCS Erlangen erbringt jedes Jahr eine Vielzahl von Beratungsleistungen, vor allem in der Vorbereitungsphase von klinischen Prüfungen und Studien. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den sogenannten „Investigator-initiated Trials“ (IITs), die von Angehörigen der Medizinischen

Fakultät und des Universitätsklinikums geplant und durchgeführt werden. Bei der Beratung richtet das CCS Erlangen sein Augenmerk vor allem auf die Durchführbarkeit des Forschungsprojekts aus betriebswirtschaftlicher und organisatorischer Sicht sowie auf die Einhaltung der relevanten gesetzlichen und regulatorischen Vorschriften. Sämtliche Beratungsleistungen werden vom CCS Erlangen kostenfrei erbracht.

Studienmanagement und Klinisches Monitoring

Im Vorfeld von klinischen Prüfungen und Studien bietet das CCS Erlangen verschiedene Dienstleistungen an, die von der Erstellung des Prüfplans bis hin zur Einholung eventuell erforderlicher Genehmigungen durch Bundesoberbehörden und zustimmender Bewertungen durch Ethikkommissionen reicht. Auch multizentrische und multinationale Prüfvorhaben können betreut werden.

Während der Durchführung der klinischen Prüfung oder Studie kann das CCS Erlangen auf Wunsch des Sponsors oder Projektleiters das klinische Monitoring übernehmen.

Qualitätsmanagement

Einrichtungen, die Sponsorpflichten im Rahmen von klinischen Prüfungen und Studien übernehmen, müssen ihre Aktivitäten nach Standardarbeitsanweisungen (SOPs) ausführen. Der Bereich Qualitätsmanagement des CCS Erlangen ist dabei behilflich, die für die Erfüllung der Sponsoraufgaben notwendigen SOPs zu definieren und zu erstellen.

Das CCS Erlangen bietet Sponsoren und Projektleitern die Möglichkeit, über ein Audit von Prüfstellen oder anderen beteiligten Institutionen die Übereinstimmung mit regulatorischen Anforderungen während der Durchführung von klinischen Prüfungen zu überprüfen. Weiterhin übernimmt das CCS Erlangen auf Wunsch der betroffenen Einrichtungen die Betreuung und Begleitung von Inspektionen durch die Aufsichtsbehörden und von Audits durch den Sponsor.

Pharmakovigilanz

Bei klinischen Prüfungen nach AMG oder MPG, für die das Universitätsklinikum als Sponsor fungiert, übernimmt das CCS Erlangen für die gesetzeskonforme Aufbereitung und fristgerechte Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Für diese Aufgabe steht eine zertifizierte Datenbank zur Verfügung.

Datenmanagement

In enger Kooperation mit dem Medizinischen Zentrum für Informations- und Kommunikationstechnik (MIK) bietet das CCS Erlangen die Erstellung von studienspezifischen elektronischen Prüfbögen (eCRF) an. Während der Durchführung des Forschungsprojekts können weitere Dienste, wie die Erstellung des Data Management Plan und die Bereinigung von Daten vor Datenbankschluss, in Anspruch genommen werden.

Betreuung der Probandenversicherung für klinische Prüfungen und Studien

Für IITs von Angehörigen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums übernimmt das CCS Erlangen die Betreuung der Probandenversicherung. Dies umfasst die Einholung von Angeboten und die Begleitung bis zum Abschluss des Projekts.

Forschung

Studiendatenbank der Medizinischen Fakultät

Die Studiendatenbank dient der Darstellung der Forschungsleistung der Medizinischen Fakultät im Bereich klinischer Prüfungen und Studien. In ihr werden prospektive, interventionelle klinische Forschungsprojekte erfasst, die nach vorgegebenen Kriterien geordnet werden können und damit einen Überblick über die klinischen Forschungsaktivitäten erlauben.

Lehre

Im Auftrag der Medizinischen Fakultät hat das CCS Erlangen in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie bisher mehr als 20 Fortbildungsvorlesungen (FBV) für Prüfer und Leiter der klinischen Prüfung sowie für Studienassistenten durchgeführt. Neben der Vermittlung der wesentlichen gesetzlichen und regulatorischen Grundlagen stehen praxisbezogene Aspekte und Empfehlungen im Vordergrund, die häufig einen großen Einfluss auf die Durchführbarkeit und zeitnahe Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer haben. Bisher haben an diesen FBV mehr als 400 Ärztinnen und Ärzte aus dem Universitätsklinikum und den Akademischen Lehrkrankenhäusern der Medizinischen Fakultät teilgenommen.

Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN

Direktor

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Anschrift

Östliche Stadtmauerstraße 30
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8547029
Fax: +49 9131 8536393
Hotline der Krebsinformation: 0800 8510085
ccc-direktion@uk-erlangen.de
www.ccc.uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das Comprehensive Cancer Center Erlangen - Europäische Metropolregion Nürnberg (CCC ER-EMN) ist ein fachübergreifendes Exzellenzzentrum für die Koordination der Krankenversorgung, Forschung und Lehre. Für Patienten, Ärzte und Forscher ist das CCC ER-EMN der zentrale Ansprechpartner für alle Fragen rund um Krebserkrankungen.

Das Zentrum organisiert Fort- und Weiterbildungen zu onkologischen Themen und koordiniert Forschungsprojekte. Darüber hinaus unterhält das CCC ER-EMN mit der Krebsinformation eine kostenlose Beratungsstelle für Patienten und Angehörige.

Bundesweit gibt es derzeit nur elf Einrichtungen, die von der Deutschen Krebshilfe als Onkologisches Spitzenzentrum gefördert werden. Das CCC ER-EMN wurde im Dezember 2007 als Universitätskrebszentrum Erlangen durch Mitglieder des UK Erlangen und der Medizinischen Fakultät der FAU gegründet. Seit Januar 2013 besteht die Kooperation mit der Sozialstiftung Bamberg und dem Klinikum Bayreuth. Im Jahr 2011 wurden an den Standorten Erlangen und Bamberg die Onkologischen Zentren nach Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziert. Am Standort Bayreuth ist die DKG-Zertifizierung im Frühjahr 2013 geplant. Unter dem Dach des CCC ER-EMN sind insgesamt elf zertifizierte Organkrebszentren und 24 interdisziplinären Tumorkonferenzen in drei onkologischen Zentren vorhanden, die für die optimale Versorgung der Patienten und für die fachübergreifende Entwicklung von klinischen Behandlungspfaden nach aktuellen Standards zuständig sind.

Fachübergreifende Behandlungen nach klarem Konzept

Alle Krebserkrankungen werden in den Einrichtungen des CCC ER-EMN möglichst schonend und wirksam mithilfe modernster Technologien diagnostiziert und therapiert. Speziell geschulte Pflegekräfte und Psychologen begleiten Patienten in der Therapiephase. Durch die hohe

Forschungsaktivität steht den Patienten der Zugang zu innovativen therapeutischen Ansätzen zur Verfügung.

Sämtliche Therapieentscheidungen werden gemeinsam von Experten der Organkrebszentren in Sitzungen, so genannten „Tumorkonferenzen“, getroffen.

Ziele des CCC ER-EMN

- Fächer- und strukturübergreifende Optimierung der Versorgung von onkologischen Patienten,
- fächer- und strukturübergreifende Förderung der Krebsforschung auf Ebene der klinischen-, der epidemiologischen-, der translationalen- und der Grundlagenforschung,
- Förderung der regionalen Kooperation auf dem Gebiet der Tumordiagnostik, -therapie und -nachsorge mit anderen Krankenhäusern, insbesondere den akademischen Lehrkrankenhäusern, onkologischen Schwerpunktpraxen, Fach- und Hausärztlichen Praxen, Hospizen und Reha-Einrichtungen,
- Förderung einer fächer- und strukturübergreifenden Lehre in der Onkologie,
- Rekrutierung besonders talentierten Nachwuchses für die klinische Versorgung und die Forschung.

Forschung

Nach Möglichkeit werden die Patienten innerhalb von klinischen Studien behandelt und profitieren somit direkt vom medizinischen Fortschritt und können nach höchsten Sicherheitsstandards in Rahmen von klinischen Studien therapiert werden. Dazu bestehen Kooperationen sowohl mit dem Center of Clinical Studies Erlangen (CCS) als auch den Studienzentren der kooperierenden Krankenhäuser und mit dem Studiennetzwerk Franken/Südthüringen.

Sowohl die Patientenversorgung als auch die klinische Forschung am UK Erlangen werden durch ein strukturiertes IT-Konzept unterstützt.

Dieses besteht im Kern aus der elektronischen Patientenakte Soarian™ und dem Data-Warehouse Tool Cognos™. Ergänzt werden diese durch kommerzielle IT-Lösungen für die Krebsregistrierung, das Studienmanagement und dem Biobanking. Die Daten der Tumorpatienten am UK Erlangen werden im Klinischen Krebsregister erfasst. Die Krebsforscher können dadurch Verläufe auswerten und verbesserte Therapien erforschen und entwickeln.

Die Basis für den Gewinn neuer Erkenntnisse ist die Forschung an Biomaterialien. Hierzu wurde eine Biomaterialbank sowohl für Tumorgewebe, aber auch für Körperflüssigkeiten (z. B. Pleuraergüsse, Urin etc.) und DNA von Tumorpatienten und Kontrollpersonen angelegt. Die Verwendung dieser Biomaterialien erfolgt mit Einwilligung der betroffenen Patienten und ermöglicht es, in den Forschungsschwerpunkten Untersuchungsmethoden auf höchstem wissenschaftlichem Standard zu entwickeln. Hierdurch wird der medizinische Fortschritt vorangetrieben, und es werden neue Erkenntnisse gewonnen, die zur Entwicklung von neuen Therapien führen werden.

Momentan existieren am CCC ER-EMN Schwerpunktforchergruppen für sechs Tumorentitäten: Brustkrebs, Leukämien und Lymphome, Lungenkrebs, Melanom, Nierenzellkarzinom und das Kolorektale Karzinom. Zusätzlich werden aber auch Ansätze für andere Tumoren verfolgt.

Lehre und Weiterbildung

Ärztinnen und Ärzten, Praxen oder Kliniken bietet das Zentrum die Möglichkeit, sich in den Bereichen „Onkologie“ weiterzubilden und sich bei schwierigen Behandlungsfällen von Experten beraten zu lassen. Darüber hinaus bietet das CCC ER-EMN eine Fortbildungsreihe für Ärztinnen und Ärzte und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in der Tumorforschung sowie ein onkologisches Fortbildungsprogramm für Hausärztinnen und Hausärzte an.



Emil Fischer Centrum (EFC)

Sprecher

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

Anschrift

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie
Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Emil Fischer Centrum
Fahrstr. 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522771
Fax: +49 9131 8522774
Ludwig@pharmakologie.uni-erlangen.de
www.efc.uni-erlangen.de

Forschung und Lehre

Forschungsschwerpunkt des EFC ist der Themenkreis „Wirkstoffe, Wirkorte und Bioanalytik“. Die Zentralabteilung Bioanalytik des EFC bündelt die wissenschaftliche und technische Kompetenz der beteiligten Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Protein- und Proteomanalytik, der Analytik niedermolekularer Wirkstoffe und der molekulärbiologischen und funktionellen Analyse. Der interdisziplinäre Ansatz vernetzt Chemie und Biomedizin und zielt dabei auf Erkenntnisse zur physiologischen Funktion neuer bioaktiver Moleküle und die Entwicklung neuer Therapieansätze. Die Geräteausstattung des EFC umfasst folgende Großgeräte:

- drei LC-Ion Trap-MS,
- zwei LC-triple quadrupol-MS/MS,
- ein MALDI-TOF-MS,
- zwei NMR 360 und 600 MHz,
- ein CD Spektrometer,
- ein konfokales Lasermikroskop (Zeiss LSM 5),
- ein Kleintier-NMR (4,7 Tesla),
- Mikroinjektions- und Elektroporationsanlagen,
- Real-Time PCR-Geräte,
- Messstände für elektrophysiologische Untersuchungen sowie
- ein Computer Cluster.

Aufgaben und Struktur

Das Emil Fischer Centrum (EFC) ist ein Zusammenschluss von Hochschullehrern der Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Fakultät der FAU. Es umfasst die entsprechenden Mitglieder der Lehrstühle für Bioanorganische Chemie, Biochemie und Molekulare Medizin, Biochemie und Pathobiochemie, Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie, Pharmakologie und Toxikologie, Lebensmittelchemie, Pharmazeutische Biologie, Pharmazeutische Chemie und Pharmazeutische Technologie.

Aufgabe des interdisziplinären Zentrums ist die Förderung und Durchführung gemeinsamer Vorhaben in Forschung, Lehre und Weiterbildung im Bereich der Pharmazeutischen Wissenschaften, Lebensmittelchemie, Chemie und der Molekularen Medizin.

Das EFC vernetzt die Forschung der beteiligten Lehrstühle und betreibt eine gemeinsame Zentraleinheit „Bioanalytik“ sowie verschiedene Einrichtungen der technischen Grundversorgung. Das EFC vertritt die Mitglieder auch gegenüber außeruniversitären Partnern, bündelt die interdisziplinären Drittmittelaktivitäten und bildet eine Plattform für Kooperationen mit der Pharmazeutischen und Lebensmittelindustrie. Forschung und Lehre am EFC werden zudem von vielen Organisationen und Forschungsgemeinschaften unterstützt, wie den SFB 796, der Klinischen Forschergruppe KFO 130, der Forschergruppe FOR 661, dem DFG Graduiertenprogramm 1071 (siehe eigene Berichte), dem BMBF, der EU Forschungsförderung und dem Elitenetzwerk Bayern.

Die interdisziplinäre Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist in der zugehörigen Emil Fischer Graduiertenschule (EFS, siehe eigener Bericht) zusammengefasst.

Erlanger Zentrum für Infektionsforschung (ECI)

Sprecher

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Kontakt

Mikrobiologisches Institut –
Klinische Mikrobiologie, Immunologie
und Hygiene
Wasserturmstraße 3/5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522551
8522281
Fax: +49 9131 8522573
christian.bogdan@uk-erlangen.de
www.eci.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das Erlanger Zentrum für Infektionsforschung (ECI) wurde als interdisziplinäres Zentrum der FAU am 28. Juli 2010 offiziell ins Leben gerufen. Es handelt sich um einen virtuellen Verbund von über 30 Hochschullehrern und deren Arbeitsgruppen an der Medizinischen Fakultät, dem Department für Biologie, dem Department für Chemie und Pharmazie sowie dem Department für Chemie und Bioingenieurwesen.

Die Infektionsforschung ist ein zentraler Forschungsschwerpunkt an der FAU und am UK Erlangen. Das ECI widmet sich der Erforschung der Pathogenese von Infektionskrankheiten, um dadurch mittel- und langfristig deren Prävention, Diagnostik und Therapie zu verbessern. Entsprechend verfolgt das ECI das Ziel einer engen Interaktion zwischen klinisch tätigen Ärzten, die Patienten mit Infektionskrankheiten betreuen (wie z.B. Infektiologen, Dermatologen, Hämatologen) sowie Mikrobiologen, Virologen, Infektionsimmunologen, Pathologen, klinischen Pharmakologen, Pharmazeuten, Chemikern und Bioverfahrenstechnikern. Die Notwendigkeit zur interdisziplinären und interfakultären Zusammenarbeit und zur Bündelung der hiesigen Stärken auf dem Gebiet der Infektionsforschung wird unmittelbar erkennbar, wenn es um die Entwicklung von antiinfektiven Wirkstoffen, von Impfstoffen oder von neuen Ansätzen zur Behandlung immunpathologischer Prozesse bei chronischen Infektionen geht. Durch die Expertise der ECI-Mitglieder auf den verschiedenen Gebieten der Medizin und Naturwissenschaften sollen vor allem neue interdisziplinäre Forschungsfelder erschlossen werden, wie z. B. die Entwicklung und Erprobung von redoxaktiven Metallverbindungen zur Therapie von Infektionen und Entzündungsprozessen.

Die Organisationsstruktur des ECI umfasst einen vierköpfigen Vorstand (Prof. Dr. C. Bogdan, Sprecher; Prof. Dr. J. Eichler, Prof. Dr. T. Harrer, Prof. Dr. T. Stamminger), eine Planungsgruppe - bestehend aus dem Vorstand und fünf weiteren Hochschullehrern (Prof. Dr. A. Baur, Prof. Dr. A. Burkowski, Prof. Dr. B. Fleckenstein, Prof. Dr. I. Ivanovic-Burmazovic und Prof. Dr. R. Lang) - sowie die Mitgliederversammlung.

Forschung

Entsprechend seiner Aufgabenstellung und Zielsetzung dient das ECI auch als Ideenplattform für die Initiation von Forschungsverbundanträgen. Im Sommer 2010 nahmen das ECI wie auch 24 andere Standorte an der BMBF-Ausschreibung „Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZI)“ teil. Das ECI-Verbundprojekt zum Thema „Human Immunodeficiency Virus, Herpesviruses, and Leishmania: From Mechanisms of Persistence to Novel Preventive and Therapeutic Strategies“, an welchem 20 Hochschullehrer beteiligt waren, erhielt von dem internationalen Gutachtergremium bezüglich seiner wissenschaftlichen Qualität eine hervorragende Beurteilung. Kritisch gesehen wurden dagegen die unzureichende Stärke auf dem Gebiet der klinischen Infektiologie sowie die Frage des generellen Beitrages für das zu gründende deutsche Gesamtzentrum, so dass der Erlangener Antrag nicht zu den ausgewählten sieben Standorten des DZI gehörte. Wissenschaftler des ECI sind derzeit u. a. an den beiden kürzlich erfolgreich wiederbegutachteten Sonderforschungsbereichen (SFB 643, SFB 796), mehreren Graduiertenkollegs (z. B. GK 1071 und GK 1660) sowie an der Emerging Field Initiative der FAU beteiligt. Die Initiation neuer Forschungsverbundanträge auf dem Gebiet der Infektionsforschung und der mikrobiellen Pathogenese am Standort Erlangen bleibt das vorrangige Ziel des ECI.

Lehre

Die am ECI beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Forschungsgruppen sind an einer Reihe von interdisziplinären Lehrveranstaltungen beteiligt. Dazu gehören die Querschnittsvorlesungen in der humanmedizinischen Ausbildung (Q4 Infektiologie und Immunologie), aber auch die Organisation von Gastvorträgen auf dem Gebiet der Infektionsforschung.

Ausgewählte Veranstaltungen

- 01.07.2011
S. Roberts, PhD
Pacific University, School of Pharmacy, Hillsboro, Oregon, USA
“Characterization of the Polyamine Pathway in Leishmania as a Potential Therapeutic Target”
- 19.07.2011
M. Brigi, MD
Brigham and Women's Hospital, Department of Pathology and Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, Harvard Medical School, USA
“Mechanisms that drive NKT cell activation during infections”
- 21.07.2011
Prof. Dr. N. Gow, PhD
School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, UK
“The fungal cell wall: Biosynthesis and immune recognition”
- 15.08.2011
Dr. M. Kvansakul, PhD
Laboratory Head, Department of Biochemistry, La Trobe University, Melbourne, Australia
“Death is not an option - structural studies of virus mediated inhibition of apoptosis”
- 15.08.2011
J. Tel
Radboud University Nijmegen Medical Centre
“The potency of human plasmacytoid dendritic cells to induce immune responses in melanoma patients: A phase I clinical trial”
- 13.03.2012
PD Dr. J. Clos
Berhard Nocht Institute for Tropical Medicine
“The Heat Shock Proteins of Leishmania spp. and their Roles in Stress Protection, Signal Transduction, and Immune Evasion”
- 24.07.2012
Prof. Dr. A. Haas
Institute for Cell Biology, University of Bonn
“Reprogramming of host macrophages by Rhodococcus equi”



Imaging Science Institute (ISI)

Sprecher

Prof. Dr. med. Alexander Cavallaro
(Radiologisches Institut)
Gerhard Weller (Siemens Healthcare)

Anschrift

ISI
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8545368
Fax: +49 9131 8535699
alexander.cavallaro@uk-erlangen.de
gerhard.weller@siemens.com
[http://www.radiologie.uk-erlangen.de/
imaging-science-institute/](http://www.radiologie.uk-erlangen.de/imaging-science-institute/)

Aufgaben und Struktur

Das Imaging Science Institute (ISI) in Erlangen ist 2005 als Kooperationsprojekt zwischen Siemens Healthcare und dem Radiologischen Institut der FAU gegründet worden. Der Standort innerhalb der Medizinischen Fakultät am UK Erlangen ermöglicht die praxisnahe Optimierung moderner Bildgebungssysteme, um damit Qualität und Effizienz von Diagnostik und Behandlung zu verbessern. Das ISI stellt die Voraussetzungen zur Verfügung, um neue Entwicklungen für Modalitäten der Bildgebung und für IT Systeme schnell in ein klinisches Umfeld zu bringen.

Neben wissenschaftlichen Evaluationen hat das ISI den Auftrag, Anwender und Techniker in der Bedienung innovativer Systeme zu schulen.

Partner des ISI:

- Siemens AG
- Healthcare Sector
- Industry Sector
- Fujitsu Technology
- Planar Systems, Inc.
- Matrox
- Medtron
- Medrad, INC.
- Barco
- Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie
- BMBF
- Medical Valley EMN e.V.

Forschung

Gegenwärtig wird ein breites Spektrum an Studien im ISI Erlangen betrieben. Die Themen umfassen allerdings nicht nur Fragen nach der Optimierung der gegenwärtigen Bildgebung, sondern auch Methoden für zukünftige Bildgebung. In groß angelegten

Projekten, wie dem Medico Projekt des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie, sollen neue, intelligente medizinische Datenbanken entwickelt werden. Mit Hilfe dieser Programme sollen medizinische Informationen intelligent recherchiert und strukturiert werden, um zukünftig schnell und sicher netzwerk-basierte Hilfe bei diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen zu leisten. Daneben kommt dem ISI eine zentrale Rolle in den Aktivitäten des BMBF geförderten Spitzenclusters Exzellenzzentrum für Medizintechnik „Medical Valley EMN e.V.“ zu.

Täglich werden viele Patienten für wissenschaftliche Zwecke mit den verschiedenen Medizingeräten des ISI Erlangen untersucht. Nur durch eine ausreichend hohe Anzahl praxisgerechter Untersuchungen ist eine Absicherung der Relevanz der Forschungsergebnisse möglich.

Im ISI Erlangen werden Medizingeräte optimiert und weitere Anwendungsmöglichkeiten erarbeitet. Ideen für neue Untersuchungsverfahren und dafür benötigte neue Medizingeräte werden in direktem und partnerschaftlichem Kontakt zwischen klinischen Anwendern und Entwicklern sowie Medizintechnikern der Industrie geboren. Daraus entstehen auch regelmäßig gemeinsam getragene Patente, die die Innovationskraft und die umfassende Kompetenz des ISI Erlangen bestätigen.

Referenzbesuche und Öffentlichkeitsarbeit

Das ISI Erlangen ist auch eine Plattform zur Information anderer Kliniken wie auch der Öffentlichkeit über den neuesten Stand der Forschung und der praktischen Anwendung bildgebender medizintechnischer Verfahren. Neben umfassenden medizinischen Erkenntnissen werden Mediziner und Entscheidungsträger von Gesundheitswesen aus der ganzen Welt über Qualitätssteigerungspotentiale und Möglichkeiten zur Kostensenkung durch den Einsatz neuer Techniken informiert. Innerhalb von acht Jahren seit der Gründung haben etwa 18.000 Menschen aus aller Welt das ISI Erlangen besucht, darunter auch zahlreiche Entscheidungsträger anderer Kliniken bzw. Vertreter der Gesundheitssysteme und Politiker.

Lehre und Fortbildung

Im ISI Erlangen werden zahlreiche Kurse und Workshops für Ärzte, Techniker, Ingenieure und medizintechnische Assistenten angeboten, die aufgrund der hohen fachlichen Kompetenz der Referierenden und der herausragenden Schulungsbedingungen bereits nach kurzer Laufzeit nicht nur national, sondern auch international höchstes Ansehen genießen. Seit Gründung des ISI haben bereits über 7.500 Teilnehmer eine Vielzahl an Fort- und Weiterbildungskurse besucht.



Interdisziplinäres Centrum für Altersforschung (ICA)

Sprecher

Prof. Dr. phil. Frieder R. Lang

Anschrift

ICA
Kobergerstr. 62
90408 Nürnberg
Tel.: +49 911 530296100
Fax: +49 911 530296101
ica-sekretariat@fau.de
www.ica.fau.de

Aufgaben und Struktur

Das Interdisziplinäre Centrum für Altersforschung (ICA, vormals: Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie - IZG) 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 ICA 27 Mitglieder aus vier Fakultäten sowie die Vertreter von fünf assoziierten Institutionen zusammen.

Forschung

Das ICA 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.

Forschungsfeld „Ernährung“

Quantität und Qualität der Ernährung haben bis ins hohe Alter wesentlichen Einfluss auf Gesundheit, Funktionalität und Wohlbefinden. Mit zunehmendem Alter ist eine bedarfsgerechte Ernährung jedoch häufig durch diverse altersbegleitende Erscheinungen und Änderungen der Gesundheits- und Lebenssituation gefährdet. Im Rahmen der Theo und Friedl Schöller-Stiftungsprofessur für Klinische Ernährung im Alter liegt der Forschungsschwerpunkt auf der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Aspekten der Ernährung und der körperlichen und geistigen Funktionalität im hohen Alter. Daneben stehen methodische Fragen der zuverlässigen Erfassung der Ernährungssituation älterer Menschen im Mittelpunkt des Interesses. In einem multizentrischen Projekt wurde darüber hinaus in den letzten Jahren erstmals in

Deutschland die Ernährungs- und Gesundheitssituation pflegebedürftiger älterer Menschen in Privathaushalten umfassend untersucht.

Forschungsfeld „Bewegung“

Gezielte Bewegungsförderung kann die Leistungsfähigkeit und gesellschaftliche Teilhabe im Lebenslauf erheblich verbessern und den Erhalt der Selbstständigkeit unterstützen. Ziel entsprechender Interventionen ist, über den Interventionsrahmen hinaus die Hinführung zu und Bindung an lebenslange körperlich-sportliche Aktivität. Verhaltensorientierte Bewegungstherapie führt bei chronischen Rückenschmerzpatienten in der Rehabilitation zu verbesserter Funktionskapazität, Arbeitsunfähigkeitszeiten sowie Schmerzbewältigungskompetenzen (Projekt: PASTOR). Bewegungsbezogene Interventionen führen bei Älteren zu positiven Effekten auf physische Funktionsparameter, wie Kraft und Gleichgewicht, das Sturzrisiko sowie das Risiko dementieller Erkrankungen und die kognitive Leistungsfähigkeit (Projekt: Standfest im Alter, F.i.A.T., GESTALT I und II). Wichtiger Aspekt für langfristige Änderungen des Bewegungsverhaltens ist die affektive Einstellung zu Bewegung (Projekt: KASPADI). Die Disseminierung bewegungsbezogener Interventionen kann – bei verschiedenen Indikationen – erfolgreich auch internetbasiert erfolgen (Projekte: Rückenwind (Rückenschmerz), ms-intakt, PACE (Multiple Sklerose)). Weiterer Forschungsschwerpunkt ist die motorische Kontrolle, speziell nach Verletzungen sowie bei Personen mit neurologischen Erkrankungen bzw. Bewegungs-/Gangstörungen (z. B. Parkinson-Syndrom, Multiple Sklerose). Neben der individuellen spielt die organisationale bzw. politische Ebene eine zentrale Rolle bei der Bewegungsförderung für ältere Menschen. Ziel ist es u. a., die internen Kapazitäten (z. B. Personalentwicklung, Zieldefinition und Ressourcenverteilung) sowie die organisations- und sektorenübergreifende Vernetzung von Organisationen aus den Bereichen Sport, Gesundheit und Soziales zu verbessern, um das Bewegungsangebot für ältere Menschen auszubauen und optimieren zu können. Wichtige Mittel hierzu sind strukturierte Planungsprozesse und eine bessere Vernetzung von Wissenschaft, Praxis und Politik (EUNAAPA, PASEO). Von besonderem Interesse für die Altersforschung sind Chancen und Hindernisse bei der Integration evidenzbasierter strukturierter Bewegungsprogramme zur Prävention dementieller Erkrankungen in die Praxis von Präventionsanbietern (GESTALT I). Besonderes Augenmerk gilt dabei schwer zu erreichenden Zielgruppen, z. B. sozial benachteiligten Älteren und Nichtbewegern (GESTALT II).

Forschungsfeld „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. 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. Daneben bildet auch die Lebenssituation und Lebensqualität älterer Menschen, die in institutionellen Settings leben, einen inhaltlichen Schwerpunkt. Im Zentrum der Betrachtung stehen hier vor allem Aspekte der sozialen Interaktion von Bewohnern, Angehörigen und professionellen Helfern. Weitere themenübergreifende Forschungsprojekte fokussieren Fragen der Prävention und der Intervention bei demenziellen Erkrankungen sowie im Hinblick auf das altersspezifische Syndrom der „Frailty“ (Gebrechlichkeit). In außerklinischen interdisziplinären Verbundprojekten (z. B. EMN-Moves) wird der Beitrag technischer Assistenzsysteme zur Erhaltung von Gesundheit, Mobilität und Autonomie im Alter untersucht.

Lehre

Die Mehrzahl der Mitglieder des ICA ist am fakultätsübergreifenden Lehrangebot des Master-Studiengangs Gerontologie (M.Sc.) beteiligt. Vereinzelte Lehrangebote, insbesondere in den praxisbezogenen Veranstaltungen, werden auch in Zusammenarbeit mit den assoziierten Mitgliedern des ICA durchgeführt.

Im Rahmen des Studiums der Humanmedizin wird die Vorlesungsreihe Q7 – Medizin des Alters unter der Mitwirkung von zahlreichen Mitgliedern des ICA durchgeführt. Hier werden Inhalte aus den Bereichen Medizin und Ethik vermittelt. Die Mitglieder des ICA unterhalten ein gemeinsames Promotionsprogramm „Gerontologie“, in dem strukturierte Lehrangebote und spezielle Workshops für Promovierende im Fach Gerontologie und den Nachbarfächern (Psychologie, Psychiatrie, Sportwissenschaft) angeboten werden.



Interdisziplinäres Zentrum für augenheilkundliche Präventivmedizin und Imaging (IZPI)

Sprecher

Prof. Dr. med. Georg Michelson &
Prof. Dr.-Ing. Bernhard Schmauss

Anschrift

IZPI
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8544494
Fax: +49 9131 8536435
georg.michelson@uk-erlangen.de
www.izpi.de

Aufgaben und Struktur

An der Medizinischen und Technischen Fakultät besteht Exzellenz in den Bereichen Bilderzeugung, Bildverarbeitung und patientennahe Präventivmedizin. Eingebettet in den Forschungsschwerpunkt Medizintechnik an der FAU, soll das Interdisziplinäre Zentrum für augenheilkundliche Präventivmedizin und Imaging (IZPI) helfen, die Exzellenz auf diesen Gebieten zu verstetigen. Ziel ist es, die Forschungsbedingungen zu verbessern und eine öffentlichkeitswirksame Darstellung der erzielten Forschungsergebnisse zu ermöglichen. Wichtigster Gegenstand des IZPI ist die Entwicklung diagnostischer Methoden im Bereich der Präventivmedizin mit den Schwerpunkten Bildgewinnung und Bildanalyse. Ziel ist, die Erforschung neuer Technologien zur früheren Erkennung von Risikofaktoren oder Frühzeichen von Krankheiten. Handlungsfelder sind (1) die Neu-entwicklung innovativer Technologien und (2) Fortentwicklung etablierter Techniken, basierend auf einer verbesserten Akquisition, Analyse und Prädiktion von Bilddaten. Dabei umfasst die Bilderzeugung die Verbesserung bestehender Technologien zur Bildgewinnung und die Entwicklung neuer Methoden.

Forschung

Wissenschaftler des IZPI aus der medizinischen und technischen Fakultät bearbeiten gemeinsam drittmittelgeförderte Projekte, u. a. im Exzellenzzentrum für Medizintechnik „Medical Valley EMN e.V.“ und im Bereich der Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (SAOT).

(I) Drittmittelgeförderte Projekte mit dem Spitzencuster Medizintechnik „Medical Valley EMN e.V.“

Im Zentrum stehen telemedizinische Applikationen: (1) Telemedizinisches LowCost-Funduskamerasystem: Das Gesamtziel dieses Projektes (A04) ist die Erforschung und klinische Validierung eines telemedizinischen Low-Cost Funduskamerasystems für Schwellenländer zur Früherkennung von diabetischer Retinopathie, hypertensiver Retino-

pathie und Glaukom. Es gelang die Erzeugung von hochauflösenden Fundus-Aufnahmen (siehe Abbildungen) durch Anwendung von Superresolution-Technologien für die klinischen Folgeprozessschritte. Im Rahmen dieses Projektes wurden im Jahr 2012 vier peer-reviewed Artikel publiziert und zwei Patente angemeldet.

(2) E. Atlas: Das Gesamtziel dieses Projektes (A02) ist eine zielgerichtete Erforschung neuer Methoden/Technologien für eine interaktive, augenheilkundliche Bilderdatenbank, die es erlaubt, Bilder mit bereits vordiagnostizierten Bildern zu vergleichen und somit eine Verdachtsdiagnose zu stellen. Als Datenbasis und Referenzbilderdatenbank wird die Bilderdatenbank mit ca. 6.000 vordiagnostizierten Bildern verwendet. Es gelang bereits eine plattformunabhängige, barrierefreie Publikation von Augenbildern und Diagnosen durch Bereitstellung der Bilder für unterschiedliche Plattformen, insbesondere für iOS (Apps für iPhone und iPad) und für Windows 8 (Apps für Tablets unter Windows 8). Im Rahmen dieses Projektes wurden im Jahr 2012 sieben peer-reviewed Artikel publiziert.

(II) Drittmittelgeförderte Projekte in Kooperation mit School of Advanced Optical Technologies (SAOT)

Wissenschaftler des IZPI aus der Medizinischen und Technischen Fakultät bearbeiten gemeinsam verschiedene Projekte in der SAOT im Bereich biologisches und technisches Sehen:

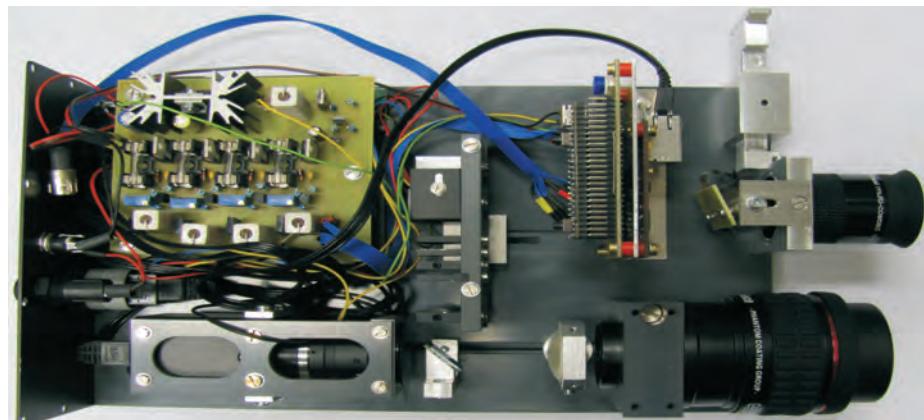
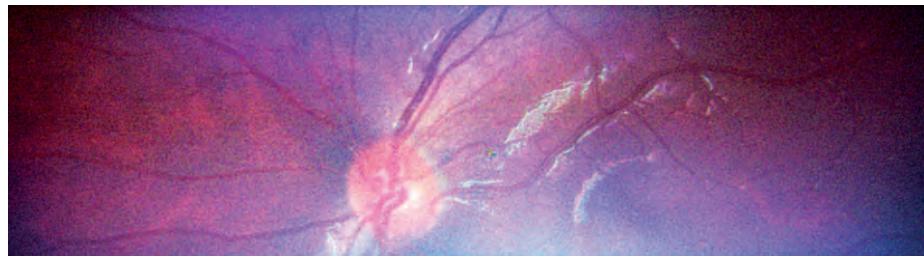
(1) 3-Dimensionales-Sehen: Im Rahmen zweier Promotionsarbeiten wird eine gestengesteu-

erte, interaktive Vorrichtung für das 3D-Sehen erforscht, mit der man gleichzeitig die 3D-Sehfähigkeit messen und trainieren kann. Im Rahmen dieses Projektes wurde eine enge Kooperation mit der University Kunming (Provinz Yunnan, China) begonnen, die in 2012 zu einer Visiting Professorship führte.

(2) MR-DTI der Sehbahn: Mittels der quantitativen Analyse der zerebralen Anteile der Sehbahn mit Hilfe von MR-Diffusion Tenso Imaging (DTI) mit automatischen Bildsegmentierungsalgorithmen können bislang unbekannte Ursachen für Sehminderungen gefunden werden. Im Rahmen dieses Projektes wurden im Jahr 2012 vier peer-reviewed Artikel publiziert.

Lehre

Die am IZPI beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler führen eine Reihe von interdisziplinären Lehrveranstaltungen durch. Es werden Vorlesungen zum Thema „retinale Mikroangiopathie als Frühmarker für kardiovaskuläre Erkrankungen“ und zum Aufbau und der Funktionsweise des „Sehens“ beim Menschen und bei Maschinen angeboten. Ein wöchentliches Kolloquium „Biologisches und Technisches Sehen“ für Studierende der Technischen und Medizinischen Fakultät erfreut sich großer Beliebtheit. Im Rahmen des Studienganges Medizintechnik werden die Vorlesungen „Biologisches und Technisches Sehen“ sowie „Medizintechnische Anwendungen der Photonik“ angeboten.



LowCost-Funduskamera und Aufnahme eines Augenhintergrundes

Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH)

Sprecher

Prof. Dr. med. Hans Drexler
Sprecher und Mitglied des Vorstandes des IZPH

Kontakt

Prof. Dr. med. Peter Kolominsky-Rabas, MBA
Geschäftsführer und Mitglied des Vorstandes
des IZPH

Anschrift

IZPH
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) an der Medizinischen Fakultät der FAU im Jahr 2001 entstand bislang erstmalig in Deutschland ein thematischer Verbund zur Versorgungsforschung. 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, Krankenhausträger, 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 und Technologiebewertung an der FAU und hat im Berichtszeitraum Drittmittel in Höhe von 2,3 Millionen € eingeworben.

Forschung

Innerhalb des Zentrums arbeiten Forschungsgruppen verschiedener Fakultäten gemeinsam

an gesellschaftlich relevanten Fragen der Versorgungsforschung und Technologiebewertung. Den Schwerpunkt bilden Projekte zu Health Technology Assessment (HTA)/Market Access; Gesundheitsförderung/Prävention und Versorgungsforschung.

Projektbereich A: Health Technology Assessment/Market Access

Das Exzellenzzentrum für Medizintechnik „Medical EMN e.V.“ ist im Januar 2010 vom BMBF zum nationalen Spitzencluster gewählt worden. Die Besonderheit dieses Exzellenzzentrums ist die strategische und aktive Vernetzung von Menschen und Methoden aus Medizintechnik, Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie. Innerhalb des Spitzenclusters koordiniert das IZPH das Leitprojekt ‚ProHTA – Prospective Technology Assessment‘. Das vom BMBF mit einer Gesamtsumme von 2,6 Millionen € geförderte Projekt zielt auf die Einrichtung einer wissenschaftlichen Dienstleistungsplattform zur Bewertung innovativer Gesundheitstechnologien bereits im Vorfeld ihrer Entwicklung und Markteinführung. An dem interdisziplinären Projekt beteiligen sich die Medizinische, die Technische sowie die Wirtschaftswissenschaftliche Fakultäten der FAU.

Projektbereich B: 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 Beschäftigten 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 Projektes ist eine nachhaltige gesundheitsfördernde Kultur in Unternehmen, bei der die klassischen Felder der Verhältnis- und Verhaltensprävention mit modernen Managementinstrumenten verbunden werden.

Projektbereich C: Gesundheitsberichterstattung/Epidemiologie

Im Auftrag des BMG werden für die Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes Daten

zur Langzeitversorgung und zu den Kosten der Volkskrankheit Schlaganfall erhoben. Im Rahmen des EU-Verbundprojektes EIS – European Implementation Score - werden Behandlungsvariationen in der stationären Akutversorgung von Schlaganfallpatienten in EU-Mitgliedstaaten evaluiert.

Lehre

Die am IZPH beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie 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 Masterstudienangang „Medical Process Management“ dar.

Medical Immunology Campus Erlangen

Sprecher

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Wissenschaftliche Koordinatorin

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch

Anschrift

Mikrobiologisches Institut -
Klinische Mikrobiologie, Immunologie und
Hygiene
Wasserturmstraße 3-5
D-91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 85 22571
Fax: +49 9131 85 22573
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de
www.mice.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Der Medical Immunology Campus Erlangen wurde im März 2009 als interdisziplinäres Zentrum an der Medizinischen Fakultät der FAU gegründet und dient Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus allen Teilbereichen der Immunologie und Immunbiologie als gemeinsame Organisationsplattform. Der Forschungsverbund vereint verschiedene Institute, Kliniken, Abteilungen, Lehrstühle und Arbeitsgruppen des UK Erlangen, der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät der FAU, des Fraunhofer-Instituts für Integrierte Schaltungen IIS sowie des Max-Planck-Instituts für die Physik des Lichts. Die Hauptaktivitäten des Campus liegen in der Organisation des akademischen Austauschs, der Außendarstellung der Forschungstätigkeiten seiner Mitglieder, der Erarbeitung von Lehrkonzepten für das Fachgebiet Immunologie im Studiengang Molekulare Medizin und der Koordination der Beteiligung an bundesweiten kompetitiven Forschungsförderinitiativen. Die Bündelung der wissenschaftlichen Ressourcen auf dem Gebiet der Immunologie am Standort Erlangen soll den Forschungsschwerpunkt Infektionsforschung und Immunologie der Medizinischen Fakultät stärken und langfristig die Errichtung eines Leibniz-Instituts für Translationale Immunologie und Immuntechnologie ermöglichen. Viermal im Jahr erscheint ein Newsletter des Forschungsverbundes. Hier werden besonders interessante Publikationen der knapp 80 Mitglieder präsentiert sowie Auszeichnungen, Preise und neue Mitglieder vorgestellt.

Forschung

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Medical Immunology Campus Erlangen untersuchen die grundlegenden Mechanismen der Entwicklung, des Aufbaus, der Funktion sowie der Fehlsteuerungen des Immunsystems. Durch die Translation der Ergebnisse in die klinische Anwendung werden neue, personalisierte Methoden zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten, Autoimmun- und chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie Neoplasien entwickelt. Im Berichtszeitraum ist es den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Medical Immunology Campus Erlangen nicht nur gelungen, die Bewilligung der dritten Förderphase des SFB 643 "Strategien der zellulären Immunintervention" (Sprecher: Prof. Dr. G. Schuler) zu erreichen, sondern auch neue DFG-Forschungsverbünde ins Leben zu rufen (GK 1660 "Adaptive Immunität", Sprecher: Prof. Dr. H.-M. Jäck; Klinische Forschergruppe KFO 257 "Chronische Darmentzündung", Sprecher: Prof. Dr. M. Neurath und Prof. Dr. C. Becker).

Lehre

Die Mitglieder des Campus sind an der Lehre in den Studiengängen Humanmedizin und Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät und in den lebenswissenschaftlichen Studiengängen der Naturwissenschaftlichen Fakultät beteiligt. Darüber hinaus organisiert der Forschungsverbund den wissenschaftlichen Austausch in Form eines wöchentlichen Immunologischen Kolloquiums mit nationalen und internationalen Sprechern zu einem breiten, interdisziplinären Themenpektrum. Mit der jährlich stattfindenden Joachim-Kalden-Lecture ehrte Medical Immunology Campus Erlangen 2011 den bereits verstorbenen Nobelpreisträger und Experten für dendritische Zellen, Prof. R.M. Steinman, und 2012 den renommierten B Zell-Immunologen Prof. K. Rajewsky.

Veranstaltungen

In den Jahren 2011 und 2012 lud der Medical Immunology Campus Erlangen insgesamt zu 51 Vortragsveranstaltungen mit in- und ausländischen Gastsprechern ein. Die nachfolgende Zusammenstellung ist eine kleine Auswahl der Gesamtliste, welche auf der Homepage des Zentrums hinterlegt ist.

11.01.2011 Dr. S. Amigorena, Institut Curie, Paris
„Antigen presentation and T cell activation by dendritic cells“

12.04.2011 Prof. M. Karin, University of California, San Diego
„Control of Tumor Progression and Metastasis by Lymphocyte-Produced Cytokines“

03.05.2011 Prof. B. Malissen, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy
„Disentangling the complexity of the dendritic cell networks present in the skin and the thymus“

31.05.2011 Prof. F. Sallusto, Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Schweiz
„Dendritic cells and the demanding task of priming T cell responses“

04.07.2011 Prof. Dr. H. Schöler, Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster
„Induction of Pluripotency: 20 Years of Research“

25.10.2011 Prof. Dr. A. Diefenbach, Universitätsklinikum Freiburg
„Development and Function of Innate Lymphocytes“

15.11.2011 Prof. Dr. E. Latz, Institute of Innate Immunity, Universitätsklinikum Bonn
„Mechanisms of Inflammasome Activation in Inflammatory Diseases“

06.12.2011 Prof. M. Sixt, Institute of Science and Technology Austria, Klosterneuburg
„Mechanisms of Leukocyte Chemotaxis“

17.01.2012 Prof. O. Mandelboim, Hebrew University Hadassah Medical School, Jerusalem
„Inhibition and activation of immune responses by viral and by cellular miRNA“

07.02.2012 Prof. F. Granucci, Department of Biotechnology and Bioscience, University of Milano-Bicocca
„The Multifaceted Roles of CD14 in Innate Immunity“

05.06.2012 Prof. Dr. O. Pabst, Medizinische Hochschule Hannover
„Generating IgA Repertoire Diversity in the Intestine“

19.06.2012 Prof. Dr. T. Hünig, Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg
„Oligodendrocytes enforce immune privilege of the non-infected brain by deleting the peripheral CD8 T-cell repertoire of auto-reactive cells“

10.07.2012 Prof. A. Hayday, Immunology, Infection and Inflammatory Disease, King's College London
„Lymphoid stress-surveillance: the benefits and challenges of useful autoimmunity“

16.10.2012 Dr. A. Lehuen, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Paris Descartes
„Regulatory role of NKT cells in viral infection and autoimmune diabetes“

06.11.2012 G. Eberl, PhD, Lymphoid Tissue Development Unit, Institut Pasteur, Paris
„Innate lymphoid cells and intestinal homeostasis“

27.11.2012 Prof. D. Schendel, Institut für Molekulare Immunologie, Helmholtz Zentrum München
„Selection and use of high-affinity T cell receptors in designer lymphocytes for adoptive cell therapy“

Medizintechnisches Test- und Anwendungszentrum (METEAN) des Fraunhofer-Instituts für Integrierte Schaltungen IIS

Sprecher

Dipl.-Inf. Christian Weigand, Fraunhofer IIS

Kontakt

PD Dr.-Ing. Thomas Wittenberg, Fraunhofer IIS

Anschrift

METEAN
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 7767301
Fax: +49 9131 7767309
www.metean.de

Aufgaben und Struktur

Ziel und Arbeitsschwerpunkt des METEAN ist es, in Kooperation mit regionalen Partnern aus der Industrie, aus Forschungseinrichtungen sowie dem UK Erlangen die medizintechnische Forschungskompetenz des Fraunhofer-Instituts für Integrierte Schaltungen (IIS) mit klinisch-ambulanter Anwendungsexpertise synergistisch zu verbinden, um Forschungsideen mit medizinischen und klinischen Bedarfssituativen abzugleichen und Perspektiven für innovative marktgerechte Produkte zu eröffnen.

Die Einrichtung METEAN ist nicht nur zentral an der Medizinischen Fakultät in Räumen des UK Erlangen angesiedelt, sondern wird auch durch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus technischer und klinischer Forschung gleichermaßen getragen. Die Einbeziehung von Projektpartnern in die Entscheidungsprozesse der Aktivitäten reicht dabei bis zur Möglichkeit, durch Beteiligung ein Mitgestaltungsrecht an der Platzierung von Forschungsthemen und damit der strategischen Ausrichtung wahrzunehmen.

Forschung

Computer Assistierte Mikroskopie

Die Analyse von Zellen mittels Fluoreszenzmikroskopie hat sich als Standard in der Mikrobiologie, Virologie und Immunologie etabliert. Forschungsziel des im SFB 796 integrierten Projektes ist die Konzeption und Entwicklung generischer Bildverarbeitungsmethoden, die in der Lage sind, viele ähnliche Aufgabenstellungen bei der Auswertung von Fluoreszenzbildern nach einem Trainingsmodus selbstständig durchzuführen. Zu den Kernproblemen der Zellbildanalyse gehört die automatische Detektion von Zellen im Bild sowie deren Segmentierung. Entsprechend werden unterschiedliche Segmentierungsverfahren für fluoreszenzge-

färbte Zellen in unterschiedlichen Präparationen entwickelt und erforscht, die sich durch eine entsprechend geeignete Trainingsphase auf einigen wenigen Bildern selbst parametrisieren, um anschließend die Segmentierung autonom und robust auf ähnlichem Bildmaterial zu berechnen.

Entscheidungsunterstützende Systeme

Im Kontext des Forschungsgebietes „Computer-Assistierte Diagnose“ (CAD) werden „intelligente“ Systeme für die rechnergestützte Erkennung, Auswertung und Interpretation von Läsionen in unterschiedlichen Bildmodalitäten (Endoskopie, Kolposkopie, Mammographie) erforscht und entwickelt. Ziel dieser Projekte ist die Entwicklung von CAD-Systemen für eine verbesserte Früherkennung von dysplastischem Gewebe im Kontext von Screeningprogrammen sowie einer objektiven Differentialdiagnose. Im Rahmen der „International Max-Planck Research School for Optics and Imaging“ sowie des BMBF-Spitzenclusters „Exzellenzzentrum Medizintechnik-Medical Valley EMN e.V.“ werden zusammen mit dem Radiologischen Institut Methoden zur computerbasierten Charakterisierung und Analyse der in digitalen Mammographien und Tomosynthesenbildern abgebildeten Läsionen untersucht und evaluiert. Im Rahmen einer vorklinischen Studie wurde gezeigt, dass ein solches CAD-System die Be fundung von Mikroverkalkungen in Mammogrammen verbessern kann.

Analyse und Fernübertragung von Biosignalen des respiratorischen und kardiovaskulären Systems

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 4, der Anästhesiologischen Klinik und der Max-Schaldach Professur für Medizintechnik werden Methoden erforscht, mit deren Hilfe Biosignale des respiratorischen und kardiovaskulären Systems kontinuierlich nicht-invasiv erfasst werden, um therapierelevante Parameter für das Hämodynamik-Monitoring zu extrahieren. Ein wichtiger Teil dieser Arbeiten beschäftigt sich mit der Entwicklung eines am menschlichen Körper applizierbaren Laborprototyps zur Langzeiterfassung des zentralen arteriellen Blutdruckes unter Alltagsbedingungen. Ein weiteres Forschungsziel stellt die Modellierung der arteriellen Pulskurve anhand mathematisch-statistischer Methoden dar. Die informationstheoretische Charakterisierung der Interaktion zwischen respiratorischem und kardiovaskulärem System gibt Aufschlüsse über die physiologisch-pathophysiologischen Aspekte der gegenseitigen Beeinflussung und Regulation.

Ziel des BMBF-Projektes „KARDIKOM Wireless“ ist ein kontinuierliches Monitoring von Patienten mit kardialen Risikokonstellationen sowohl im stationären als auch im außerklinischen Umfeld. Das im Projekt SOMATEK entwickelte tragbare Vitalsensorik-System wurde nach erfolgter Mikrosystemoptimierung zu einem Medizinprodukt der Klasse IIa zertifiziert. Darauf aufbauend wurden in Kooperation mit der Kardiologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg und der hiesigen Anästhesiologischen Klinik zwei klinische Anwendungsbeobachtungen durchgeführt. Während in Heidelberg das „KARDIKOM Wireless“ System im innerklinischen Einsatz und dessen Einbindung in ein Krankenhausinformationssystem getestet werden soll, steht in Erlangen die Untersuchung von Benutzerfreundlichkeit, Nutzerakzeptanz und Alltagstauglichkeit im außerklinischen Umfeld im Vordergrund.

Lehre

Im METEAN werden Studierende der Fachrichtungen medizinische und allgemeine Informatik, Medizin- und Elektrotechnik, Physik und Mathematik der FAU sowie der umliegenden Fachhochschulen durch Vergabe und Betreuung von Praktika sowie Bachelor- und Masterarbeiten ausgebildet. Ergänzend beteiligen sich Beschäftigte an verschiedenen Vorlesungseinheiten der Medizinischen und Technischen Fakultät.

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin (NFZ)

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens

Anschrift

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum
Glückstraße 6
D-91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529110
Fax: +49 9131 8529111
adoebl@molmed.uni-erlangen.de
www.molmed.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das NFZ ist eine Forschungseinrichtung der Medizinischen Fakultät. In diesem Zentrum sind zwei Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II (Molekulare Pathogeneseforschung und Molekulare Tumorforschung), die Abteilung für molekulare Immunologie, eine Abteilung der Genetik (Naturwissenschaftliche Fakultät) sowie die beiden Nachwuchsgruppen des IZKF der Medizinischen Fakultät untergebracht. Darüber hinaus werden zeitlich begrenzt Laborflächen für klinische Forschergruppen vergeben. Die Intention des Forschungszentrums ist, die biomedizinische Forschung der Medizinischen Fakultät zu stärken, indem Kooperationen zwischen Grundlagen- und klinischen Forschern angeregt werden. Auch soll jungen klinischen Forschern die Möglichkeit gegeben werden, kompetitive biomedizinische Forschungsprojekte unter der Infrastruktur eines modernen Forschungsinstitutes zu verfolgen.

tierung (FACS), konfokale Laser-Mikroskopie, Oberflächen-Plasmon-Resonanz sowie Tierställe für alle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zur Verfügung.

Im NFZ werden Lehrveranstaltungen (Vorlesung, Seminare und Praktika) für Studierende der Humanmedizin und Molekularen Medizin angeboten.



Forschung und Lehre

Die Forschungsschwerpunkte des NFZ umfassen verschiedene Themen der Molekularen Pathogeneseforschung, einschließlich Tumorforschung, Bindegewebeforschung sowie verschiedene immunologische und genetische Aspekte. Mit der Neubesetzung des Lehrstuhls für Experimentelle Medizin I im Jahr 2011 mit Prof. Dr. D. Müller war der Themenschwerpunkt Herz-Kreislauf-Forschung hinzugekommen. Der Lehrstuhl ist mit dem Ausscheiden von Prof. Dr. D. Müller seit Oktober 2012 vakant.

Das NFZ ist hervorragend für zell- und molekularbiologische Forschung ausgestattet und bietet eine Vielzahl von biochemischen, immunologischen und zellbiologischen Seminaren, Gastvorträgen und Lehrveranstaltungen für Studierende an. Das NFZ stellt als zentrale Ausstattung u. a. Fluoreszenz-aktivierte Zellsor-

Zentralinstitut für Medizintechnik (ZiMT)

Sprecher

Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger

Kollegiales Leitungsgremium

Prof. Dr. Ben Fabry
Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger
Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Schüttler

Anschrift

ZiMT
Henkestraße 91
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526861
Fax: + 49 9131 8526862
geschaefsstelle@zimt.uni-erlangen.de
www.zimt.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Medizintechnik ist einer der Schwerpunkte der FAU. Rund 50 Professorinnen und Professoren sowie Lehrkräfte arbeiten in diesem Bereich und sind im Zentralinstitut für Medizintechnik (ZiMT) zusammengeschlossen. Die Koordinierung der Kompetenzen der zahlreichen Kooperationspartner sowie die nationale und internationale Sichtbarkeit zählen zu den Kernaufgaben des ZiMT. Es ist eine Organisationseinheit, die das medizintechnische Profil der FAU schärft und die Rahmenbedingungen für die interdisziplinäre Zusammenarbeit im diversifizierten Forschungsfeld der Medizintechnik verbessert. Geführt wird das ZiMT von einer interdisziplinären kollegialen Leitung, der Prof. Dr. J. Hornegger (Technische Fakultät), Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler (Medizinische Fakultät) und Prof. Dr. B. Fabry (Naturwissenschaftliche Fakultät) angehören. Operativ wird das Zentralinstitut von einer Geschäftsstelle geleitet, der Dr. K. Höller als Geschäftsführer vorsteht.

Forschung

Der Wissenschaftsschwerpunkt „Medizintechnik“ ist an der FAU in ein hervorragendes Forschungsumfeld eingebettet. Besonders die positive Entscheidung des Spatencluster-Wettbewerbs des BMBF für das Exzellenzzentrum für Medizintechnik „Medical Valley EMN e.V.“ kam der Profilstärkung des Standortes zugute, dessen Projektanträge und deren Koordination im ZiMT zusammenlaufen. Die enge Zusammenarbeit mit Siemens Healthcare, dem Fraunhofer IIS und circa 50 medizintechnischen Unternehmen der Metropolregion komplettiert die exzellente Forschungsumgebung an der FAU. Alle Aktivitäten innerhalb der FAU bündelt das ZiMT gemeinsam mit Vertretern des UK Erlan-

gen. Die Aufgabe ist der Ausbau des Forschungsnetzwerkes im Schwerpunktbereich Medizintechnik innerhalb und außerhalb der FAU. Außerdem sorgt das Institut für eine transparentere Außendarstellung des hoch dynamischen Bereichs der Medizintechnik an der FAU. Zahlreiche Lehrstühle der FAU, vor allem die der Technischen, Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Fakultät sowie der Fachbereich Wirtschaftswissenschaften, beschäftigen sich mit Forschungsfragen rund um die Medizintechnik, u. a. Medizinische Biotechnologie, Biomaterialien, Medizinische Bildgebung und Verarbeitung, Molekulare Bildgebung, MR-Bildgebung, Computational Medicine, Medizinische Informatik, Medizinisches Prozessmanagement, Bioinformatik, Medizinische Bildverarbeitung, Physikalisch-Medizinische Technik und Gesundheitsmanagement.

Lehre

Nicht nur auf dem Feld der Forschung, sondern auch in der Lehre spiegelt sich die Bedeutung des Wissenschaftsschwerpunktes „Medizintechnik“ an der FAU wider. Der ingenieurwissenschaftliche Bachelor-Studiengang Medizintechnik konnte sich von Anfang an einer hohen Bewerberanzahl erfreuen und ist bis heute einer der größten Studiengänge der Technischen Fakultät. Dies ist neben dem Ziel einer möglichst geringen Abbrecherquote auch der Grund für die Einführung eines Eignungsfeststellungsverfahrens. Zwar erfordert dies einen hohen Arbeitsaufwand, aber es wird eine sehr geschätzte individuelle Beratung bereits im Vorfeld des Studiums ermöglicht. Insbesondere Fächer der Informatik, Elektrotechnik, Elektronik und Informationstechnik, des Maschinenbaus, der Werkstoffwissenschaften sowie des Chemie- und Bioingenieurwesens sind in den Studiengang Medizintechnik eingebettet. Gleich in den ersten Semestern werden zudem Grundlagen in Mathematik, Physik und Medizinischen Fächern gelegt, aber auch Einblicke in Bereiche der Kultur-, Geistes- und Wirtschaftswissenschaften geboten. Des Weiteren zeichnet sich der Studiengang durch seine ungewöhnlich hohe Frauenquote aus, die bei über 50% liegt. Dies wird bis heute in keinem anderen ingenieurwissenschaftlichen Bereich erreicht.

Seit dem Wintersemester 2011/12 wird auch der Masterstudiengang Medizintechnik angeboten, der die interdisziplinäre Ausbildung von Ingenieuren realisiert und die Absolventen in anspruchsvollen interdisziplinären Ingenieurätigkeiten auf höchstem Niveau ausbildet. Angebotene Spezialisierungen beruhen auf den Fachrichtungen Medizinelektronik (Elektrotechnik), Medizinische Bild- und Datenverarbeitung (Informatik) und

Medizinische Gerätetechnik, Produktionstechnik und Prothetik (Maschinenbau, Werkstoffwissenschaften).

Ende 2012 wurden sowohl der Bachelor- als auch der Masterstudiengang im Sinne der Qualitätssicherung akkreditiert. Im Vergleich mit anderen akkreditierten Studiengängen an der FAU war allein Medizintechnik ohne explizite Auflagen. Somit wurde bestätigt, dass der Studiengang über klar definierte und valide Ziele verfügt, die anhand des bestehenden Konzeptes auch umgesetzt werden können, und dass die organisatorischen und ressourcenmäßigen Voraussetzungen gegeben sind.

3-D Imaging in Medicine

Mit dem Ziel, die herausragende Position in Wissenschaft, Forschung und Entwicklung unseres Landes international zu bewerben und das Zusammenwirken und den Austausch mit führenden Kompetenzträgern im Bereich der Medizintechnik über Landesgrenzen hinweg zu fördern, hat das BMBF eine Initiative zur Werbung für den Forschungsstandort Deutschland gestartet. Unter dem Motto „Deutschland – Land der Ideen“ werden in wichtigen Zielländern die Attraktivität Deutschlands und seiner Forschungslandschaft präsentiert, um verstärkt neue, branchenspezifische Kooperationen zu initiieren. Durchgeführt werden Präsentationen auf Fachkongressen und -tagungen sowie Workshops und Kooperationsbörsen. Das BMBF hat acht Teilnehmer als förderwürdig befunden, die seine Ziele auf herausragende Art verkörpern. Unter der Federführung des ZiMT etablieren die Partner hierfür mit dem Thema „3-D Imaging in Medicine – Cutting Edge Research in Germany’s Medical Valley“ Auslands-Workshops mit dem Ziel, internationale Graduiertenschulen und Kooperationen zu bilden. Erlangen bietet so weltweit einzigartige Möglichkeiten für junge Wissenschaftler in der medizinischen 3-D Bildgebung. Die Ausweitung der Studien- und Forschungscooperationen auf international attraktive und renommierte Einrichtungen – z. B. die Stanford und Johns Hopkins Universities in USA – und den wirtschaftlich wichtigen Partnern, wie Brasilien und China, wurden in diesem Rahmen bereits erfolgreich gestaltet. Auch die Etablierung von studentischen Austauschprogrammen mit den genannten Einrichtungen in Amerika und Brasilien und einer international orientierten Graduiertenschule mit der Peking University und der FAU sind bereits umgesetzt.



Sonderforschungsbereich 643:

Strategien der zellulären Immunintervention

Sprecher:

Prof. Dr. med. univ. 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, Ende 2012 wurde die dritte Förderperiode (2013 bis 2016) von der DFG genehmigt. 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 und entzündlichen 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.

Forschung

Im Folgenden werden repräsentativ einige Projekte kurz dargestellt:

Im Teilprojekt von Prof. Dr. 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. Im Mittelpunkt des Forschungsprojektes von PD Dr. U. Schleicher und Prof. Dr. C. Bogdan stehen natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und ihre Effektorfunktionen bei der Immunabwehr einer Infektion mit dem intrazellulären Parasiten Leishmania. Ziel ist es hierbei, wesentliche Mechanismen aufzuklären, die zur Aktivierung der NK-Zellen bei einer Leishmanien-Infektion führen.

Prof. Dr. D. Dudziak entwickelt in ihrem Teilprojekt neue Strategien zur Antigenbeladung von Dendritischen Zellen (DZ) und untersucht DZ-Subpopulationen im humanen Gewebe. Diese Untersuchungen sollen wichtige Erkenntnisse in der Tumor-Therapie beim Menschen aufzeigen.

Im Teilprojekt von Prof. Dr. F. Nimmerjahn stehen Antikörper im Mittelpunkt. Diese sind ein essentieller Bestandteil des körpereigenen Verteidigungssystems gegen eingedrungene pathogene Mikroorganismen und zeigen vielversprechende Resultate in der Tumorthерапie. Die Zelltypen, welche hierbei die entscheidende Rolle spielen, sollen unter Verwendung von in vivo Modellsystemen näher charakterisiert werden. Als Modellsystem für die Antikörper-vermittelte Zytotoxizität wird ein Melanoma-Tumormodell verwendet.

Im Teilprojekt von Prof. Dr. M. Herrmann steht die Immunmodulation durch apoptotische Zellen, nekrotische Zellen und Annexine im Mittelpunkt. Sterbende Zellen sind aufgrund rascher Erkennung und Beseitigung durch Phagozyten im Allgemeinen schwach immunogen oder gar tolerogen. Die Exposition unreifer Glykoproteine und des Phospholipids Phosphatidylserin stellen hierbei Signale für die Phagozytose toter (nekrotischer) bzw. sterbender (apoptotischer) Zellen dar. Das Teilprojekt von Prof. Dr. T. Winkler und Prof. Dr. 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 Patientinnen und 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. Dies stellt die Basis für die in der neuen Förderperiode geplante erste klinische Studie mittels adoptivem Transfer von CMV-spezifischen Memory B-Zellen bei Knochenmark-transplantierten Patienten dar.

Im Teilprojekt von Prof. Dr. 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 Dr. E. Zinser und Prof. Dr. 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 Haut-, Herz- und Hornhaut-Transplantaten deutlich zu verrinern. Diese Befunde stellen die Basis für die weitere präklinische und klinische Entwicklung dar.

Die transkriptionelle Regulation und die pathogenetische Relevanz des IL-28/IL-29 Zytokin-Systems bei Colitis und Colitis-assoziiertem Kolonkarzinom stehen im Mittelpunkt des Forschungsprojekts von Prof. Dr. J. Siebler und Prof. Dr. M. Neurath. Die transkriptionelle Steuerung der IL-28/IL-29 Expression wird hierbei in murinen T-Zellen untersucht. Die funktionelle Bedeutung von IL-28/IL-29 für die Immunpathogenese von Colitis und Colitis-assoziiertem Colonkarzinom wird in vivo anhand muriner Krankheitsmodelle charakterisiert. Ziel des Projekts von PD Dr. B. Schuler-Thurner, PD Dr. N. Schaft und Prof. Dr. 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. Eine weitere Studie, bei welcher die DZ mit RNA für die Tumoralantigene MAGE-3, MelanA und Survivin beladen wurden, wurde inzwischen abgeschlossen. Darüber hinaus werden neue und verbesserte Methoden zur Antigenbeladung und DZ-Modulation mittels RNA-Transfektion entwickelt.

Im Teilprojekt von Prof. Dr. G. Fey und Prof. Dr. W. Hillen stand die Erzeugung und funktionelle Erprobung neuer Antikörper-abgeleiteter Wirkstoffe zum Einsatz gegen die Akute Myeloische Leukämie (AML) im Mittelpunkt. Dabei sollten Antikörper-abgeleitete chimäre Proteine erzeugt werden, die spezifisch an Zellen von AML Patienten binden und eine anfusionierte Todes-Domäne besitzen. Als Todes-Domänen dienten humanes tBid und AIF (apoptosis inducing factor). Als Zielantigene wurden CD33 und CD123 gewählt, da diese auf AML Leukämie-Stammzellen (LSC) besonders hoch exprimiert sind. Dieses Projekt hat zur Gründung der neuen Start-up Biotech-Firma SpectraMab geführt, welche plant, diesen Ansatz bis zur klinischen Anwendung weiter zu entwickeln.

Im Teilprojekt von Prof. Dr. 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. In der neuen Förderperiode steht der adoptive Transfer von CMV/EBV-Multi-Epitop-spezifischen T-Zellen bei Knochenmark-transplantierten Patienten im Rahmen einer klinischen Studie im Mittelpunkt.

Sonderforschungsbereich 796: Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen

Sprecher:

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Sonnewald

Ansprechpartner in der

Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. med. Thomas Stamminger

Anschrift:

Staudtstraße 5
91058 Erlangen
Tel.: +49 9131 8528256
Fax: +49 9131 8528254
usonne@biologie.uni-erlangen.de
www.sfb796.forschung.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Der seit Januar 2009 bestehende SFB 796 „Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen“, der im Jahr 2012 erfolgreich für eine neue Förderperiode begutachtet wurde, hat als gemeinsames Ziel die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen der Interaktion zwischen mikrobiellen Pathogenitäts- und Wirtsfaktoren und die Entwicklung neuartiger Strategien der Immunisierung und Intervention auf Basis der erarbeiteten Wechselwirkungs-/Erkennungsmechanismen. Hierzu sollen zum einen Interaktionen zwischen bekannten Pathogenitätsfaktoren (z. B. bakteriellen Typ III-Effektoren, viralen Transportproteinen) und deren Zielstrukturen molekular beschrieben werden. Zum anderen sollen neue Pathogenitätsfaktoren und deren Funktion für die Pathogenese (z. B. Proteaseaktivität) untersucht werden.

Der von der Naturwissenschaftlichen Fakultät initiierte SFB ist interfakultär angelegt. Neben Arbeitsgruppen aus der Medizinischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät ist auch das Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen (IIS) beteiligt.

Durch Einbeziehung pflanzlicher und humaner Systeme wird ein breites Spektrum möglicher Interaktionen abgedeckt, wodurch universelle und spezifische Mechanismen der Pathogenese erkannt werden sollen. Die Integration pflanzlich- und humanorientierter Arbeitsgruppen, die sich mit der Aufklärung grundlegender Mechanismen der Pathogen-Wirtsinteraktion beschäftigen, sowie die Einbindung einer zentralen Technologieplattform zur Untersuchung von Struktur-Funktionsbeziehung, machen den innovativen Charakter des SFB aus. Aktuell umfasst der SFB 16 verschiedene Projekte, die sich in drei untereinander vernetzte Schwerpunkte einteilen lassen:

- A) strukturelle Basis molekularer Interaktionen,
- B) Reprogrammierung zellulärer Prozesse und
- C) Replikationsstrukturen und Transportprozesse.

Forschung

Projektbereich A: Strukturelle Basis molekularer Interaktionen

Verbindendes Element der Projekte im Teilbereich A ist die gezielte Untersuchung von Protein-Protein Wechselwirkungen, die für den Wirkmechanismus ausgewählter mikrobieller Effektoren verantwortlich sind. Das bedeutet, dass den einzelnen Projekten biologisch gut definierte Effektor-Wirtsfaktor(en) Interaktionen zu Grunde liegen, deren strukturelle Basis aufgeklärt werden soll.

Einer Vielzahl unterschiedlicher Wirtsproteine stehen häufig nur wenige mikrobielle Effektorproteine gegenüber, die in unterschiedliche zelluläre Prozesse eingreifen. Dies bedeutet, dass einzelne Effektorproteine die Fähigkeit besitzen, unterschiedliche Wirtsproteine zu binden. Die Aufklärung der strukturellen Voraussetzungen für diese Promiskuität ist eine zentrale Fragestellung mehrerer Projekte des Teilbereiches A.

Projektbereich B: Reprogrammierung zellulärer Prozesse

Der Projektbereich B verfolgt das gemeinsame Ziel Mechanismen aufzuklären, über die mikrobielle Effektorproteine zelluläre Leistungen umprogrammieren. Gerade bei intrazellulär aktiven Infektionserregern konnten in den letzten Jahren wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden, wie mikrobielle Effektorproteine zelluläre Prozesse nutzen, um Virulenz zu erzeugen. Darüber hinaus wurde auch erkannt, dass zelluläre Proteine als Restriktionsfaktoren einer Infektion wirken können. Da das Wechselspiel dieser Prozesse für die Pathogenität des jeweiligen Erregers essentiell ist, sind detaillierte Kenntnisse der molekularen Mechanismen Voraussetzung für die Entwicklung neuer Interventionsstrategien.

Insgesamt sollen im Projektbereich B an unterschiedlichen Wirts-/Pathogenbeziehungen gemeinsame, konservierte Mechanismen erkannt werden, über die mikrobielle Effektoren in zelluläre Prozesse eingreifen.

Projektbereich C: Replikationsstrukturen und Transportprozesse

Die übergeordnete Fragestellung des Projektbereiches C ist die Rolle von mikrobiellen Effektoren bei der Steuerung von Transportvorgängen während der viralen Vermehrung und der Anpassung von bakteriellen Erregern an eine Lebensweise in Wirtszellen und Geweben.

Viren und intrazelluläre bakterielle Erreger greifen in Transportprozesse ihrer Wirtszellen ein. Effektorproteine von bakteriellen Typ III Sekretionssystemen verursachen eine Umleitung des Vesikeltransports entlang der Mikrotubuli und

erzielen damit die Ausbildung eines neuen Erreger-haltigen Organells.

In den verschiedenen Teilprojekten sollen die Mechanismen aufgeklärt werden, über die virale und bakterielle Proteine den zellulären Transport modulieren können.

Zentrales Projekt Z

Ergänzt werden die Projektbereiche A-C durch einen Z-Bereich, der neben dem administrativen Projekt eine Technologieplattform zur Proteinkristallisation und Massenspektrometrie umfasst, die eine detaillierte Untersuchung von Struktur-Funktionsbeziehungen ermöglicht.

Schwerpunktprogramm 1468 „Osteoimmunologie – IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Mutual Interactions between the Immune System and Bone“

Sprecher

Prof. Dr. med. Georg Schett

Anschrift

Medizinische Klinik 3 –
Immunologie und Rheumatologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539109
Fax: +49 9131 8534770
georg.schett@uk-erlangen.de
www.medizin3.uk-erlangen.de

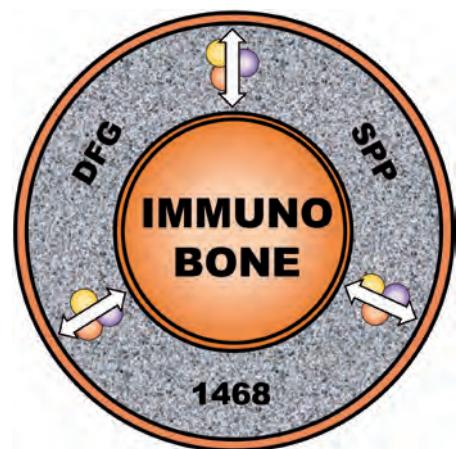
Aufgaben und Struktur

Das interdisziplinäre Schwerpunktprogramm (SPP) „Osteoimmunologie – IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Mutual Interactions between the Immune System and Bone“ erforscht das molekulare, zelluläre und klinische Zusammen- und Wechselspiel zwischen dem körpereigenen Immun- und Knochensystem des Menschen. IMMUNOBONE startete 2010 mit 26 Projektgruppen und einem Fördervolumen von insgesamt 7,3 Millionen € in die erste Förderperiode. Nach erfolgreicher Begutachtung Anfang 2013 ist das Schwerpunktprogramm für eine weitere dreijährige Förderperiode von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bewilligt worden. Der interdisziplinäre Verbund setzt sich aus 20 Arbeitsgruppen aus 15 verschiedenen Forschungseinrichtungen aus den Bereichen osteologischer Orthopädie, Rheumatologie und Immunologie zusammen.

Forschung

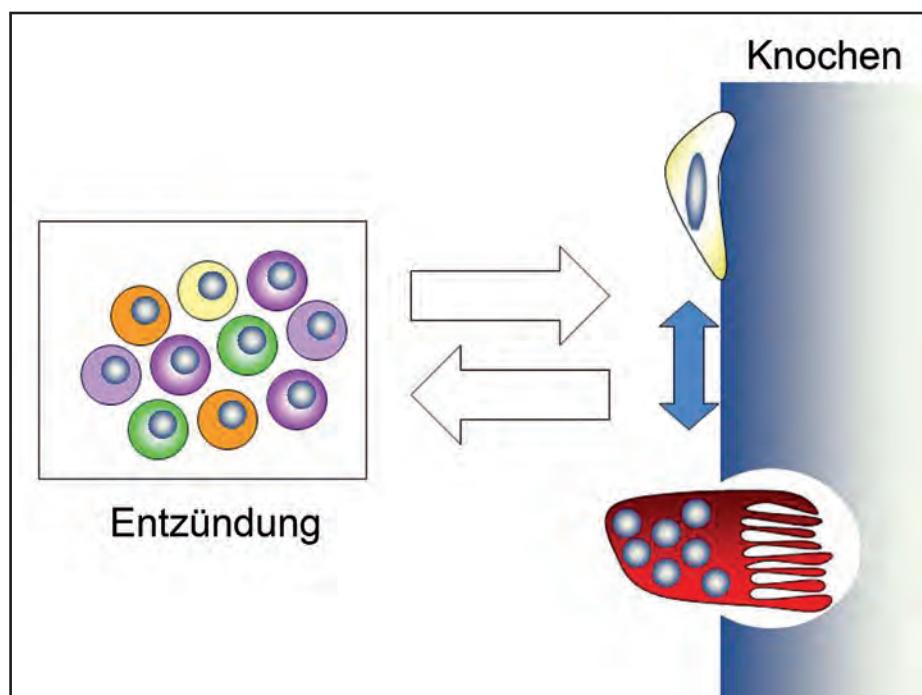
Bei der Osteoimmunologie handelt es sich um einen neuen Forschungsbereich, der an der Hypothese ansetzt, dass es eine enge Verbindung zwischen dem Immun- und Skelettsystem gibt. Die Forscher vermuten eine Kommunikation zwischen beiden Systemen und gehen davon aus, dass das Wechselspiel zwischen Knochen und Immunsystem Einfluss auf Krankheiten wie Osteoporose oder Arthrose hat. Erste Erkenntnisse über die Interaktion zwischen dem Immun- und dem Skelettsystem wurden durch die Entdeckung des Proteins Receptor Activator of NF-κ B Ligand (RANKL) in den letzten zehn Jahren gewonnen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Moleküle auf der Oberfläche von Immunzellen den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Wie das Immunsystem den Knochen beeinflusst, ist hingegen noch unklar. Die Etablierung des interdisziplinären Verbundprojekts basiert auf klinischen Beobachtungen. Demnach

können überschießende Immunreaktionen und die sich daraus ergebenen Entzündungskrankheiten Knochen schädigen und Gelenke zerstören. Welche Mechanismen und Botenstoffe die übersteigerten Immunreaktionen auslösen, wird im Rahmen des IMMUNOBONE - Konsortiums erforscht. Zusätzlich soll die Rolle des Knochens als „Schule“ für die Immunzellen untersucht werden. Da das Knochenmark die sogenannte Heimstätte des blutbildenden Systems und damit auch der späteren Immunzellen darstellt, ist davon auszugehen, dass die beiden Systeme miteinander interagieren. Der Knochen steht dem Immunsystem als Kommunikationskanal zur Verfügung, der die Entwicklung und Funktion des Immunsystems erst verwirklicht. Umgekehrt modellieren Prozesse des Immunsystems, wie eine Entzündung, den Knochen. Letztendlich soll das Schwerpunktprogramm dazu beitragen, entzündungshemmende Therapien zu verbessern, um den Knochenabbau zu hemmen.



Lehre

Die an dem Immunbone – Schwerpunkt beteiligten Forschergruppen betreuen sowohl Grundlagen- als auch klinisch-orientierte medizinische und biologische Dissertationen. Weiter sind die Leiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studenten verschiedener Fachrichtungen (Medizin/Molekulare Medizin) beteiligt.



BMBF-Spitzencluster Exzellenzzentrum für Medizintechnik „Medical Valley EMN“

Sprecher

Prof. Dr.-Ing. Erich R. Reinhardt

Stellvertretender Sprecher und Ansprechpartner in der Medizinischen Fakultät

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

Anschrift

Medical Valley EMN e. V.
Henkestraße 91
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 5302863
Fax: +49 9131 9704921
team@medical-valley-emn.de
www.medical-valley-emn.de

Aufgaben und Struktur

Am 26.01.2010 wurde das Medical Valley EMN mit seinem Antrag „Exzellenzzentrum für Medizintechnik“ als einer von fünf Gewinnern im Spaltencluster-Wettbewerb des BMBF bekannt gegeben. Das entscheidende Alleinstellungsmerkmal des Spaltenclusters Medical Valley EMN liegt in der gemeinsamen Zielsetzung aller industrieller und akademischer Clusterpartner, nur Produkte, Dienstleistungen und Lösungen forschungsbasiert und interdisziplinär weiterzuentwickeln, die helfen, die Effektivität und Effizienz der Gesundheitsversorgung überprüfbar zu verbessern.

Im Juli 2012 wurden die großen Fortschritte bei der Strategiumsetzung durch die unabhängige Spaltencluster-Jury bestätigt. Zentrale Bewertungskriterien für die Entwicklung im Cluster waren die erreichten Fortschritte bei der Umsetzung der Clusterstrategie wie auch die Fortschritte hinsichtlich der Erreichung der gesteckten Ziele. Die Spaltencluster-Projekte leisteten hierzu entscheidende Beiträge. Innerhalb der Projekte wurde der jeweilige Beitrag zur Steigerung der Effizienz der Gesundheitsversorgung abgeschätzt. In Summe ergibt sich potenziell allein für Deutschland eine Reduktion der Gesundheitsausgaben von mehr als 7,5 Milliarden € pro Jahr bei zumindest gleichbleibender Qualität der Gesundheitsversorgung. Die Produkte und Dienstleistungen, die in den Projekten entwickelt werden, sind aufgrund ihrer Innovationshöhe sehr wettbewerbsfähig und damit geeignet, Marktanteile zu gewinnen. Das geschätzte Umsatzpotenzial für einige der Produkte und Dienstleistungen liegt bereits jetzt bei fast 500 Millionen € jährlich. Die Projektideen führten schon zu mehr als 50 Patenten, und die Projektergebnisse wurden in über 100 Publikationen veröffentlicht.

Forschung

Um die Führungsposition auf dem Weltmarkt weiter auszubauen, werden im Cluster Medical Valley EMN herausragende Innovationen entlang der Leitthemen Bildgebende Diagnostik, Intelligente Sensorik, Therapiesysteme und Augenheilkunde sowie des Querschnittsthemas Horizontale Innovationen zur Produkt- und Prozessoptimierung generiert.

Bildgebende Diagnostik

Der Einsatz innovativer Technologien in der Bildgebenden Diagnostik führt zur früheren Erkennung der Erkrankung und damit zu einer weniger invasiven und somit kostengünstigeren Therapie. Ebenso ist die Bildgebende Diagnostik wesentlich für die Optimierung minimalinvasiver Interventionen wie auch für die Bestimmung von Therapiewirkungen. Das Leitthema Bildgebende Diagnostik umfasst Projekte, von denen viele in Kooperation mit der Frauenklinik, dem Radiologischen Institut, der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und der Medizinischen Klinik 1 durchgeführt werden.

Intelligente Sensorik

Intelligente Sensorik kann in Verbindung mit Kommunikations- und Informationstechnologien wesentlich zur Kostensenkung im Gesundheitssystem beitragen. In den Projekten dieses Leitthemas werden miniaturisierte Sensormodule entwickelt, die im außerklinischen mobilen Einsatz zuverlässig betreuungsrelevante Daten wie z. B. Atem- und Kreislaufparameter messen. Sie helfen damit die Therapie verschiedener Krankheitsbilder mit stark wachsenden Patientenzahlen, wie die Herzinsuffizienz, zu optimieren. Das folgende Projekt ist z. B. in die Medizinische Klinik 2 eingebunden:

„Home Monitoring von Patienten mit Herzinsuffizienz zur Vermeidung der Dekompensation und zur Senkung der Hospitalisationsrate“.

Therapiesysteme

Die meisten der hier angesiedelten Forschungsvorhaben werden in Kooperation mit der Anästhesiologischen Klinik, dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik, dem Lehrstuhl für Medizinische Informatik, dem Lehrstuhl für Technische Thermodynamik, der Medizinischen Klinik 1 und dem Institut für Anatomie 1 durchgeführt. Die Projekte sind darauf ausgerichtet, die Personalisierung und Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu erhöhen, die Behandlung mit Antiinfektiva effizienter und ökonomischer zu gestalten sowie

innovative Verfahren zur frühzeitigen Diagnostik und sicheren Behandlung zu entwickeln.

Augenheilkunde

Unter den Augenerkrankungen nehmen Fehlsichtigkeiten, wie insbesondere die Alterssichtigkeit, die Erkrankungen Grauer Star und Grüner Star sowie die alterskorrelierte Makuladegeneration, den bei weitem größten und ökonomisch wichtigsten Teil ein. Technologieführende, global aktive Unternehmen aus dem Cluster entwickeln in verschiedenen Spaltencluster-Projekten gemeinsam mit der Augenklinik Laserapplikationen für die refraktive Chirurgie, künstliche Linsen und Diagnosesysteme.

Horizontale Innovationen zur Produkt- und Prozessoptimierung

Neben den technologischen Leitthemen werden im Spaltencluster horizontale Innovationen zur Produkt- und Prozessoptimierung generiert. Im Projekt „ProHTA“ werden hier unter Beteiligung des Interdisziplinären Zentrums für Public Health Modelle geschaffen, die die Wirkung neuer Technologien und Produkte auf die Qualität der Versorgung und die direkten/indirekten Kosten simulieren sowie die Findung von Effizienzpotenzialen für neue Technologien und Produkte unterstützen.



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

BMBF-Verbund „A Network on Clinics and Pathophysiology of Osteophytes and Ankylosis (ANCYLOSS)“

Sprecher

Prof. Dr. med. Georg Schett

Anschrift

Medizinische Klinik 3 –
Rheumatologie und Immunologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539109
Fax. +49 9131 8534770
georg.schett@uk-erlangen.de
www.ancyloss.com

Aufgaben und Struktur

Der Forschungsverbund wird im Rahmen der BMBF-Fördermaßnahme „Forschungsverbünde zu Muskuloskelettalen Erkrankungen“ gefördert, um die molekularen Mechanismen und klinischen Auswirkungen von Osteophyten („Knochenspornen“) bei Gelenkerkrankungen, wie Osteoarrose (OA), Psoriasisarthritis (PsA) und Ankylosierende Spondylitis (AS), zu untersuchen. ANCYLOSS wurde 2010 für drei Jahre vom Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) mit einem Fördervolumen von insgesamt 1,5 Millionen € bewilligt. Innerhalb der sechs interdisziplinären Teilprojekte ist die Kompetenz von unterschiedlichen wissenschaftlichen Feldern gebündelt und so eine Verbindung der Bereiche Knochenbiologie, Fettstoffwechsel, Molekularbiologie, Genetik, Tiermodelle, Bildgebung sowie der klinischen Forschung geschaffen worden. Drei der Projekte (TP 1-3) beschäftigten sich mit der Pathophysiologie der Osteophytenbildung, die drei anderen (TP 4-6) sind klinisch orientiert und zielen auf die Entwicklung von Biomarkern und den Einsatz verbesserter Bildgebung für die Osteophytenbildung ab.

Forschung

Die übergeordneten Ziele des Verbundprojektes sind zum einen die Erforschung des Mechanismus der Osteophytenbildung bei degenerativen und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen und zum anderen die Entwicklung von Therapiekonzepten und -strategien zur Verbesserung unseres Wissens über muskuloskeletale Erkrankungen und deren Management. ANCYLOSS ist der erste Verbund, der einen interdisziplinären Ansatz in der Erforschung des Phänomens der Osteophytenbildung verfolgt. Bisher begrenzte sich die Forschung auf die Hauptmerkmale rheumatischer Erkrankungen,

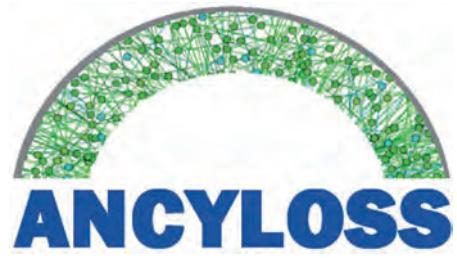
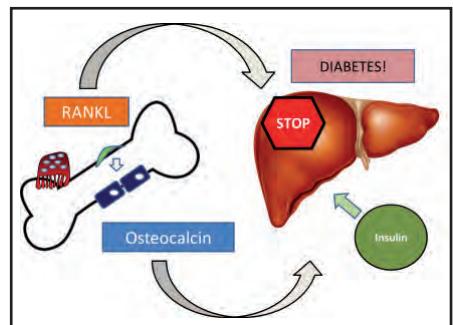
wie Entzündung, Gelenkschmerzen und funktionelle Einschränkungen. Durch die interdisziplinäre Zusammensetzung des Verbunds können Ergebnisse aus der Laborforschung schnell in die klinische Forschung einfließen. Die Implementierung ist auf verschiedenen Wegen erreicht worden: Zum einen wurden genetische Studien in Kombination mit der Analyse von Biomarkern durchgeführt, um das Risiko von Knochenspornwachstum und Gelenkstrukturen besser definieren zu können. Zum anderen wurde die Detektion von Osteophyten durch hochauflösende Bildgebung so weit verbessert, dass mikroanatomische Strukturen, die anfällig zur Knochensporenbildung sind, besser dargestellt werden konnten. Erstmals wurde innerhalb eines Verbundprojektes ein besonderer Fokus auf die mechanischen und klinischen Aspekte von muskuloskelettalen Erkrankungen, insbesondere den relevanten Mechanismen des Wechselspiels zwischen Entzündung, Knochen und Fettgewebe, gelegt.

Eines der interessanten Ergebnisse des Verbundes war die Beobachtung, dass Diabetes ein unabhängiger Prädiktor für schwere Gelenkerkrankungen ist. Anhand einer gut dokumentierten prospektiven, epidemiologischen Kohorte von gesunden Probanden (Bruneck Kohorte) konnte gezeigt werden, dass Diabetes mit einer ausgeprägten Osteoarrose, die zu einer Gelenkersatzoperation führen kann, assoziiert ist. Interessanterweise war diese Assoziation unabhängig von den beiden Risikofaktoren für Osteoarrose, Alter und Gewicht.

Das Konsortium hat seit Förderungsbeginn 34 wissenschaftliche Publikationen veröffentlicht und einen wesentlichen Beitrag geleistet, das Wissen über muskuloskelettale Erkrankungen zu verbessern.

Lehre

Die interdisziplinäre Forschung ist besonders für die Heranbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses geeignet ist. Die Arbeitsgruppenleiter betreuen sowohl Grundlagen- als auch klinisch-orientierte, medizinische und biologische Promotionen. Die Ergebnisse aus der Verbundforschung fließen in Lehr- und Fortbildungsveranstaltungen (Medizin/Molekulare Medizin/Medizinische Physik) ein, so dass Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler für diese Thematik begeistert und gewonnen werden können.



BMBF-Förderschwerpunkt „Molekulare Diagnostik“

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. biol. hum.
Michael Stürzl
Prof. Dr. med. Roland Croner

Anschrift

Molekulare und Experimentelle Chirurgie
Chirurgische Klinik
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533109
Fax: +49 9131 8532077
michael.stuerzl@uk-erlangen.de
www.polyprobe-bmbf.de

Aufgaben und Struktur

Die molekulare Medizin hat durch den wissenschaftlich-technischen Erkenntnisgewinn in den letzten Jahren einen nachhaltigen Entwicklungsschub erhalten. Eine bestehende Herausforderung ist es, die Erkenntnisse der Grundlagenforschung für die klinische Praxis nutzbar zu machen. Die Etablierung von verlässlichen diagnostischen und prognostischen Markern für eine leistungsfähige molekulare Diagnostik steht bei vielen Erkrankungen erst am Anfang. Einer der wesentlichen Engpässe ist die Validierung von potenziellen Biomarkern, welche langfristig eine Therapieindividualisierung ermöglichen sollen. Es ist zu erwarten, dass eine bessere Verknüpfung der Resultate aus der Grundlagenforschung mit klinischen Befunden aus gut charakterisierten Patientenkollektiven die Entwicklung und Validierung neuer Marker beschleunigen wird. Das BMBF hat zu diesem Zweck den Förderschwerpunkt „Molekulare Diagnostik“ etabliert. Das Programm soll die molekulardiagnostische Forschung in Deutschland stärken und die Umsetzung der Ergebnisse der Grundlagenforschung zu einem medizinisch nutzbaren und wirtschaftlich verwertbaren Produkt oder Verfahren beschleunigen.

Forschung

Zentraler Forschungsgegenstand des Forscherverbundes unter Erlanger Leitung ist das kolorektale Karzinom (KRK). Jährlich werden weltweit 945.000 kolorektale Karzinome neu diagnostiziert, und 492.000 Patienten sterben daran. Ziel der Studie ist die Validierung und diagnostische Anwendung von RNA-Expressionsprofilen, die das Ansprechen auf etablierte Standardtherapien oder das Krankheitsstadium eines KRK vorhersagen. Das Projekt wird von BMBF und Industriepartner mit insgesamt zwei

Millionen € gefördert. Im Rahmen des Projektes arbeiten verschiedene Institute und Kliniken der Universitätsklinika Erlangen, Frankfurt und Bochum sowie Kliniken aus Köln und Schwabach mit Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH zusammen. Das Besondere an dieser Studie ist, dass alle Untersuchungen ausschließlich an routinemäßig gewonnenem, Formalin-fixiertem Paraffingewebe durchgeführt werden. Dies wird die Verbreitung und kommerzielle Ausbeutung des Tests wesentlich unterstützen. Die wichtigsten Komponenten für die hohe Innovationskraft des Verbundprojektes wurden in zurückliegenden Untersuchungen von den Mitgliedern des Konsortiums erarbeitet:

(1) Mittels ausgedehnter Transkriptomanalysen an Frischgeweben kolorektaler Karzinome wurden prädiktive beziehungsweise prognostische Markersignaturen identifiziert. Spezifisch zählen hierzu Markersignaturen, welche hochsignifikant die Bestimmung metastasierender Tumorstadien (Prof. Dr. R.S. Croner, UK Erlangen), angiogenesebezogenen Überlebens (Prof. Dr. M. Stürzl, UK Erlangen), Ansprechen auf Chemotherapie (Prof. Dr. W. Brückl, UK Erlangen) und Radiochemotherapy (Prof. Dr. C. Rödel, PD Dr. F. Rödel, Universitätsklinikum Frankfurt) erlauben.

(2) Der Industriepartner des Konsortiums entwickelte ein Verfahren, mit dessen Hilfe intakte RNA aus Formalin-fixiertem, Paraffin-eingebettetem Gewebe extrahiert werden kann, das im Routineablauf pathologischer Diagnostik gewonnen wurde. Bei diesem Verfahren wird aus dem zu untersuchenden Gewebe die RNA mittels Silikat-beschichteter magnetischer Partikel extrahiert, die mit hoher Affinität Nukleinäuren binden. Aufgrund des einfachen, aber effizienten Reinigungsprinzips wird die Extraktion von RNA aus Gewebeschnitten erstmals im Rahmen eines vollautomatisierten Prozesses ermöglicht. Das Verfahren wurde dahingehend optimiert, dass aus nur einem Dünnschnitt des Tumormaterials RNA-Mengen extrahiert werden können, die ausreichen, um mittels quantitativer RT-PCR die Expression von bis zu 1000 unterschiedlichen Genen zu analysieren (Polyprobe-Test).

Das UK Erlangen hat mit Unterstützung des Industriepartners diese Technik am UK Erlangen etabliert. Die benötigten Gerätschaften werden vom Industriepartner bereitgestellt. Die Analysen werden ausschließlich am UK Erlangen durchgeführt.

Spezifisch werden im Rahmen der Arbeiten 61 molekulare Marker, die in den aufgeführten Vorarbeiten identifiziert wurden, an einer un-



abhängigen Patientenkollekte validiert. Bis-her konnten drei Marker aus den Vorarbeiten (n=80) identifiziert werden, die in unabhängigen retrospektiven (n=82) und prospektiven (n=203) Patientenkollektiven signifikant mit der Metastasierung korrelieren. Eine weitere prognostische Validierung dieser Parameter an 177 Patienten zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben in einem achtjährigen follow-up. Bis zum Abschluss der Förderperiode wird die Vorhersagekraft des Polyprobe-Tests für die Bestimmung des Tumorstadions (primärer Endpunkt) und die Vorhersage des Ansprechens auf Standardtherapie (sekundärer Endpunkt) weiter evaluiert. Im Rahmen einer Nachsorgeperiode (36 Monate nach Rekrutierungsende) wird überprüft werden, ob die in dem Projekt validierte, stadienspezifische und prädiktive Biomarkersignatur auch eine Aussage für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der rekrutierten Patienten erlaubt. Die Studie wird in Form einer nicht-randomisierten, prospektiven Studie durchgeführt. Es wird angestrebt, 650 Patienten in die Studien einzubeziehen, so dass dies weltweit eine der größten Studien zu diesem Themenbereich sein wird.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

BMBF-Verbund zur Psychotherapie von Essstörungen (EDNET)

Sprecherin

Prof. Dr. med. Martina de Zwaan

Anschrift

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel.: +49 511 5326570
Fax: +49 511 5323190
dezwaan.martina@mh-hannover.de
www.ednet-essstoerungen.de

Aufgaben und Struktur

Im Rahmen des Programmes der Bundesregierung „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“ wurde vom BMBF der Förderschwerpunkt „Forschungsverbünde zur Psychotherapie“ ausgeschrieben. Dieses Förderprogramm des BMBF ermöglicht erstmals in Deutschland die Durchführung großer, multizentrischer Psychotherapiestudien mit adäquaten Patientenzahlen, die internationale Qualitätsansprüche erfüllen. Aus ursprünglich 38 bundesweiten, multidisziplinären und störungsspezifischen Anträgen wurden fünf Verbundanträge durch ein internationales Gutachtergremium ausgewählt. Hierzu zählt auch der Verbund zur Psychotherapie von Essstörungen. Die sechsjährige Förderperiode erstreckt sich von 2007 bis 2013. Der Forschungsverbund vereint die international anerkannten deutschen Forscherinnen und Forscher auf dem Gebiet der Essstörungen. Der Forschungsverbund besteht aus neun Zentren. Diese umfassen universitäre Abteilungen für Psychosomatik, Kinder- und Jugendpsychiatrie und Klinische Psychologie, die über ganz Deutschland (Aachen, Bochum, Dresden, Essen, Erlangen, Heidelberg, Leipzig, München, Tübingen) verteilt sind. Die zentrale Koordination des Verbundes fand bis zum 30.09.2011 in Erlangen statt und ist seit 01.10.2011 an der Medizinischen Hochschule Hannover angesiedelt. Für die Randomisierung und das Datenmanagement aller Studien ist das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Marburg zuständig. Das Monitoring der GCP konform durchgeföhrten Studien wird von der Zentrale (bis 09/2011 in Erlangen, seit 10/2011 in Hannover) übernommen.

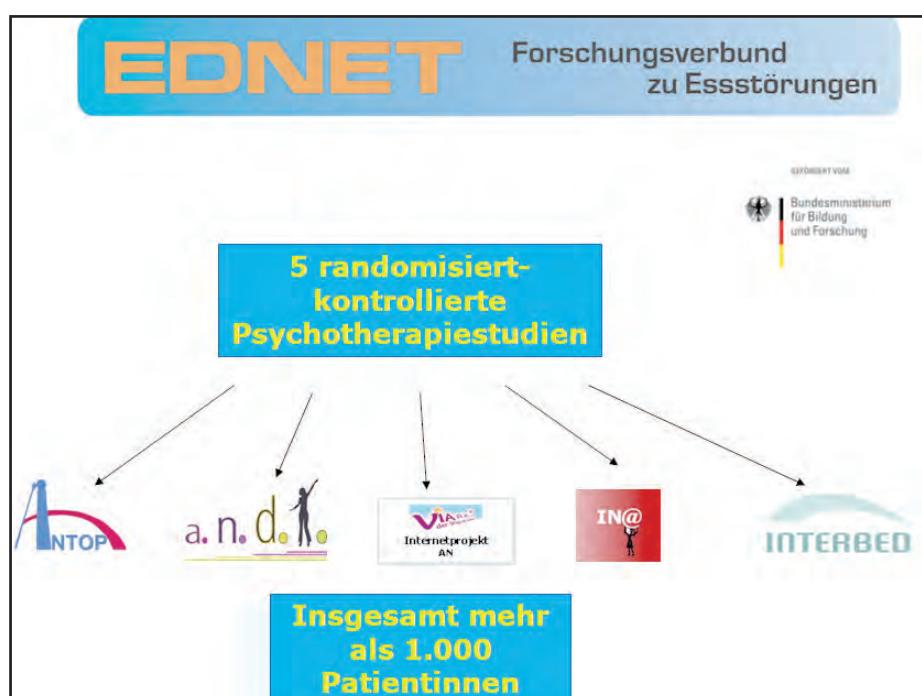
Forschung

Obwohl die Anorexia nervosa (AN) die höchste standardisierte Mortalitätsrate unter allen psychischen Störungen zeigt und sich diese relativ schlechte Prognose in den letzten Jahr-

zehnten nicht wesentlich verändert hat, ist die Studienlage zur Therapie der AN dürftig, und es liegt ein Mangel an gesicherten Befunden vor. In den fünf randomisiert-kontrollierten multizentrischen Psychotherapiestudien liegt daher ein besonderer Fokus auf der Behandlung der AN. Das Netzwerk beinhaltet eine ambulante Psychotherapiestudie (psychodynamische Fokaltherapie, kognitiv-behaviorale Therapie und „treatment as usual“) für erwachsene Patientinnen mit AN (ANTOP), eine Studie zum Vergleich eines stationären und tagesklinischen Settings bei adolescenter AN (ANDI) und zwei Studien zur Internet-gestützten Rückfall-Prävention nach erfolgreicher stationärer Therapie bei Patientinnen mit AN (VIA) und mit Bulimia nervosa (BN) (IN@). In einer weiteren Studie wird eine ambulante face-to-face Therapie mit Internet-basierter, angeleiteter Selbsthilfe in der Behandlung übergewichtiger und adipöser Patientinnen und Patienten mit Binge-Eating-Störung verglichen (INTERBED). Insgesamt wurden über 1.000 Patientinnen und Patienten in die fünf Psychotherapiestudien eingeschlossen. Die Nachhaltigkeit der Therapieeffekte wird in Katamnesen von sechs Monaten bis 1,5 Jahren überprüft. Eine ergänzende Förderung ermöglicht die Durchführung von Langzeitkatamnesen von bis zu fünf Jahren. Insgesamt sind etwa 35 klinische Zentren an der Rekrutierung und Behandlung von Patientinnen und Patienten beteiligt. Die Therapiephasen der Studien sind bereits abgeschlossen, die letzten Katamneseuntersuchungen

werden derzeit noch durchgeführt. Die Psychotherapiestudien sind vernetzt mit Studien zur Neuropsychologie, strukturellen und funktionalen Bildgebung, Genetik, Epigenetik und Endokrinologie. Die Kinderpsychiatrie in Essen hat mittlerweile eines der weltweit größten Kollektive zur Untersuchung der genetischen Ursachen der AN zusammengetragen. Das Kollektiv wird im Rahmen einer internationalen Kooperation in die erste genomweite Assoziationsstudie für AN mit geplanten 4.000 Patienten einfließen. Zuletzt werden mit komplexen statistischen Verfahren Detailanalysen zu Mediatoren und Moderatoren im psychotherapeutischen Prozess durchgeführt. Die Mitglieder des Verbundes haben sich zusammen mit weiteren Expertinnen und Experten im Bereich der Essstörungen zu einer Leitliniengruppe zusammengeschlossen. Evidenz-basierte Leitlinien der Entwicklungsstufe 3 für die Diagnostik und Therapie von Essstörungen wurden fertig gestellt und sind auf der Webseite der AWMF einsehbar.

Schon jetzt zeichnet sich auch im internationalen Kontext ab, dass hoch innovative und zum Teil weltweit einzigartige Erkenntnisse generiert werden, die den erheblichen Aufwand aller Beteiligten voll rechtfertigen. Die Ergebnisse der Projekte werden den Kenntnisstand zur Wirksamkeit und das Verständnis der Wirkmechanismen psychotherapeutischer Verfahren, aber auch ihre praktische Anwendung signifikant voranbringen. Aus dem Verbund sind bereits zahlreiche Publikationen hervorgegangen.



German Chronic Kidney Disease (GCKD-Studie): Nationale Kohortenstudie zu chronischer Nierenerkrankung

Spender

Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt

Ansprechpartner:

Dr. med. Stephanie Titze

Anschrift

Medizinische Klinik 4, Nephrologie und Hypertensiologie
Universitätsklinikum Erlangen
Tel.: +49 9131 8543068
Fax: +49 9131 8533388
E-Mail: gckd-studienkoordination@uk-erlangen.de
www.gckd.de

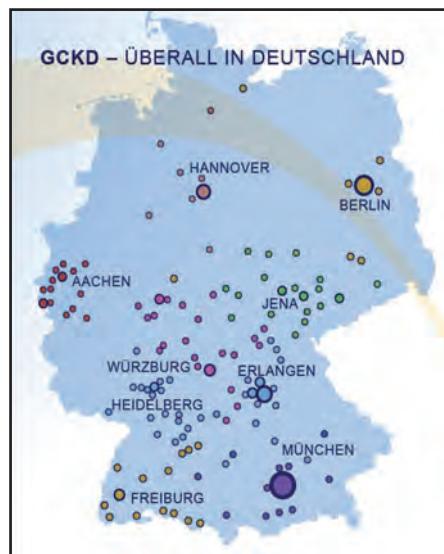
Aufgaben und Struktur

Zunehmend mehr Menschen leiden an chronischen Nierenerkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass bereits mehr als zehn Prozent der Bevölkerung in Deutschland betroffen sind. Eine Einschränkung der Nierenfunktion kann bis zur Dialysepflichtigkeit fortschreiten. Nierenpatienten haben zudem ein stark erhöhtes Risiko, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall, zu erleiden. Die individuellen Krankheitsverläufe sind sehr unterschiedlich. Warum das so ist und von welchen Faktoren ein schneller Krankheitsverlauf abhängt, ist weitgehend unklar. Kontrollierte klinische Studien waren auf dem Gebiet der Nierenerkrankungen bisher seltener als in anderen Fachdisziplinen. Deshalb wird unter der Leitung der FAU in Zusammenarbeit mit den Universitäten Aachen, Berlin, Freiburg, Hannover, Heidelberg, Innsbruck, Jena, München, Regensburg und Würzburg und einem Netzwerk von etwa 200 niedergelassenen Nephrologen in ganz Deutschland eine große Beobachtungsstudie durchgeführt. Ziel ist, an einer sehr großen Patientenzahl über einen langen Zeitraum umfassende Erkenntnisse über die unterschiedlichen Verläufe zu gewinnen und somit Möglichkeiten zur Früherkennung und Behandlung von Nierenerkrankungen zu verbessern - durch gezieltere Nutzung bestehender Methoden und Entwicklung neuer Verfahren. Die Studie wird von der KfH-Stiftung Präventivmedizin und vom BMBF gefördert.

Komplikationen werden mit Erbinformationen und Messergebnissen in Blut- und Urinproben verglichen und statistisch-epidemiologisch ausgewertet.

Mit Hilfe der GCKD-Studie sollen Risikofaktoren identifiziert werden, die den Verlauf der Nierenerkrankung beeinflussen. Außerdem soll geklärt werden, warum nierenkranke Menschen für Bluthochdruck, Herzinfarkt oder Schlaganfall besonders gefährdet sind. Dazu sollen die Auswirkungen von Nierenerkrankungen auf die allgemeine Gesundheit und die Lebensqualität erfasst werden.

Diese neuen Erkenntnisse über Komplikationen und Verlauf sollen spezialisierte Diagnostik und gezielte Behandlungsmaßnahmen ermöglichen, so die Prognose verbessern und helfen, Dialysepflichtigkeit zu vermeiden.



Forschung

Über 5.200 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden in die Studie aufgenommen und sollen über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet werden. Beobachtungen zum Krankheitsverlauf, zu Beschwerden und

Nationales Genomforschungsnetzwerk – Netzwerk Mentale Retardierung (MRNET)

Sprecher

Prof. Dr. med. André Reis

Anschrift

Humangenetisches Institut
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522318
Fax: +49 9131 8523232
andre.reis@uk-erlangen.de
www.german-mrnet.de

Aufgaben und Struktur

Mentale Retardierung (MR) oder Intelligenzminderung betrifft etwa 2% der Bevölkerung und gehört zu den großen ungelösten Problemen in der Medizin. In den letzten Jahren ist evident geworden, dass genetische Faktoren in der Entstehung der MR eine wesentliche Rolle spielen. Von 2008 bis Ende 2011 widmete sich der Forschungsverbund German Mental Retardation Network (MRNET) erstmals der systematischen Erforschung der genetischen Grundlagen der Intelligenzminderung. Im Rahmen des Programms zur medizinischen Genomforschung (Nationales Genomforschungsnetz, NGFNplus) des BMBF wurde MRNET mit insgesamt 6,3 Millionen € gefördert. Der Forschungsverbund bestand aus zehn Zentren, verteilt über ganz Deutschland, sowie je eines in den Niederlanden und der Schweiz, mit einer zentralen Koordination in Erlangen.

Forschung

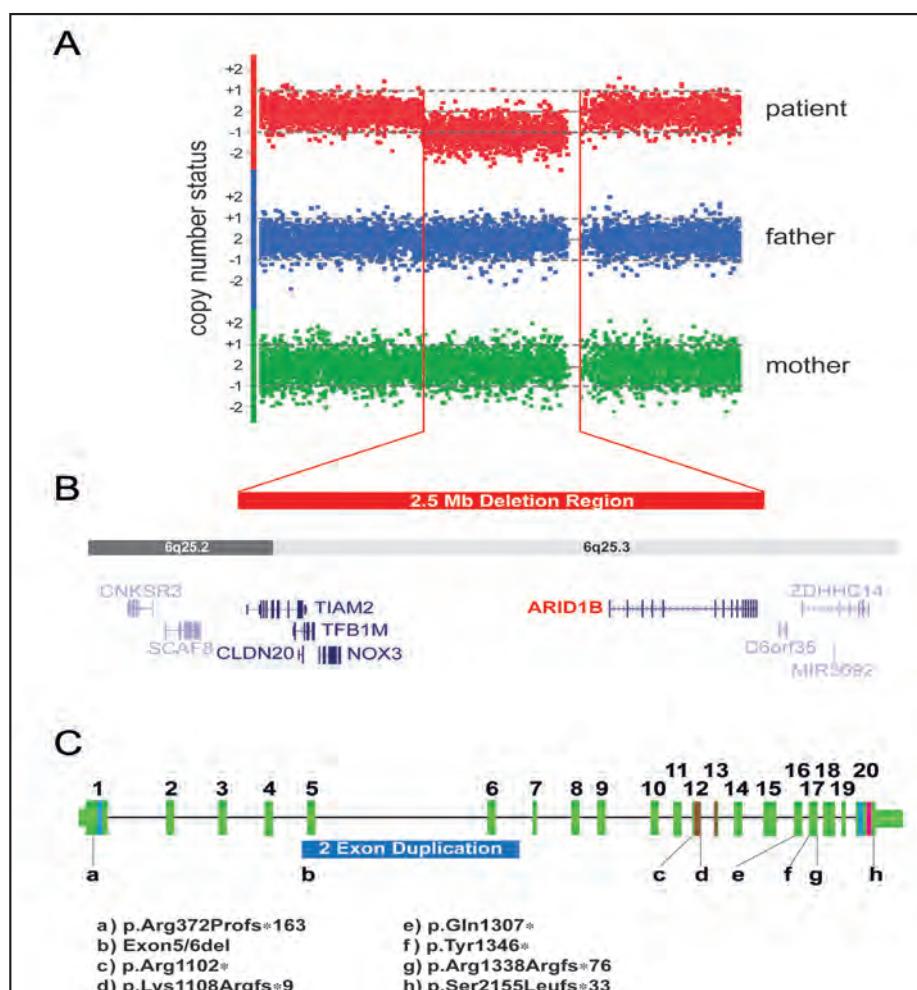
Das Vorhaben vereint klinisch genetische Ansätze mit einer systematischen Genomanalyse. Insgesamt wurden über 2.600 Patienten mit Intelligenzminderung rekrutiert und systematisch klinisch evaluiert. Die klinische Erfassung erfolgte standardisiert in einer international kompatiblen Nomenklatur. Die Daten wurden in einer speziell eingerichteten, pseudonymisierten Datenbank erfasst. Es wurden sowohl sporadische als auch familiäre Fälle untersucht.

Es kamen mehrere Strategien der Genidentifikation zum Einsatz. Einerseits wurde genomeit nach kleinen und kleinsten genomischen Aberrationen mittels moderner Microarray basierter Verfahren gefahndet. Bei ca. 15% der bisher über 1.800 analysierten Fälle wurden krankheitsverursachende Veränderungen nachgewiesen. Bei Patienten mit ähnlichem Phänotyp wie die mit einer genetischen oder strukturellen Aberration erfolgte eine Suche nach Punktmutationen in Kandidatengenen, die von der genetischen Aberration betroffen sind (Abbildung). In familiären Fällen wurden Kandidatengene durch gemeinsame Vererbung

der entsprechenden Merkmale mit genetischen Markern und damit über die Bestimmung des Genortes ermittelt (Kopplungsanalyse). Ferner wurde bei einem Teil der Patienten außerdem eine Komplettsequenzierung des gesamten kodierenden Abschnitts des Genoms mit Hilfe massiv-paralleler Sequenzierungstechnologien durchgeführt. Schließlich wurde auch die Funktion von Kandidatengenen sowie der beteiligten Signalwege mit zellbiologischen Analysen und Tiermodellen untersucht.

Die koordinierte Vorgehensweise und die enge Vernetzung des MRNET-Verbundes ermöglichte die Identifizierung von etwa 80 Genen für Intelligenzminderung. Insgesamt konnten 49 Publikationen in anerkannten internationalen Journalen mit Peer Review Verfahren veröffentlicht werden. Davon waren 15 in besonders hochangesehenen Fachzeitschriften mit einem IF>10. Zwei Publikationen sind besonders er-

wähnenswert, eine in der Zeitschrift Nature, in der 50 neue Gene für autosomal rezessive MR erstmalig beschrieben werden, und eine in dem angesehenen medizinischen Journal The Lancet, in der eine umfassende Analyse der genetischen Architektur schwerer MR mit Next Generation Sequencing beschrieben wird. Letztlich erweitern die Ergebnisse des Verbundes ganz wesentlich die Diagnosemöglichkeiten bei betroffenen Menschen und tragen dazu bei, die Krankheitsursachen und -mechanismen besser zu verstehen. Insgesamt ist es mit den neuen technischen Möglichkeiten nun möglich, bei über 60% der Betroffenen die genetische Ursache der Intelligenzminderung zu klären. Eine weitere wichtige Erkenntnis ist, dass bei der Mehrzahl der Betroffenen ein neu entstandener Gendefekt (Neumutation) vorliegt. Diese Eltern haben deshalb nur ein geringfügig erhöhtes Wiederholungsrisiko.



ARID1B: Ein relativ häufig mutiertes Gen bei Intelligenzminderung. a) Nachweis einer 2,5 Mb großen submikroskopischen Deletion beim Indexpatienten, beide Eltern sind unauffällig; b) Gene im Intervall der Deletion; c) Genomische Struktur des ARID1B-Gens mit Punktmutationen verschiedener phänotypisch ähnlicher Patienten (nach Hoyer et al. Am J Hum Genet 2012).

Bayerisches Immuntherapie Netzwerk (BayImmuneNet): Adoptive Immuntherapie

Sprecher

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

Kontakt

Prof. Dr. med. A. Gerbitz

Anschrift

Medizinische Klinik 5 –
Hämatologie und Internistische Onkologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8543111
Fax: +49 9131 8535958
armin.gerbitz@uk-erlangen.de
www.bayimmunet.de

Aufgaben und Struktur

Das Bayerische Immuntherapie-Netzwerk (BayImmuneNet) 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 zehn Millionen € 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 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der fünf bayerischen medizinischen Fakultäten, die im Rahmen von BayImmuneNet geförderte Projekte umsetzen. Hierzu gehören fünf Forschergruppen „Translationale Immuntherapie“, die an den Universitätsklinika 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 Tumoren 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 ist die Spender-gegen-Leukämie Reaktion, die überwiegend von T-Lymphozyten vermit-

telt wird, das zentrale therapeutische Prinzip der KMT. Die Charakterisierung sogenannter Tumor-assoziierten Antigene, d. h. kurzer 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 Antigenspezifität zu erweitern sowie die Funktion der in vitro gewonnenen T-Lymphozyten zu verbessern. Langfristig sollen die gewonnenen Ergebnisse die Basis für ein neues Studienprotokoll für eine adoptive 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 Tumoraligen erkennen, Antigenverlustvarianten in den Metastasen beobachtet wurden, sollen T-Zellen mit einem breiteren Antigenspektrum 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 außerhalb vom Körper gewonnene tumor-reaktive Immunzellen nach einer vorbereitenden Chemotherapie an Patienten mit fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs (malignes Melanom) verabreicht werden und das Überleben, die Einwanderung in den Tumor und die Wirkung auf den Tumor untersucht werden.

Im Internistischen Zentrum (INZ) stehen der Medizinischen Klinik 5 Reinräume für die GMP-gerechte Herstellung von Zellen für den adoptiven Transfer zur Verfügung. Für die Vorbereitung einer klinischen Studie wird derzeit ein Qualitätsmanagement-System für die Herstellung, aber auch für die klinische

Nachsorge erstellt. Dieses steht vor der Fertigstellung. Ziel ist es, neben den oben genannten Verfahren eine klinische Studie zur Selektion von CMV und EBV reaktiven T-Zellen nach allogener Stammzelltransplantation zu starten. Die Herstellung ist in GMP gerechter Form etabliert und eine Herstellungsgenehmigung bei der Regierung von Oberbayern als Genehmigungsbehörde beantragt. Die Finanzierung einer Phase I Studie erfolgt ebenfalls über BayImmuneNet. Hier konnten zusätzlich weiteren Fördergelder zur Durchführung von Studien begleitenden Versuchen eingeworben werden. Mit Genehmigung des Protokolls durch das Paul-Ehrlich Institut als Bundesoberbehörde wird die Studie voraussichtlich noch 2013 beginnen.

Lehre

Die an den klinischen Forschergruppen des BayImmuneNet beteiligten Arbeitsgruppen betreuen sowohl grundlagen- als auch klinisch-orientierte medizinische und biologische Dissertationen. Zudem sind die Leiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studierenden verschiedener Fachrichtungen (Medizin, Molekulare Medizin) beteiligt.



Bayerischer Forschungsverbund „Adulte neurale Stammzellen (ForNeuroCell II)“

Sprecher

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler

Stellvertretende Sprecher

Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universität Regensburg

Prof. Dr. rer. nat. Magdalena Götz
Lehrstuhl für Physiologische Genomik
Ludwig-Maximilians-Universität München

Anschrift

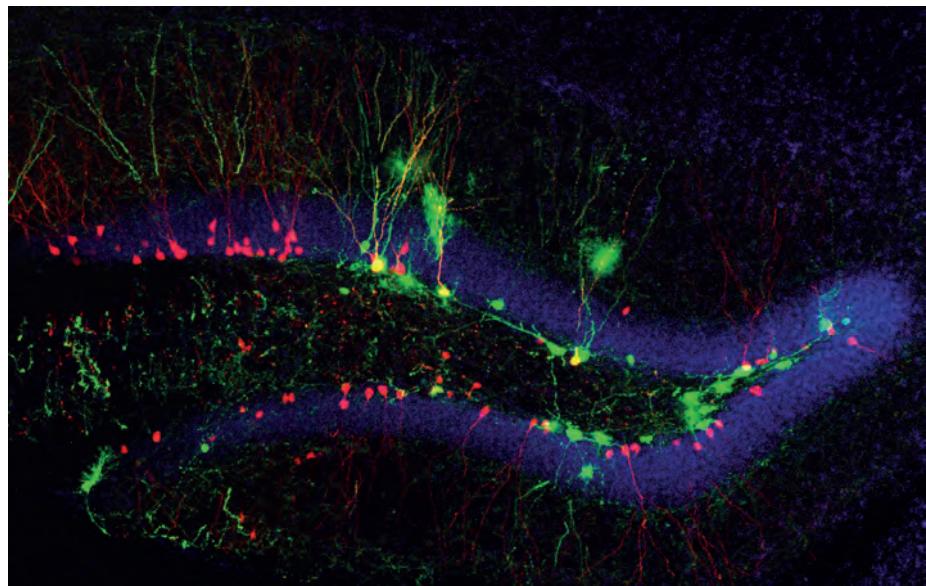
Abteilung für Molekulare Neurologie
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8534672
juergen.winkler@uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Der Forschungsverbund ForNeuroCell hat als zentrales Anliegen, eine auf adulte Stammzellen des Menschen basierende regenerative Therapie für akute, chronische, neurodegenerative Erkrankungen des Gehirns bis zur Exploration einer möglichen klinischen Umsetzung zu entwickeln. Die Grundlage des Forschungsverbundes des ForNeuroCell ist die Vernetzung von Neurowissenschaften, Bildgebungstechnologien und translational orientierten neurobiologischen Ansätzen. ForNeuroCell ist in der zweiten Förderperiode (2009-2012) ein Verbund aus zehn Teilprojekten der Universitäten Erlangen, München, Regensburg, Würzburg und des Helmholtz-Zentrums München. Der Forschungsverbund hat Plattformen zur Expansion und Differenzierung, zur molekular- sowie zellbiologischen und elektrophysiologischen Charakterisierung adulter neuraler Stammzellen sowie zur präklinischen Testung und Bildgebung entwickelt. Dies eröffnet dem Verbund die Möglichkeit der greifbaren Umsetzung einer auf adulten Stammzellen basierenden regenerativen Therapie.

Forschung

Die Teilprojekte aus Erlangen werden von Prof. Dr. M. Wegner (Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie), Prof. Dr. I. Blümke (Neuropathologisches Institut) sowie PD Dr. J. Klucken und Prof. Dr. J. Winkler (Abteilung für Molekulare Neurologie) geleitet. Das Projekt von Prof. Dr. M. Wegner beschäftigt sich mit der Rolle von Sox-Proteinen bei der adulten Oligodendrogenese. Die Familie der Sox-Proteine spielt eine entscheidende Rolle bei der Oligodendrozyten



Entwicklung sowie Myelinbildung, wobei das Ziel des geförderten Projektes ist, die Rolle dieser Proteine während der Oligodendrogenese in präklinischen Modellen zu untersuchen. Das von Prof. Dr. I. Blümke geleitete Projekt beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung adulter, humaner, hippocampaler Stammzellen sowie deren gerichteter Differenzierung in dopaminerige Neurone. Zentrales Anliegen dieses Teilprojektes ist die Charakterisierung der humanen hippocampalen Stammzellpopulation bei Patienten mit einer pharmakoresistenten Schläfenlappenepilepsie. Im Rahmen dieses Projektes gelang es der Gruppe aufzuzeigen, dass zwischen hippocampaler Plastizität und der kognitiven Leistung von Epilepsiepatienten ein enger Bezug existiert. Zusätzlich werden die adulten humanen hippocampalen Stammzellen dem gesamten Verbund als technologische Plattform zur Verfügung gestellt. Das von PD Dr. J. Klucken und Prof. Dr. J. Winkler geleitete Projekt beschäftigt sich mit der Charakterisierung adulter neuraler Vorläuferzellen in Parkinson-Modellen. Ziel dieses Teilprojektes ist es, die aus der Seitenwand des Ventrikels stammenden adulten Stamm- und Vorläuferzellen nicht nur in das angrenzende Striatum zu dirigieren, sondern sie dort lokal in dopaminerige Zellen zu differenzieren. Untersuchungen von Vorläuferzellen aus transgenen Mausmodellen der Parkinson Erkrankung zeigen, dass diese bereits Synukleinaggregate zeigen, die das Überleben und insbesondere das Differenzierungsverhalten dieser Zellen entscheidend determinieren können. Durch Analyse dieser Proteinaggregationsprozesse mit gleichzeitiger Aktivierung von dopaminerigen Transkriptionsfaktoren soll versucht werden, die endogen vor-

handenen Vorläufer- und Stammzellen aus der Seitenwand des Ventrikels für die zelluläre Regeneration zu rekrutieren. Neben diesen Projekten in Erlangen werden zusätzlich grundlagenorientierte Projekte an der LMU München und am Helmholtz-Zentrum in München sowie Bildgebungsanalysen an der Universität Regensburg und der Technischen Universität München durchgeführt. Der Forschungsverbund ForNeuroCell hat aktiv die Anbindung und Vernetzung des Verbundes bzw. seiner Arbeitsgruppen mit nationalen und internationalen Netzwerken angestrebt mit dem Ziel, einen Kristallisierungspunkt in Bayern für stammzellbasierte Technologien und Translation zu bilden.

Lehre

Die Geschäftsführung von ForNeuroCell unter Leitung von Dr. R. Lederer zusammen mit J. Burczyk hat in der Verbundarbeit den Schwerpunkt im Bereich Nachwuchsförderung gesetzt. Neben der Vergabe von Reisestipendien für Promovierende und junge Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler sind Doktorandenseminare mit den Themen „Biostatistik“ und „Grant writing for Scientists“ durchgeführt worden. Im November 2012 wurde in der Carl-Friedrich-von-Siemens-Stiftung ein herausragendes Symposium mit mehreren internationalen Sprechern aus den USA und der Schweiz durchgeführt.



Nationales Referenzzentrum für Retroviren

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
nrzretro@viro.med.uni-erlangen.de
www.viro.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Zu den Retroviren zählen die menschlichen Immundefizienzviren (HIV-1, HIV-2) und das Immune T-Zell-Leukämievirus (HTLV). Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Retroviren wurde im Jahr 1996 über das Robert Koch-Institut (RKI) am Virologischen Institut (Klinische und Molekulare Virologie) der FAU eingerichtet und bestand dort bis zur offiziellen Emeritierung von Prof. Dr. B. Fleckenstein am 01. Oktober 2012. Die Schwerpunkte eines NRZ liegen im Wesentlichen in Aufgabenbereichen wie der Entwicklung, Standardisierung und Verbesserung diagnostischer, aber auch therapeutischer Verfahren, der Bereitstellung von Referenzmaterialien, der epidemiologischen Überwachung, der Unterstützung bei der Abklärung unklarer Befundkonstellationen und anderen diagnostischen Fragestellungen sowie in der Beratung und Öffentlichkeitsarbeit.

Diagnostik

Als NRZ für Retroviren stellte unser Institut bisher ein breit gefächertes Untersuchungsspektrum im Bereich der Retrovirus-Diagnostik zur Verfügung. Dieses Angebot bleibt bestehen und wird fortlaufend weiterentwickelt. Es umfasst serologische Antigen- und Antikörpertests und Nukleinsäurebestimmungen zum Nachweis retroviraler Infektionen und zur Charakterisierung von Viren hinsichtlich Subtyp, Medikamenten-Resistenz und Korezeptor-Tropismus. Das Institut hat eine umfangreiche Expertise im Bereich der Testung der Wirksamkeit antiretroviraler Substanzen. Das Repertoire an Methoden zur Testung der Medikamenten-Empfindlichkeit umfasst alle derzeit zugelassenen Substanzklassen, einschließlich Integrase-Inhibitoren und CCR5-Korezeptor-Antagonisten. In den Jahren 2011 und 2012 lag ein besonderer Fokus der NRZ-Tätigkeit auf der Weiterentwicklung der HTLV-Diagnostik. Es wurde

ein real-time PCR Protokoll zur Quantifizierung der proviralen DNA etabliert, das als Verlaufsparameter bei Patienten mit HTLV-assoziierten Erkrankungen Verwendung findet. Auch bei der Aufklärung einer Infektionskette mit ungewöhnlichen klinischen Manifestationen der HTLV-1-Infektion leistete diese Methode neben serologischen Untersuchungen und Sequenzanalysen einen wesentlichen Beitrag. Schließlich haben wir Anfang 2012 erneut einen Ringversuch zur HTLV-Serologie mit Teilnehmern aus Deutschland, Österreich und der Schweiz erfolgreich durchführen können.

Im Bereich der HIV-2-Diagnostik wurde ein real-time PCR Protokoll zur Viruslastbestimmung aus Plasma etabliert und zur Indikationsstellung und anschließenden Überwachung der antiretroviral HIV-2-Therapie eingesetzt. Außerdem wurde neben dem schon seit vielen Jahren bestehenden HIV-1-Subtypen-Panel auch ein HIV-2-Subtyp-Panel geschaffen, das aus acht verschiedenen Isolaten besteht. Da für HIV-2 keine kommerziellen Tests zur Virusquantifizierung vorhanden sind, zählt dieses mit drei in-house-Methoden quantifizierte Panel zu den am besten charakterisierten HIV-2-Reagenzien weltweit. Parallel zum HIV-2-Subtyp-Panel wurde auch das bestehende HIV-1-Subtypen-Panel um sieben weitere HIV-1-Isolate einschließlich der sehr seltenen HIV-1-Gruppe N ergänzt. Die HIV-1- und -2-Subtypen-Panels können auch jetzt noch zur Verfügung gestellt werden.

Ein weiterer Schwerpunkt des Instituts liegt seit vielen Jahren in der Interpretation von HIV-1-Resistenzmutationen. Neben den Aktualisierungen des bioinformatisch unterstützten Interpretationssystems geno2pheno wurde auch die Zusammenarbeit des Teams deutscher klinischer Virologen zur ständigen Verbesserung und Aktualisierung des deutschen Konsensus-Algorithmus HIV-GRADE weitergeführt. Beide Systeme sind online verfügbar. Für die Auswertung von HIV-1-Sequenzen wurde Anfang 2012 das Programm SmartGene zusätzlich in die Routine-Diagnostik eingeführt. Es erleichtert den Vergleich von HIV-Sequenzdaten, z. B. zur Beurteilung der zeitlichen Resistenzentwicklung bei verschiedenen Proben einer Person oder zum Ausschluss von Kontaminationen bei Proben verschiedener Personen.

Seit 1998 ist das Retrovirus-Bulletin zentraler Bestandteil der Öffentlichkeitsarbeit des NRZ. Vierteljährlich werden wissenschaftliche und klinische Informationen um HIV, AIDS und andere retrovirale Infektionen, wie HTLV-1/2, kos-

tenlos zur Verfügung gestellt. Das Bulletin hat eine breite Leserschaft aus den Bereichen der spezialisierten Therapeuten, des öffentlichen Gesundheitssystems, der Fachgesellschaften und der „HIV-Community“.

Forschung

Im Bereich der klinisch orientierten Forschung hat neben der epidemiologischen Analyse und Bewertung der Resistenzentwicklung bei HIV (in enger Kooperation mit dem RKI) die detaillierte Untersuchung von unterschiedlichen Viruspopulationen einen zunehmenden Stellenwert erhalten. Zum Nachweis resisterter Viren, die im Patienten nur als Minoritäten vorliegen können, wurde an Stelle klassischer Methoden (wie der Allel-spezifischen PCR) das Verfahren des ultra-deep sequencing eingeführt. Dazu wurden in Kooperation mit dem Pathologischen Institut zwei unterschiedliche Plattformen etabliert. Es ist zu erwarten, dass diese derzeit noch für Forschungszwecke durchgeführten detaillierten Untersuchungen im Bereich der genotypischen HIV-Resistenztestung und der Korezeptor-Tropismustestung in wenigen Jahren ein selbstverständlicher Bestandteil der diagnostischen Arbeit sein werden. Schließlich wurde die Tätigkeit 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 DFG, dem BMBF, der Industrie und der Europäischen Union gefördert werden.

Lehre

Durch die langjährige Tätigkeit als NRZ für Retroviren weist auch das Lehrangebot des Instituts für Studierende der Medizin, der Molekularen Medizin und der Naturwissenschaften eine besondere Fokussierung auf spezielle Lehrveranstaltungen zum Thema HIV auf. Neben einer eigenständigen Vorlesung zur Replikation, Pathogenese und Therapie von HIV wird das Thema HIV unter besonderer Berücksichtigung der Probleme in Hochprävalenzländern auch in der Wahlpflichtveranstaltung Tropenmedizin behandelt. Im HIV-Seminar werden den Studierenden die wissenschaftlichen Arbeiten am Institut zum Thema HIV und HTLV nahe gebracht. Darüber hinaus bietet das Institut im Praktikum für experimentelle Retrovirologie die Möglichkeit, direkt in den Forschungslabouratorien wichtige Techniken zu erlernen.

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.anaesthesia.uk-erlangen.de/e169/e2368

Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe (KFO) 130 wurde im August 2005 an der Anästhesiologischen Klinik eingerichtet. Die Förderung durch die DFG erfolgte bis Ende 2012. Beteiligte Kliniken und Institute waren die Anästhesiologische Klinik, das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, das Institut für Physiologie und Pathophysiologie, die Neurologische Klinik, das Humangenetische Institut, die Physiologische Psychologie der Universität Bamberg sowie das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich. Die wissenschaftliche Leitung der KFO hatte Frau Prof. Dr. C. Nau inne.

Forschung

Forschungsthema des Programmes waren 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 entzündliche Prozesse oder/und 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. Als ungeklärt galt der Einfluss intra- und postoperativ verabreichter Anästhetika und Analgetika, genetischer Faktoren und der psychologischen Suszeptibilität.

In der interdisziplinären, translationalen Forschergruppe wurden in insgesamt sechs Teilpro-

jekten 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.

Neben biomedizinischen, genetischen und psychologischen Techniken wurden in den Projekten auch funktionelle bildgebende Methoden angewendet, nämlich fMRI bei Nagetieren und bei Menschen. Die Rekrutierung der Probanden und Patienten für die patienten-orientierten Projekte erfolgte über den Akutschmerzdienst der Anästhesiologischen Klinik und das Interdisziplinäre Schmerzzentrum. Patienten, die in Studien mit einer „Schmerzpumpe“ zur Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA) versorgt wurden, wurden durch den Akutschmerzdienst der Anästhesiologischen Klinik betreut. Die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und die Koordination der Patientenaufklärung und Datenerhebung wurde von Ärzten und einer Study Nurse der Anästhesiologischen Klinik geleistet.

Die wichtigsten wissenschaftlichen Ergebnisse der KFO können wie folgt zusammengefasst werden:

- Anästhetika und Analgetika können durch Aktivierung der nozizeptiven Membranproteine TRPV1 und TRPA1 zu pro-nozizeptiven Effekten führen.
- HCN2 Ionenkanäle spielen eine zentrale Rolle bei entzündlichen und neuropathischen Schmerzen.
- Phosphorylierung und Hemmung inhibitorischer Glycinrezeptoren (GlyR α 3) durch PGE2 ist ein spezifischer Mechanismus zentraler entzündungsbedingter Schmerzsensibilisierung (entzündliche Hyperalgesie) und liefert keinen Beitrag zur Sensibilisierung durch periphere Nervenverletzungen.
- Endocannabinoide, die im Rückenmark bei intensiver C-Faserreizung gebildet werden, hemmen CB1 Rezeptor-abhängig die Freisetzung von Glycin und GABA im Hinterhorn des Rückenmarks. Dieser Mechanismus ist spezifisch für aktivitätsabhängige Sensibilisierungsprozesse.

- Verschiedene GABA(A) Rezeptorisoformen tragen unterschiedlich stark - die erste Untergruppe überhaupt nicht - zur spinalen Benzodiazepin-vermittelten Analgesie bei. Subtyp-selektive Liganden (1-sparing benzodiazepine site ligands) sind im Tiermodell wirksam bei entzündlichen, neuropathischen und chemisch-induzierten Schmerzen.

- Aktivität im medialen präfrontalen Cortex ist ein Prädiktor für Hyperalgesie und pharmakologische Antihyperalgesie.
- Schmerzhafte elektrische Stimulation könnte ein neurostimulatorisches Paradigma mit antihyperalgetischen Eigenschaften sein.
- Analysen temporaler Interaktionen von fMRI Daten der Maus zeigen eine gesteigerte Effektivität endogener schmerzhemmender Systeme bei chronischem Schmerz.
- Patienten mit M. Crohn zeigen nach Darmoperationen einen signifikant erhöhten intra- und postoperativen Opioidverbrauch im Vergleich zu Patienten nach vergleichbar traumatischen Hemikolektomien oder Sigmaresektionen. Patienten mit M. Crohn zeigen allerdings keine generell gesteigerte Schmerzwahrnehmung bei der quantitativen sensorischen Testung, und es besteht kein Zusammenhang mit Varianten im μ -Opioid-Rezeptor Gen (OPRM1) oder eines Haplotyps der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), die zu erhöhtem Opioidbedarf bzw. erhöhter Schmerzempfindlichkeit führen.
- Hypervigilanz und die Vermeidung notwendiger Konfrontation mit Schmerzen sind geeignete Prädiktoren für akute und persistierende postoperative Schmerzen.

Lehre

Über Rotationsstellen konnten Teilprojektleitern und Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchsleitern eine Freistellung von der Krankenversorgung ermöglicht werden, um Projekte der KFO zu bearbeiten. Die jährlichen „Pain Days“ dienten zur Inspiration für eine effektivere Translation präklinischen Wissens in die klinische Praxis. Die KFO war im April 2012 Gastgeber eines internationalen Abschluss-symposiums mit renommierten nationalen und internationalen Schmerzforschern (siehe Bilder).



Klinische Forschergruppe 257: CEDER

„Molekulare Pathogenese und optimierte Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“

Sprecher

Professor Dr. med. Markus F. Neurath
 Medizinische Klinik I
 Gastroenterologie, Pneumologie und
 Endokrinologie
 Ulmenweg 18
 91054 Erlangen
 Tel.: +49 9131 8535204
 Fax: +49 9131 8535209
 markus.neurath@uk-erlangen.de

Leiter

Professor Dr. rer. nat. Christoph Becker
 Medizinische Klinik I
 Kussmaul Campus für Medizinische Forschung
 Hartmannstraße 14
 91052 Erlangen
 Tel.: +49 9131 8535886
 Fax: +49 9131 8535209
 christoph.becker@uk-erlangen.de
<http://www.medizin1.uk-erlangen.de/e110677/>

Aufgaben und Struktur

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind die Prototypen in Schüben verlaufender chronischer Entzündungen des Darms. Zu den Entzündungsprozessen im Darm kommen häufig extraintestinale Manifestationen (z. B. Arthritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, primär sklerosierende Cholangitis) hinzu. Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben zu der Erkenntnis geführt, dass neben Umwelt- und genetischen Faktoren eine fehlgesteuerte Aktivierung des intestinalen Immunsystems gegenüber der Darmflora ein zentraler pathogenetischer Faktor für die Krankheitsentstehung ist. Ziel der Klinischen Forschergruppe (KFO) ist es, Konzepte zur Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) zu erarbeiten und experimentell zu überprüfen, um auf der Basis dieser Erkenntnisse neue diagnostische und therapeutische Verfahren für das klinische Management dieser Erkrankungen zu entwickeln. Dieser translationale Forschungsansatz erfolgt in einer engen Interaktion zwischen

klinisch-wissenschaftlich tätigen CED-Spezialisten und experimentell ausgewiesenen Grundlagenwissenschaftlern am Standort Erlangen. Anhand von klinischem Probenmaterial und präklinischen Modellen entwickelt die Forschergruppe neue Strategien und Ansatzpunkte für eine spezifischere molekulare oder immunologisch basierte Therapie von CED, die stringent auf die klinische Anwendung ausgerichtet sind. Unter anderem werden innovative Konzepte zur Beeinflussung von Angiogenese, mukosaler Wundheilung und aberranten Immunantworten erarbeitet und experimentell evaluiert. Darüber hinaus sollen Methoden zur verbesserten, individualisierten Diagnostik und Therapie der CED entwickelt und die molekularen Wirkmechanismen etablierter Therapien erforscht werden. Gelingt es der KFO 257, präklinisch erfolgreiche Therapiekonzepte zu entwickeln, wird die Erprobung in klinischen Studien angestrebt.

Die KFO verfügt über zwei Stellen zur Rotation von Ärztinnen und Ärzten in die Labore.

Forschung

Der Zusammenschluss der KFO 257 besteht aus folgenden Teilprojekten:

- Teilprojekt 1: Mechanismen der Zytokin-vermittelten Immunpathogenese bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Projektleiter: Prof. Dr. C. Becker/PD Dr. J. Mudter (Medizinische Klinik 1)
- Teilprojekt 2: Funktionelle Analyse des Immunmodulators sCD83 bei Pathogenese und Therapie entzündlicher Darmerkrankungen. Projektleiter: Prof. Dr. A. Steinkasserer/Dr. M. Lechmann (Hautklinik, Immunmodulatorische Abteilung)
- Teilprojekt 3: Rolle des Wnt/-Catenin Signallweges bei CED
 Projektleiter: Prof. Dr. J. Behrens (Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II – Molekulare Tumorforschung)
- Teilprojekt 4: Immunregulation der Angiogenese bei CED



Projektleiter: Prof. Dr. M. Stürzl/Dr. M. Waldner (Chirurgische Klinik/Medizinische Klinik 1)

- Teilprojekt 5: Analyse des molekularen Wirkmechanismus von Cyclosporin A bei Colitis ulcerosa

Projektleiter: Dr. B. Weigmann/Prof. Dr. R. Atreya (Medizinische Klinik 1)

- Teilprojekt 6: Charakterisierung und Expansion von regulatorischen T-Zellen zur Etablierung einer zellbasierten Therapie der CED

Projektleiter: Prof. Dr. M.F. Neurath/Prof. Dr. G. Schuler (Medizinische Klinik 1/Hautklinik)

- Zentralprojekt: Ergänzungsprojekt zur Koordination des wissenschaftlichen Programmes der Klinischen Forschergruppe

Projektleiter: Prof. Dr. C. Becker/PD Dr. J. Mudter (Medizinische Klinik 1)

Lehre

Seminare zum Thema CED:

- Immunpathogenese und Therapie bei Darm-entzündungen (Dr. C. Neufert/Prof. Dr. C. Becker)

• Molekulare Innere Medizin (Prof. M.F. Neurath/Prof. Dr. C. Becker/Dr. I. Atreya)

- Molekulare Mechanismen der Tumorentwicklung im Darm (Dr. C. Neufert/Prof. Dr. C. Becker)

• Physiologie und Pathophysiologie des Darms (Prof. Dr. C. Becker)

Literaturseminar „Aktuelle Studien zum Thema CED“ (Forschungsveröffentlichungen zum Thema CED)

Ergebnisseminar: Besprechung von aktuellen Forschungsergebnissen der klinischen Forschergruppe

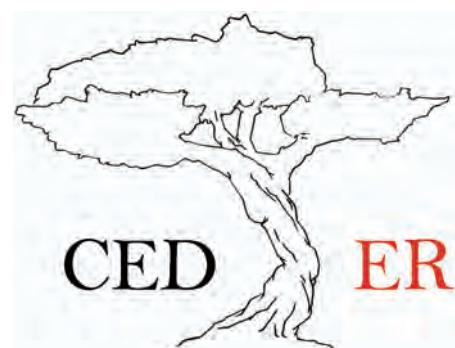
Kongresse und überregionale Fortbildungen

21.5.2011 Arzt-Patienten-Seminar CED

30.11.2011 ERIC Erlanger Interdisziplinäres CED-Symposium

3.3.2012 Arzt-Patienten-Seminar CED

28.3.2012 ERIC Erlanger Interdisziplinäres CED-Symposium



Forschergruppe 661: Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung

Spender

Prof. Dr. Dr. med. h.c. mult. Willi A. Kalender,
PhD

Anschrift

Institut für Medizinische Physik
Henkestraße 91
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522310
Fax: +49 9131 8522824
willi.kalender@imp.uni-erlangen.de
www.imp.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die aus Wissenschaftlern verschiedener Fachrichtungen und Forschungsgebieten bestehende Forschergruppe wurde von der DFG zunächst von Oktober 2006 bis September 2009 zum Thema „Multimodale Bildgebung in der präklinischen Forschung mit den Schwerpunkten Computertomographie und Kleintierbildgebung“ mit ca. 3,5 Millionen € unterstützt. In einer abschließenden Begutachtung durch die DFG wurden die Ergebnisse aus Phase 1 als äußerst zufriedenstellend bewertet. Die Forschergruppe wurde in Phase 2 um weitere drei Jahre von Oktober 2009 bis September 2012 mit einem Fördervolumen von insgesamt ca. 3 Millionen € von Seiten der DFG bewilligt. Insgesamt sechs Teilprojekte wurden direkt aus Phase 1 verlängert, ein weiteres Teilprojekt zum Thema Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographie konnte in Phase 2 zusätzlich integriert werden. Die Ergebnisse aller Teilprojekte wurden im Rahmen der Konferenz „Molekulare Bildgebung (MoBi) 2012“ im September 2012 in Erlangen vorgestellt.

Teilprojekte:

TP1: Kontrast, Dosis, räumliche und zeitliche Auflösung in der CT mit Schwerpunkt auf Mikro-CT an Kleintieren (Prof. Dr. Dr. h.c. W.A. Kalender, Institut für Medizinische Physik)

TP2: 3D und 4D statistische CT-Bildrekonstruktion (Prof. Dr. M. Kachelrieß, Institut für Medizinische Physik)

TP3: Multimodale Bildgebung in der Akutphase der zerebralen Ischämie: Mikro-CT und Mikro-MR am fokalen Ischämiedeck (Prof. Dr. A. Dörfler, Prof. Dr. T. Engelhorn, Neuroradiologische Abteilung)

TP4: Optimierte multimodale Gehirngefäßdarstellung zur Verbesserung der funktionellen Bildgebung schmerzinduzierter kortikaler Aktivitätsmuster (PD Dr. A. Hess, Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie)

TP5: Entwicklung und Erprobung von Ultraschall-Bildgebungsmodalitäten für die Anwendung an Kleintieren (Prof. Dr.-Ing. H. Ermert, Forschungsgruppe Hochfrequenztechnik, Ruhr-Universität Bochum; Prof. Dr.-Ing. R. Lerch, Lehrstuhl für Sensorik der FAU)

TP6: Kombination optischer Fluoreszenzbildgebung mit Mikro-CT-Verfahren zur Fusionsbildgebung an Kleintieren. (Prof. Dr. A. Langenbucher, Institut für Medizinische Physik). Der Verlängerungsantrag wurde nicht bewilligt.

TP7: Interaktion von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) bei der strukturellen Schädigung von Gelenken im Rahmen von entzündlichen Gelenkerkrankungen (Prof. Dr. G. Schett, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie; Prof. Dr. K. Engelke, Institut für Medizinische Physik)

TP8: Molekulare Bildgebung mit Hilfe der Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographie (μ PET) und neuer PET-Tracer an Arthritis- und Tumormodellen (Prof. Dr. O. Prante, Prof. Dr. T. Kuwert, Nuklearmedizinische Klinik)

Forschung

Zentraler Forschungsgegenstand war die Kombination verschiedener, teils neuartiger bildgebender Verfahren, wie der Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MR), Positronenemissionstomographie (PET) und Ultraschall (US), 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 ergaben sich wesentliche Synergieeffekte durch die Verknüpfung von theoretischer Grundlagenforschung (TP1, TP2, TP5 und TP8) und klinischer Anwendung (TP3, TP4 und TP7). Diese Ziele sollten am Beispiel der Kleintierbildgebung realisiert werden; denn hier kann an einem Ort (Organ bzw. pathologischer Prozess) durch den Einsatz von μ CT, MR, PET und US an demselben Tier unter denselben Bedingungen und in repetitiven Sequenzen eine Verbesserung in der Darstellung von Struktur-Funktionsbeziehungen erreicht werden.

Am Institut für Medizinische Physik standen methodische und technische Fragestellungen der CT-Bildgebung, insbesondere der μ CT, im Mittelpunkt, wie die Optimierung der Bildqualität bei minimaler Dosis, die Implementierung von Zwei-Spektren-Verfahren oder die Entwicklung von Möglichkeiten zu dynamischer μ CT, z. B. für CT-Angiographie und Perfusionsmes-

sungen an Mäusen mit implantierten Tumoren. In der Forschergruppe Hochfrequenztechnik der Universität Bochum und am Lehrstuhl für Sensorik wurde neben der Anwendung verschiedener Ultraschall-Bildgebungsmodalitäten in der Kleintierbildgebung auch die gerätetechnische Kombination des Ultraschalls mit der μ CT in einem multimodalen System untersucht, um die räumliche Auflösung der μ CT mit der Weichgewebe-Kontrastauflösung des Ultraschalls sinnvoll zu ergänzen.

In der Neuroradiologischen Abteilung des UK Erlangen und am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie wurde im Bereich medizinisch-biologischer Grundlagenforschung und klinischer Anwendung gearbeitet. Ein Thema war die Sensitivität der μ CT-Technik in Korrelation zum 64-Zeil-CT und der Kleintier-MRT in der Akutphase der zerebralen Ischämie. Ziel war, die CT 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 sollte erreicht werden, indem die Daten von Gefäßbäumen des Gehirns eines Nagers aus den unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten registriert, fusioniert und in optimierte Modellbildung einfließen.

Ein weiteres Projektthema in TP7 war die hochauflösende Darstellung von Knochenveränderungen bei Arthritis durch Untersuchungen mit μ CT und μ MR am Kleintier. Erweitert wurde der Fokus auf die Quantifizierung der Vaskulogenese bei arthritisentzündeten Gelenken in Bezug auf Architektur und Ausdehnung des Gefäßnetzes.

Durch TP8 stand der Forschergruppe zusätzlich die Bildgebungsmodalität PET zur Verfügung, mit der funktionelle Bildgebung mit Hilfe neuer peptidbasierter PET-Tracer an Arthritis- und Tumormodellen an Kleintieren durchgeführt werden kann.

Forschergruppe 832:

Regulatoren der humoralen Immunantwort

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 8535913
 Fax: +49 9131 8539343
 twinkler@molmed.uni-erlangen.de
 www.for832.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die DFG fördert seit 2008 eine neue fakultätenübergreifende Forschergruppe mit dem Themenschwerpunkt „Regulatoren der humoralen Immunantwort“ mit einem Gesamtvolume von zwei Millionen €. An der Forschergruppe beteiligen sich sieben Wissenschaftler aus dem Institut für Biologie der Naturwissenschaftlichen Fakultät (drei Projekte) und dem UK Erlangen (vier Projekte). Fünf der sieben beteiligten Projektleiter, sowohl Naturwissenschaftler als auch Mediziner, sind am NFZ ansiedelt. Die sieben Projekte erforschen in enger Kooperation die molekularen Schaltkreise, die an der Kontrolle und Regulation der Antikörperproduzierenden B-Lymphozyten beteiligt sind unter der Verwendung von Zellkultur- und Mausmodellen. Regelmäßige Treffen (z. B. im monatlichen B-Zell-Club), ein gemeinsames Konzept der Promovierendenausbildung analog dem Programm des ausgelaufenen GK 592, die Mitarbeit an Betreuungskommissionen für Promovierende sowie wissenschaftliche Kolloquien (B-Zell-Retreat) fördern zusätzlich das gemeinsame wissenschaftliche Ziel.

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 (Abbildung 1) 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 Gewebeabschnitten sowie an Zellen, die aus geeigneten Tiermodellen durch entsprechende Zellsortierungsmethoden isoliert werden. Ein experimenteller Schwerpunkt der Forschergruppe ist daher die Verwendung der Maus als Tiermodell für die humorale Immunantwort (vergleiche Abbil-

dung 2). Die Forschung der vergangenen Jahre hat 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 dazu nutzen, solche molekularen und zellulären Vorgänge während der humoralen Immunantwort besser zu verstehen.

Lehre

Die Projektleiter sind als Mitglieder von Promotionsbetreuungskommissionen direkt in die Betreuung der jeweiligen Promovierenden eingebunden. Alle Mitglieder beteiligen sich auch aktiv an der Öffentlichkeitsarbeit des Kollegs (z. B. Lange Nacht der Wissenschaften und Betreuung von Seminararbeiten in der Gymnasialen Oberstufe).

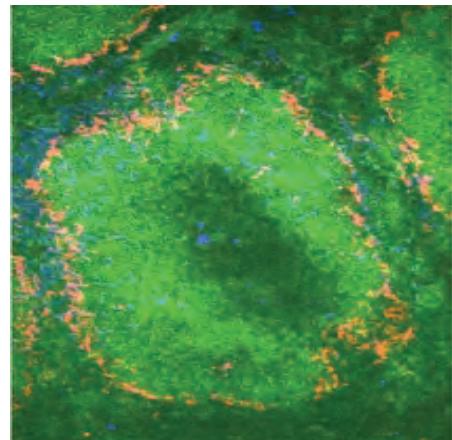


Abbildung 1: Histologie eines Milz-B-Zellfollikels

The Cre/Lox System: B Cell-Specific Deletion of Genes



Effect of B cell-specific deletion on

- Central and peripheral B cell maturation
- Humoral immunity
- Signal transduction

Abbildung 2: Das Cre/Lox-System

Forschergruppe 894: Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung

Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ulrich Eysholdt

Anschrift

Phoniatische 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
<http://for894.forschung.uni-erlangen.de/>
for894_2/index.php

Aufgaben und Struktur

Beteiligte Einrichtungen: Phoniatische und Pädaudiologische Abteilung, Lehrstuhl für Angewandte Mathematik II, Lehrstuhl für Sensorik, Lehrstuhl für Prozessmaschinen und Anlagentechnik, Lehrstuhl für Strömungsmechanik; Institut für Mechanik und Flüssigdynamik (TU Bergakademie Freiberg); Institut für Mechanik und Mechatronik (Technische Universität Wien). Gefördert seit 2008.

Der Prozess der Stimmentstehung 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 Stimmklappendynamik 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 Stimmgebung 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 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 Probanden. An der Phoniatischen und Pädaudiologischen Abteilung werden diese direkt mit biomechanischen Modellen angepasst, um quantitative Aussagen über die Schwere von Stimmerkrankungen zu treffen.

Zur Klärung dynamisch-strömungsmechanischer Kausalitäten wurde am Lehrstuhl für Prozessmaschinen und Anlagentechnik ein Luft-Strömungskanal entwickelt, der ein realitätsnahe 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 (Lehrstuhl für Angewandte Mathematik II) und der Elastizität von lebendem Gewebe angepasst. Im Modell werden die Anregungsgrößen (Druck und Volumenstrom) sowie die elastischen Eigenschaften der künstlichen Stimmlippen variiert

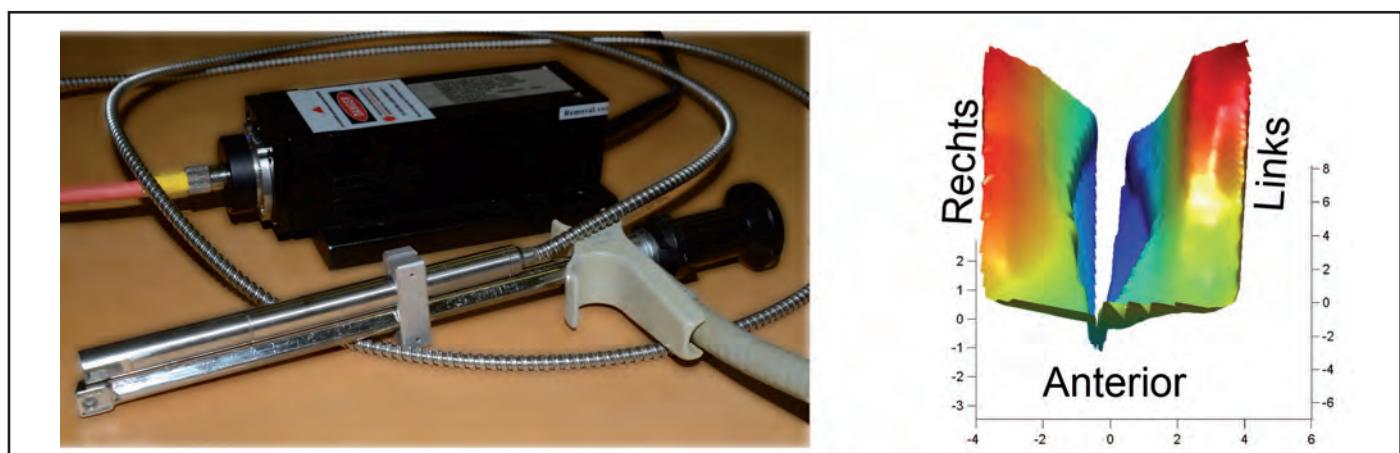
(Lehrstuhl für Sensorik). Damit werden die Auswirkungen auf die Schwingungen und die physikalische Schallbildung beobachtet. Irregularitäten können hier jedoch nicht in ihrer Ursache und Wirkung getrennt untersucht werden.

Um definierte, klinisch beobachtete Irregularitäten und deren strömungsphysikalische Auswirkungen auf die Stimmqualität zu untersuchen, wurde ein am Institut für Mechanik und Flüssigdynamik in Freiberg entwickeltes Modell in einem Wasserkanal entwickelt. Die resultierenden Strömungsformen sind experimentell einfacher im Detail zu beobachten, da die Zeitskala deutlich gedeihnt ist. Das Freiberger Modell ist besonders für die Untersuchung der wirbelinduzierten Schallanteile geeignet.

Die experimentellen Arbeiten werden durch numerische 2D-Finite-Elemente-Modelle (Abbildung) als auch 3D-Finite-Volumen-Modelle 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 Entstehung und Wirkung getrennt voneinander analysiert werden. Aufbauend auf der Ursachen-Wirkungskette soll sich in Zukunft eine rational 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 Studierenden verschiedener Fakultäten (medizinisch, technisch, naturwissenschaftlich) beteiligt.



Forschergruppe 1228: Molekulare Pathogenese von Myofibrillären Myopathien

Sprecher

Prof. Dr. med. Rolf Schröder

Anschrift

Neuropathologisches Institut

Schwabachanlage 6

91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 8544576

Fax: +49 9131 8526033

rolf.schroeder@uk-erlangen.de

www.myofibrillar-myopathies.com

Aufgaben und Struktur

Die ortsgebundene Forschergruppe (FOR) 1228 wird seit November 2009 durch die DFG gefördert. Ziel der FOR 1228 ist die Aufklärung der molekularen Krankheitsprozesse, die zu der progressiven Herz- und Skelettmuskelschädigung bei myofibrillären Myopathien führen. In diesen Forschungsverbund aus ärztlichen, biologischen und biochemischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sind 13 Arbeitsgruppen aus Erlangen, Bonn, Bochum, Köln, Heidelberg, Ulm und Wien eingebunden. Nach einer positiven Evaluation der Forschergruppe im Juli 2012 wurde eine zweite Förderperiode bis zum November 2015 bewilligt. Die Fördersumme der DFG für die sechsjährige Laufzeit der Forschergruppe beträgt 3.6 Millionen Euro.

Forschung

Myofibrilläre Myopathien (MFM) sind progressive humane Skelettmuskel-Erkrankungen, die häufig zu einer schweren körperlichen Beeinträchtigung und zu vorzeitigem Tod führen. MFM sind morphologisch durch Desmin-positive Proteinaggregate und myofibrilläre Degenerationszeichen charakterisiert. Während etwa die Hälfte der MFM durch Mutationen in Genen, die für sarkomerische und extrasarkomerische Proteine (Desmin, Filamin C, Plectin, VCP, FHL1, ZASP, Myotilin, B-Crystallin, BAG3 und DNAJB6) kodieren, bedingt sind, wird die andere Hälfte dieser Erkrankungen durch bislang unbekannte Gendefekte verursacht. In der ersten Förderperiode hat FOR 1228 wesentliche Beiträge zu unserem heutigen Verständnis der molekularen Pathogenese der Desminopathien, Plectinopathien sowie der Filamin C-, FHL1- und VCP-assoziierten MFM erarbeitet. Wesentliche gemeinsame Leistungen waren die Etablierung und Validierung MFM-assozierter Tier- und Zellmodelle, die Anpassung und

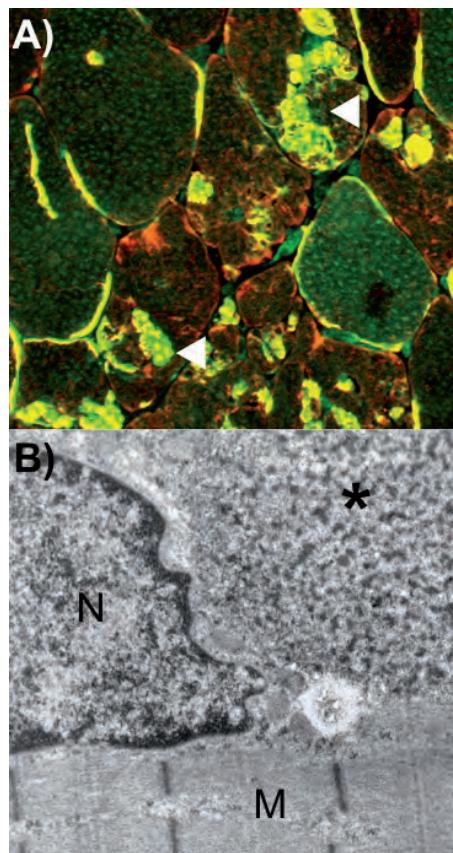
Verfeinerung der Laser-Mikrodissektion und der Proteomanalysen von pathologischen Proteinaggregaten sowie biochemischer Ansätze zum Verständnis der zur Pathogenese der MFM beitragenden Signalwege. In der zweiten Förderperiode wird sich FOR 1228 auf die folgenden Hauptziele fokussieren:

- 1) Die Charakterisierung der individuellen und gemeinsamen MFM-Krankheitsmechanismen durch pathogene Desmin-, Plectin-, Filamin C- und VCP-Mutationen;
- 2) Systematische Analysen krankheitsrelevanter Zell- und Tiermodelle;
- 3) Die Validierung der Zell- und Tiermodelle für pharmakologische Therapieansätze;
- 4) Die Charakterisierung der Zusammensetzung pathologischer Proteinaggregate in Skelettmuskelbiopsien von Patienten mit genetisch gesicherten MFM-verursachenden Mutationen und Mausmodellen mittels Proteomanalysen;
- 5) Die Identifikation neuer Kandidatengene für MFM durch Laser-Mikrodissektion, konsekutive Proteomanalyse und DNA-Sequenzierung;
- 6) Ein Multi-Skalen-Ansatz, der die biomechanischen Eigenschaften von MFM in Myoblasten, Einzelfasern und ganzen Muskeln charakterisiert.

FOR 1228 bietet die einzigartige Möglichkeit, die molekulare „MFM Sequenz“, die zu pathologischer Proteinaggregation und progressiver Muskelschädigung führt, zu klären. Zurzeit existiert keine spezifische oder lindernde Therapie für MFM. Die gemeinsame Arbeit von FOR 1228 zielt daher darauf ab, nicht nur tiefer mechanistische und präklinische Einblicke in die Pathogenese von MFM zu erarbeiten, sondern auch den Weg für neue und gezielte Therapieansätze zu ebnen. Als translationale Ansätze werden wir daher den therapeutischen Effekt von Substanzen untersuchen, die direkt auf die pathologische Proteinaggregation Einfluss nehmen. Zusätzlich erfolgt eine Evaluation von Generals-Strategien durch AAV-vermittelten Gentransfer.

Lehre

Die an der FOR 1228 beteiligten Arbeitsgruppen betreuen naturwissenschaftliche und/oder medizinische Dissertationen. Die jeweiligen Projektleiterinnen und Projektleiter sind zudem an der Ausbildung von Studierenden verschiedener Fachrichtungen (Medizin, Molekulare Medizin, Biologie, Biochemie) beteiligt.



Darstellung von pathologischen Proteinaggregaten in einem Skelettmuskelbiopsat von einem Patienten mit einer myofibrillären Myopathie mittels indirekter Doppel-Immunofluoreszenz und Elektronenmikroskopie.

A: Markierung von pathologischen Proteinaggregaten mittels einer Doppelfärbung mit Antikörpern gegen Desmin und B-Crystallin.

B: Ultrastrukturelle Darstellung von pathologischen Proteinaggregaten (*) in direkter räumlicher Nachbarschaft zu einem Muskelzellsarkern (N) und zu Myofibrillen (M).

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
fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de
www.adwmainz.de/index

Aufgaben und Struktur

Persistenz und Chronifizierung von viralen Erregern spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von AIDS und 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 Immunodefizienz und Tumorkrankheiten des blutbildenden Systems betraut ist.

Forschung

Projektbereich A: Mechanismen der viralen Interferenz zwischen GB Virus C und HIV-1

Projektleiter: Dr. Dr. H. Reil

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit viraler Interferenz. Durch das humane GB Virus C (GBV-C), welches selbst keine Erkrankung hervorruft, kann bei HIV-Patienten die AIDS-Entwicklung verzögert werden. Gegenstand dieses Projektes ist die Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen, wobei dem GBV-C Oberflächenprotein E2 eine maßgebliche Rolle zugeschrieben werden konnte. Der wirksame Bereich konnte auf die E2-Aminosäuren 29 bis 72 eingegrenzt werden. Peptide aus diesem E2-Bereich sind in der Lage, den HIV-Eintritt effizient zu unterdrücken (IC₅₀ von 0,1 und 2 µM). Dabei binden diese direkt an das HIV-Transmembranprotein gp41 und unterdrücken erst nach der HIV-Rezeptorbindung die darauf folgenden Schritte des HIV-Eintritts. Der Bindungsort des E2-Proteins konnte auf den gp41-Disulfid-Loop eingegrenzt werden. Dabei erwiesen sich Cysteine im Disulfid-Loop und im E2 N-Terminus als essentiell. Bioinformatische Analysen ließen Sequenzähnlichkeiten zwischen den N-Termini von HIV-1 gp120 und GBV-C E2 aufdecken. Da innerhalb der HIV-Hüllproteine (Spikes) das gp120 ebenfalls mit dem gp41-Disulfid-Loop interagiert, ist es dem E2-Protein vermutlich durch die strukturelle gp120-Mimikry möglich, den gp41-Disulfid-Loop zu binden.

Dadurch kann das Zusammenspiel von gp120 und gp41 in empfindlicher Weise gestört und die Membranfusion von Virus und Zelle unterbunden werden.

Projektbereich B: Onkogenese durch das Kaposi-Sarkom-assoziierte humane Herpesvirus 8

Projektleiter: PD Dr. F. Neipel

Das Labor befasst sich mit den frühen Schritten der Infektion einer Zelle durch das humane Herpesvirus-8 (HHV-8), das auch als Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV) bezeichnet wird. Die Infektion einer Zielzelle durch ein Herpesvirus ist ein komplexer, mehrstufiger Prozess. Er erfordert zunächst die Bindung viralen Glykoproteine oder Glycoprotein-Komplexe an spezifische zelluläre Rezeptoren. Für diesen Prozess sind unter anderem die Glykoproteine H und L (gL/gL) wesentlich, die bei allen Herpesviren konserviert und für die Infektion essentiell sind. Mit molekularbiologischen Methoden wurde die Ephrin-Rezeptortyrosinkinase A2 (EphA2) als zellulärer Rezeptor für gH/gL des HHV-8 identifiziert. Mit einer Vielzahl von Verfahren konnte die Arbeitsgruppe klar zeigen, dass EphA2 für die Infektion endothelialer Zellen von entscheidender Bedeutung ist. Dabei waren die beobachteten Effekte ausnahmslos sehr spezifisch für EphA2 und konnten mit nahe verwandten, anderen Ephrin-A-Rezeptoren nicht erzielt werden. Besonders bemerkenswert ist dabei, dass durch Ausschalten der EphA2-Expression in murinen Zellen die Infizierbarkeit mit HHV-8 nahezu vollständig verloren ging. Insgesamt belegen die Arbeiten der Gruppe an EphA2, dass diese Tyrosinkinase mit wichtigen Funktionen bei Neovaskularisierung und Onkogenese ein praktisch essentieller Faktor bei der Infektion endothelialer Zellen mit HHV-8 ist.

Projektbereich C: Angeborene Immunabwehr plasmazytoider dendritischer Zellen bei Infektionen mit Humanen Immunodefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1)

Projektleiterin: Prof. Dr. B. Schmidt

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Rolle der plasmazytoiden dendritischen Zellen (PDC) bei Virusinfektionen. PDC wurden 1999 als Hauptproduzenten von antiviralen und antibakteriellen Typ I-Interferonen beschrieben. Die Arbeitsgruppe konnte bei HIV-Patienten eine verringerte Zahl und Funktion von PDC nachweisen, was in der Peripherie zu einer reduzierten Immunantwort auf virale und bakterielle Stimuli führt. Als eine der Ursachen der verringerten Interferon-Produktion ließ sich die chronische Immunstimulation bei HIV-Infektion festmachen.

Bei HIV-Patienten fand sich auf vielen Immunzellen eine verstärkte Expression von CD40-Ligand, einem Molekül aus der TNF-Familie. Gleichzeitig ist der Rezeptor CD40 auf den PDC hochreguliert. Die verstärkte Interaktion von Ligand und Rezeptor führt bei physiologischen Spiegeln an CD40-Ligand zu einer verringerten Interferon-Produktion. Um dieses Modell auf seine klinische Relevanz zu prüfen, hat die Arbeitsgruppe insgesamt fünf Patienten mit einem Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) untersucht. Bei diesen Patienten kommt es nach Beginn der antiretroviralen Therapie trotz starker Expansion von Helferzellen zum Auftreten von opportunistischen Infektionen. Wir konnten bei einer Patientin mit einer hyperproliferativen Läsion durch HSV-1 und Humanes Papillomvirus Typ 54 stark erhöhte Spiegel an CD40-Ligand im Plasma über mehr als ein Jahr detektieren. Die PDC dieser Patientin wiesen Zeichen der Immunaktivierung auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die abgeschwächte Immunabwehr von PDC die Persistenz und Reaktivierung von Herpes- und Papillomvirus-Infektionen fördert. Insgesamt unterstützen die Daten der Arbeitsgruppe die wichtige Rolle der PDC in der Immunabwehr.

Projektbereich D: Transformation durch das Humane T-Zell-lymphotrope Virus Typ 1 (HTLV-1)

Projektleiterin: Dr. A. Kreß

Die Arbeitsgruppe untersucht Wirtszellfaktoren, die nach Transformation durch das Humane T-Zell-lymphotrope Virus Typ 1 (HTLV-1) dereguliert sind und zur Pathogenese beitragen. Das onkogene Retrovirus HTLV-1 transformiert durch das virale Transaktivator-Protein Tax CD4+ T-Zellen zu permanentem Wachstum und ist ursächlich für die Entstehung der Adulten T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL). Nachdem die Gruppe zeigen konnte, dass der Tumormarker Fascin ein neues, NF-κB-abhängiges Zielgen von Tax ist und für die Invasion ATLL-abgeleiteter Zellen in extrazelluläre Matrix von Relevanz ist, konnten die Studien auf das Tumavirus Epstein-Barr-Virus (EBV) und dessen Onkoprotein latent membrane protein 1 (LMP1) ausgedehnt werden. Sowohl in Überexpressionsstudien als auch in EBV-transformierten Lymphozyten konnte durch verschiedene Methoden nachgewiesen werden, dass NF-κB für die LMP1-vermittelte Regulation von Fascin wichtig ist. Die NF-κB-abhängige Induktion von Fascin durch virale Onkoproteine ist somit ein gemeinsamer Mechanismus der lymphotropen Tumaviren HTLV-1 und EBV. Somit scheint die Induktion von Fascin eine neue Qualität der virus-induzierten Onkogenese darzustellen.

Integriertes Graduiertenkolleg des SFB 643: Strategien der Zellulären Immunintervention

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Martin Herrmann

Anschrift

Medizinische Klinik 3
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536990
Fax: +49 9131 8535776
martin.herrmann@uk-erlangen.de
www.GrK643.de

Aufgaben und Struktur

Das GK ist integriert in den SFB 643 „Strategien der zellulären Immunintervention“. Ziel des integrierten GK ist es, die Promovierenden nicht nur zu selbstständigen und hochqualifizierten Immunologen auszubilden, sondern sie auch besser auf das spätere Berufsleben vorzubereiten. Es werden ein Jour Fixe, Workshops in Kommunikation und GMP-Produktion, projektbezogene Kurse und optionale Aufenthalte in auswärtigen Labors angeboten. Zusätzlich ermöglicht das von den Promovierenden organisierte Gastsprecherprogramm den Aufbau eines internationalen Kontaktnetzwerkes. Die Ausbildungsqualität wird durch eine Betreuungskommission, jährliche Arbeitsberichte und Berichtssymposien gewährleistet.

Forschung

Der SFB 643 „Strategien der zellulären Immunintervention“ besteht seit Juli 2004 und befindet sich derzeit in der dritten 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:

Projektbereich A:

Immunologische Grundlagen

Projektbereich B:

Immunintervention im Tiermodell

Projektbereich C:

Therapeutische Applikation

Lehre

Für eine verbesserte Promovierendenausbildung wird im GK des SFB 643 auf folgende Betreuungs- und Ausbildungselemente zurückgegriffen: Jeder Promovierende wird von einer Betreuungskommission begleitet. Dieser gehören der direkte Betreuer und zwei Teilprojektleiter des SFB 643 an. Anstelle der üblichen Ringvorlesungen tritt ein 14-tägiger Jour Fixe, in dem die Promovierenden Literatur, eigene Forschungsdaten oder methodische Probleme diskutieren. Ein internes Berichtssymposium ermöglicht den Promovierenden, ihre Forschung einem größeren Kollegium zu präsentieren. In Workshops werden beispielsweise Berufsfelder der Industrie vorgestellt oder Elemente der Rhetorik und des Verfassens wissenschaftlicher Manuskripte vermittelt. Da der SFB einen Schwerpunkt auf der Translation experimentell erhobener Daten in die klinische Anwendung

hat, werden insbesondere Kurse angeboten, die sich mit der GMP-Herstellung zellbasierter Medikamente oder Medizinhilfsstoffe, Qualitätsmanagement, Zertifizierung und Zulassung beschäftigen. Durch projektbezogene Kurse und optionale mehrmonatige Aufenthalte in auswärtigen Labors innerhalb des Trainee-Programms sowie durch das Gastsprecherprogramm lernen Promovierende Eigenverantwortung zu übernehmen, ein internationales Kontaktnetzwerk aufzubauen und mit internationalen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zu diskutieren. Wir haben erfahren, dass vor allem durch den intensiven wissenschaftlichen Austausch die Promovierenden nicht nur besser ausgebildet werden, sondern dass sie sich schon früh in ihrer Karriere zu selbstständigeren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern entwickeln. Schließlich werden durch das Einbeziehen von Betreuungskommissionen und den intensiven Austausch zwischen Promovierenden und Mentoren „falsche“ Wege erkannt, und die Promovierendenausbildung wird gestrafft.



GK Veitsbronn 2011

Integriertes Graduiertenkolleg des SFB 796: Erlangen School of Molecular Communication

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Burkovski

Anschrift

Lehrstuhl für Mikrobiologie
Staudtstraße 5
91058 Erlangen
Tel.: +49 9131 8528086
Fax: +49 9131 8528082
a.burkov@biologie.uni-erlangen.de
www.sfb796-gk.forschung.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das integrierte Graduiertenkolleg „Erlangen School of Molecular Communication“ ist eingebunden in den SFB 796 „Steuerungsmechanismen mikrobieller Effektoren in Wirtszellen“. In dem interdisziplinären SFB 796 arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der naturwissenschaftlichen und medizinischen Fakultäten der FAU, der Universitätskliniken sowie des Fraunhofer Instituts IIS zusammen und bieten eine attraktive, strukturierte, internationale Ausbildung naturwissenschaftlicher und medizinischer Doktorandinnen und Doktoranden an. Der wissenschaftliche Austausch unter den Promovierenden mit den Projektleitern des SFB wird durch jährliche Retreats, attraktive Seminarräihen und ein Mentorenprogramm gefördert. Als Besonderheit wurde im Oktober 2011 für herausragende Studierende ein Fast-Track Programm gestartet. In diesem Programm wird das zweijährige Masterstudium durch eine einjährige Curricularphase ersetzt und ermöglicht so das schnellere Beginnen der Promotionsarbeit.

Erste Förderperiode: 2009 - 2012

Verlängerung: 2012 - 2016

Forschung

Die Attraktivität und gleichzeitige Herausforderung des GK besteht in seiner Interdisziplinarität. Eingebettet in den SFB 796, haben die Forschungsarbeiten das Ziel, die Wechselwirkungen zwischen pathogenen Mikroorganismen mit ihren Wirtszellen zu untersuchen. Im SFB 796 werden auf molekularer und zellulärer Ebene die Wechselwirkungen sowohl von pflanzlichen- als auch säugetierpathogenen Bakterien und Viren mit ihren Wirtsystemen untersucht. Ziel ist es, neue Strategien zu identifizieren, wie Pathogene ihre Wirtszellen manipulieren. Dabei soll untersucht werden, ob sich im Verlauf der

Evolution universelle Strukturen und Mechanismen in den Pathogen/Wirtbeziehungen entwickelt haben.

Projektbereich A: Strukturelle Grundlagen der molekularen Interaktion

In Teilbereich A werden zurzeit Struktur/Funktionsbeziehungen von bereits bekannten Effektorproteinen mit ihren spezifischen zellulären Wechselwirkungspartnern untersucht. Die ThemenSchwerpunkte liegen u. a. in Untersuchungen zum HIV-1 regulatorischen Vpr-Protein, HIV-Mimetika-Analysen, Strukturuntersuchungen des Potyvirus mit pflanzlichen Chaperonen und der Vorhersage von Protein-Protein-Interaktionen durch bioinformatische Werkzeuge.

Projektbereich B: Reprogrammierung zellulärer Prozesse

Der Schwerpunkt von Teilbereich B liegt in der Untersuchung der Mechanismen, die durch mikrobielle Effektoren genutzt werden, um zelluläre Prozesse in ihren Wirtszellen zu beeinflussen. Die untersuchten Pathogene reichen über Viren zu Bakterien, die Wirte von pflanzlichen bis zu humanen Zellen.

Projektbereich C: Replikationsstrukturen und Transportprozesse

Teilbereich C fokussiert sich auf die Fragestellung, wie mikrobielle Effektoren zelluläre Strukturen nutzen oder verändern, um eine erfolgreiche Kolonialisierung bzw. Vermehrung zu ermöglichen. Auch hier werden verschiedenartige Wirt/Pathogenbeziehungen untersucht, zu nennen sind die virale Nutzung pflanzlicher Chaperone, Struktur und Funktion des nuklearen Egresskomplexes des humanen Cytomegalovirus, die Beeinflussung des pflanzlichen Vesikeltransports durch Typ III-Effektoren sowie die Methodenentwicklung zu Expressionanalysen von Salmonella-Virulenzproteinen.

Lehre

Das GK ermöglicht eine strukturierte wissenschaftliche Ausbildung in international anerkannten Laboren. Jedes Promotionsvorhaben wird neben dem eigentlichen Fachbetreuer durch einen Mentor begleitet. Zusätzlich wird die Forschungsarbeit durch Fach- und Methodenseminare innerhalb des SFB und des GK unterstützt. Dabei haben die Kollegiaten die Möglichkeit, an der Gestaltung des Kollegs aktiv mitzuwirken. Die Förderung sogenannter

Schlüsselqualifikationen soll die Promovierenden auf ihre berufliche Zukunft in Wissenschaft und Industrie vorbereiten. Die Workshops umfassen Angebote im wissenschaftlichen Schreiben, Kommunikations- und Präsentationskurse sowie maßgeschneiderte Englischkurse. Das Kolleg bietet darüber hinaus die Möglichkeit, sich spezifisch fachlich weiterzubilden; so wurden auf Initiative der Promovierenden Statistik- und Fluoreszenzmikroskopie-Workshops organisiert.



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

Aufgaben und Struktur

Das GK „Viren des Immunsystems“ dient der strukturierten, international ausgerichteten Ausbildung naturwissenschaftlicher, aber auch medizinischer Promovierender. Getragen wird es von einer langjährigen interdisziplinären Kooperation zwischen Wissenschaftlern der Medizinischen und Naturwissenschaftlichen Fakultäten der FAU. Die Besonderheit des GK 1071 ist ein integriertes Austauschprogramm mit der Harvard Medical School (HMS). Dabei können Erlanger Absolventinnen und Absolventen mit einem naturwissenschaftlichen oder molekulomedizinischen 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 Promovierenden 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.
Zweite Förderperiode: 2009 – 2013.

Forschung

Das Forschungsgebiet des GK 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



Abbildung 1: Promotion im Rahmen des GK 1071

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 Tumrviren

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 GK 1071 auf eine umfassende, internationale konkurrenzfähige Promovierendenausbildung ab. 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 Promovierenden, die eine Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen ermöglichen. Die Entwicklung der Promovierenden 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 wissenschaftlichen und öffentlichkeitswirksamen Veranstaltungen. Speziell hervorzuheben sind hier das Internationale GK-Symposium in Erlangen, das gemeinsam mit anderen GK organisiert wird, und die Lange Nacht der Wissenschaften, wo die Kollegiaten des GK 1071 virologische Themen präsentieren.



Abbildung 2: Logo zur Langen Nacht der Wissenschaften am Virologischen Institut (gezeichnet/copyright K. Katsch 2009)

Graduiertenkolleg 1660: Schlüsselsignale der Adaptiven Immunantwort

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
aglanz@molmed.uni-erlangen.de
www.lymphozyten.de

Aufgaben und Struktur

Die DFG und das Land Bayern fördern seit dem Oktober 2010 das erste an einer deutschen Universität eingerichtete Fast Track-Promotionsprogramm (GK 1660) mit dem Titel „Schlüsselsignale der adaptiven Immunantwort“.

Um die Attraktivität unseres Standortes zu erhöhen und den besten Nachwuchs zu rekrutieren, bieten wir als Pilotprojekt ein für Deutschland innovatives Programm an, um Absolventen mit einem Bachelor-Abschluss innerhalb von 4,5 Jahren zum Dr. rer. nat. zu führen. Zusätzlich wollen wir auch bis zu neun assoziierte Naturwissenschaftlerinnen oder Naturwissenschaftler mit einem Master- bzw. Diplomabschluss in das Kolleg aufnehmen und ein studienbegleitendes Promotionsprogramm für sechs talentierte Promovierende der Humanmedizin anbieten (Abbildung 1). In der Qualifizierungsphase durchlaufen die „Bachelor“-Promovierenden ein 1,5-jähriges Ausbildungsprogramm, das sie über die Vermittlung von Fachwissen und fachübergreifenden Schlüsselqualifikationen sowie forschungsnahen Laborrotationen (eines davon in einem ausländischen Labor) gezielt an die Promotionsphase heranführen wird.

Das Hauptziel des Graduiertenkollegs ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses auf dem Gebiet der adaptiven Immunität.

Forschung

Das Forschungsprogramm wird über die molekulare Analyse von drei zentralen Zellpopulationen (Dendritische Zellen sowie B- und T-Zellen) grundlegende Beiträge zum Verständnis der adaptiven Immunantwort unter physiologischen, aber auch pathophysiologischen Bedingungen liefern (Abbildung 2). Dabei interessieren uns vor allem extra- und intrazelluläre Signale und Faktoren, die die Aktivierung dieser drei Zelltypen und ihre Interaktion kontrollieren. Über die molekulare Analyse dieser drei Zellpopulationen vor allem in Mausmodellsystemen sollen einige

dieser für die physiologische Aktivierung und Regulierung notwendigen Schlüsselsignale und Moleküle identifiziert und deren Rolle bei der Entstehung von Autoimmunität und entzündlichen Erkrankungen aufgeklärt werden. Dazu haben wir aus neun Instituten und Kliniken an der FAU 20 Arbeitsgruppen mit langjährigen und international anerkannten Expertisen auf dem Gebiet der adaptiven Immunität in einem Verbund zusammengeführt. Die Antragsteller sind alle Drittmittel finanziert und haben sich schon in der Graduiertenausbildung bewährt.

- (1) ein von Promovierenden organisierter zweiwöchiger Jour fixe,
- (2) Workshops mit fach- und berufsrelevanten Themen,
- (3) Berichtssymposien und Netzwerktreffen,
- (4) externe Laboraufenthalte,
- (5) Öffentlichkeitsarbeit an Schulen und für die breite Bevölkerung,
- (6) Seminare mit Gastsprechern,
- (7) wissenschaftliche Betreuung der Kollegiaten durch eine dreiköpfige Betreuungskommission. Unser für Deutschland innovatives Ausbildungskonzept wird nicht nur zur Verkürzung von Promotionszeiten führen, sondern es wird den wissenschaftlichen Nachwuchs gezielter auf die Zeit nach der Promotion vorbereiten, ihm international besser positionieren und ihm ein breites Fachwissen ohne Verlust der Ausbildungsqualität vermitteln.

Lehre

Das Ausbildungsprogramm der dreijährigen Promotionsphase wird sich auf die bereits erfolgreich erprobten Kernveranstaltungen und Aktivitäten des ausgelaufenen Graduiertenkollegs GK 592 stützen:

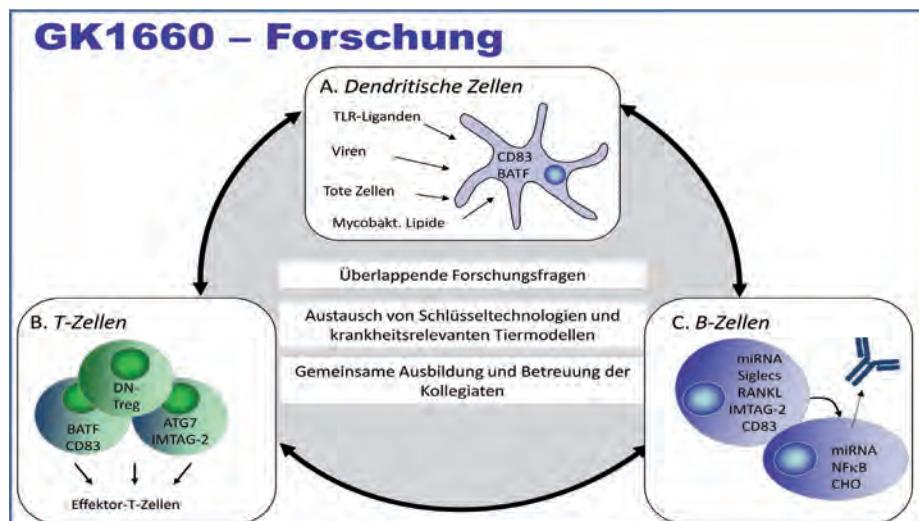


Abbildung 1: Forschungsschwerpunkte im GK 1660

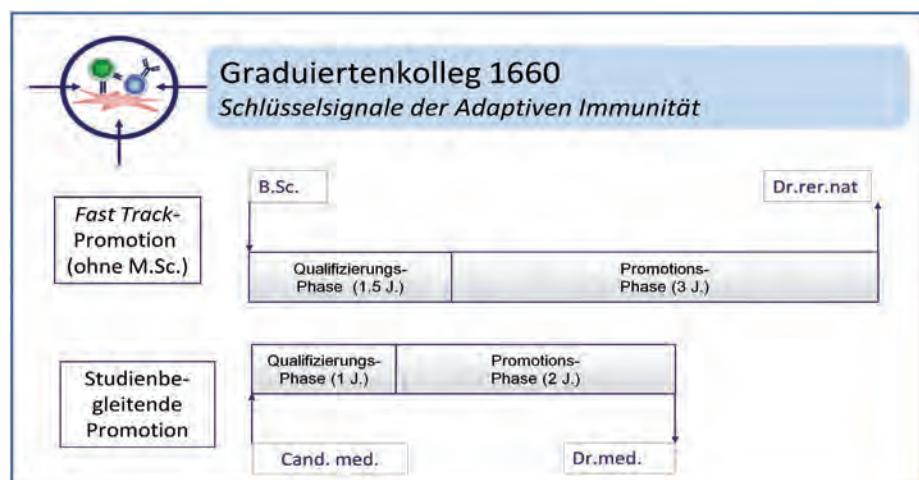


Abbildung 2: Struktur des Ausbildungsprogrammes im GK 1660

Emil Fischer Graduate Programme of Pharmaceutical Sciences and Molecular Medicine (EFS)

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Markus Heinrich

Anschrift

Professur für Pharmazeutische Chemie
Abteilung Chemie und Pharmazie
Emil-Fischer-Centrum
Schuhstraße 19
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524115
Fax: +49 9131 8522585
markus.heinrich@fau.de
www.efs.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Ziel des Emil Fischer Graduiertenprogrammes ist es, Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern in einem interdisziplinären Umfeld begleitend zu ihrer Promotion Schlüsselqualifikationen für eine spätere Tätigkeit im Bereich der Wirkstoffforschung und der Arzneimittelentwicklung zu vermitteln. Inhaltliche Schwerpunkte bilden hierbei die Identifikation und Charakterisierung von Zielproteinen, Signalkaskaden, Wirkstoffen, Wirkmechanismen und die dazugehörige Bioanalytik.

Getragen wird das Programm von Hochschullehrenden der folgenden Lehrstühle der Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Fakultät:

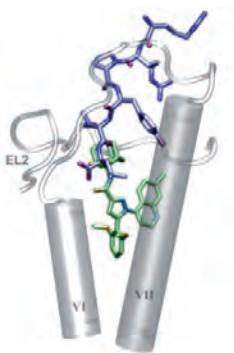
- Lehrstuhl für Bioanorganische Chemie
- Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin
- Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie
- Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie
- Lehrstuhl für Lebensmittelchemie
- Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie
- Lehrstuhl für Physiologie
- Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin
- Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie
- Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie
- Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie.

Im Jahr 2011 wurden zudem die Lehrstühle für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Regensburg in das Graduiertenprogramm integriert.

Forschung und Lehre

Im Rahmen des Graduiertenprogramms widmen sich die Promovierenden mit ihrer Promotion einem wissenschaftlichen Schwerpunktthema und erwerben zugleich durch den Gesamtkontext des Graduiertenprogramms eine über das eigene Fach hinausgehende interdisziplinäre Kompetenz. Jede/jeder Promovierende wird dabei unabhängig von der Promotion von einer Mentorin/einem Mentor und einer Co-Mentorin/einem Co-Mentor begleitet. In Seminaren werden fachübergreifend Themen und Arbeitsmethoden anderer Arbeitsgruppen des EFS vermittelt. Die Promovierenden sind dabei aktiv in die inhaltliche Gestaltung der Seminarthemen eingebunden. Ergänzend werden regelmäßig auch anerkannte externe Vortragende zu Fachvorträgen eingeladen. Zusätzlich wird den Promovierenden in Fortbildungen die Möglichkeit gegeben, für die spätere berufliche Arbeit wichtige „Soft-Skills“ zu erwerben. Im Rahmen von „Research Days“ stellen die Promovierenden regelmäßig ihre Forschungsmethoden und Ergebnisse in einem fakultätsübergreifenden Rahmen vor.

Seit der Gründung im Jahre 2008 wurden 70 Kollegiaten aufgenommen, von denen bis Februar 2013 bereits 25 das Programm erfolgreich mit Promotion und EFS-Zertifikat abgeschlossen haben.



Internationales Doktorandenkolleg des Elitenetzwerkes 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 waren Bayreuth, Erlangen-Nürnberg und Würzburg.

Mitglieder aus der Medizinischen Fakultät der FAU waren

- Prof. Dr. C.-M. Becker, Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin
- Prof. Dr. B. Fleckenstein, Institut für Klinische und Molekulare Virologie
- Prof. Dr. M. Hensel, Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
- Prof. Dr. C. Korbmacher, Lehrstuhl für Zelluläre und Molekulare Physiologie
- Prof. Dr. U. Schubert, Institut für Klinische und Molekulare Virologie
- Prof. Dr. T. Stamminger, Institut für Klinische und Molekulare Virologie
- Prof. Dr. H. Sticht, Institut für Biochemie, Abteilung Bioinformatik
- Prof. Dr. M. Wegner, Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie.

Förderperiode: 2004 - 2012.

Forschung

Das internationale Graduiertenkolleg BIGSS (BioMedTec International Graduate School of Science) befasste sich mit „Leitstrukturen der Zellfunktion“, also dem umfassenden Forschungsfeld der Struktur biologischer Makromoleküle. Im Graduiertenkolleg wurden molekularbiologische Methoden, molekulare Modelle, Bioinformatik, Röntgenstrukturanalyse und spektroskopische Methoden, wie die Kernresonanzspektroskopie (NMR), eingesetzt, um die Struktur und Funktion von Biomolekülen zu verstehen. Bis zu 19 Studierende erhielten zeitgleich die Möglichkeit, ihre Promotion unter optimalen Rahmenbedingungen durchzuführen. Die Dauer der Promotionsförderung war auf drei Jahre beschränkt. Das Doktorandenkolleg basierte auf einer Initiative der BioMedTec

Franken e.V., welche ein Netzwerk der Universitäten Bayreuth, Erlangen-Nürnberg und Würzburg bildete. Es ist eines von zehn Doktorandenkollegs des „Elitenetzwerkes Bayern“ (ENB), das vom Freistaat Bayern im Jahr 2004 ins Leben gerufen wurde. Grundgedanke des ENB ist es, Studierenden 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 wurden die Promovierenden durch ein Promotionskomitee, bestehend aus drei Universitätslehrern, betreut.

Zu den Privilegien der Promovierenden zählten zahlreiche Angebote zum Erwerb von so genannten „soft skills“. Ein großzügiges Reisemittelbudget sicherte die Möglichkeit der Teilnahme an internationalen Kongressen oder an Forschungsreisen. Es gab zudem jährlich unterschiedliche Pflichtveranstaltungen, die ein umfassendes Mentoring und eine Erfolgskontrolle sicherstellen, wie Fortschrittsberichte, Sommerschule, Seminare und Evaluierungen durch unabhängige internationale Gutachter. Ein Höhepunkt war die jährliche Sommerschule, die mit wechselnden Themen stattfand. Sie wurde 2012 in Bayreuth abgehalten und komplett selbstständig von Promovierenden organisiert und durchgeführt. Die seit 2008 unter Beteiligung international renommierter Wissenschaftler in Kooperation mit dem Forschungszentrum Bio-Makromoleküle der Universität Bayreuth stattfindenden Bayreuther Strukturtage, welche die jährliche Haupttagung des Graduiertenkollegs darstellten, wurden zu einer vielbeachteten Fachtagung im Bereich der zellulären Leitstrukturen.

Mit diesen zahlreichen Veranstaltungen war ein hohes Maß an Interdisziplinarität, lebhafter wissenschaftlicher Austausch und eine hohe Qualität der Promotionsarbeiten garantiert. Der Erfolg des Doktorandenkollegs spiegelt sich auch in vielen Publikationen in renommierten Zeitschriften wider.

Elitenetzwerk Bayern



Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (SAOT)

Sprecher

Prof. Dr.-Ing. Dr. h.c. 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.exzellenz-initiative.de/erlangen-optical-technologies

Aufgaben und Struktur

Die SAOT wurde mit Beteiligung der Medizinischen Fakultät an der FAU im November 2006 im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder zur Förderung von Forschung und Wissenschaft an deutschen Universitäten eingerichtet und im November 2012 erfolgreich für weitere fünf Jahre verlängert. 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 Fachleute. 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.

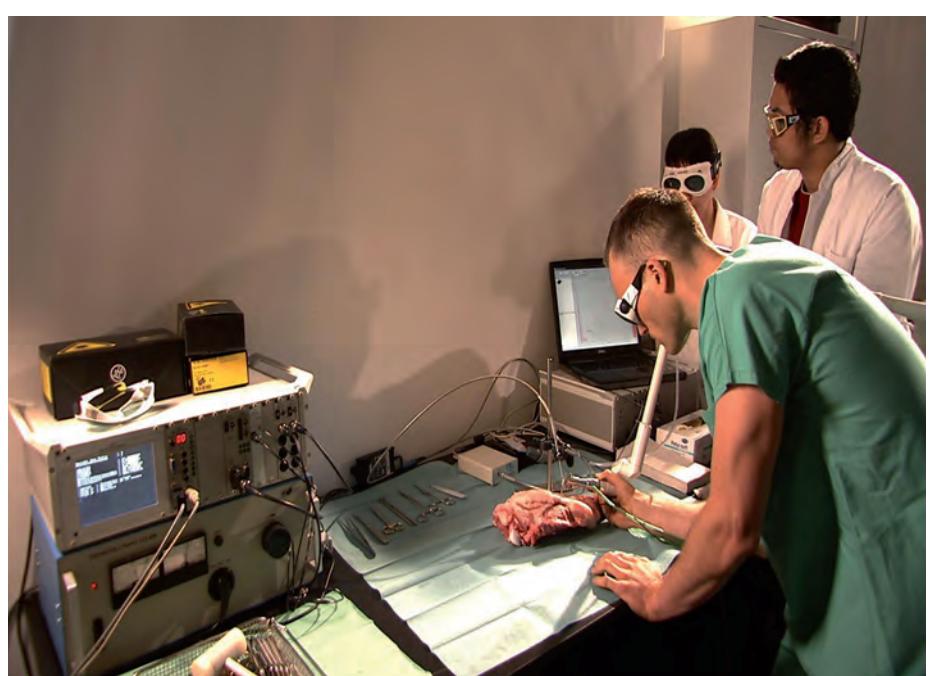
Forschung

Intensive Forschungsaktivitäten finden in allen genannten Schwerpunktsbereichen 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 Funktionsprinzipien 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) eingerichtet. Das CPL verfügt über eine weltweit einmalige Laborausstattung zur umfassenden Charakterisierung von menschlichem Gewebe. Forschungskooperationen 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. In einem neu einzurichtenden „Postdoctoral Medical Research Center“, das die SAOT mit Personalmitteln unterstützt, werden zukünftig Promovierende aus der SAOT zusammen mit Habilitandinnen und Habilitanden aus der Medizinischen Fakultät an interdisziplinären Fragestellungen forschen.

Lehre

Im Rahmen der SAOT werden während des Semesters standardmäßig Vorlesungen mit Bezug zur 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 Lehreinrichtungen 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 Tage. Zu den Workshops werden ebenfalls mehrere Vortragende von internationalen Eliteuniversitäten und hochrangigen Forschungseinrichtungen eingeladen. Während der einwöchigen Akademien, die halbjährlich außerhalb Erlangens stattfinden, ist durch Kurvvorträge 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.



ELAN-Programm – Fond für Forschung und Lehre am Klinikum

Spender

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

Kontakt

Forschungsreferat Medizinische Fakultät
 Prof. Dr. rer. nat. Katrin Schiebel
 Östliche Stadtmauerstraße 30a
 91054 Erlangen
 Tel.: +49 9131 8524604
 Fax: +49 9131 8522224
 katrin.j.schiebel@fau.de
 www.elan.med.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Das ELAN-Programm steht den Einrichtungen des Klinikums der FAU seit Mitte 1998, entsprechend den Richtlinien des Wissenschaftsrates und der Kultusministerkonferenz, als ein Fond zur Förderung von Forschung und Lehre zur Verfügung. Die Mittel von jährlich etwa 1,3 Millionen € 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, Förderung von innovativen Lehrmodellen und Internationalisierung des klinischen Unterrichts sowie die Koordination und Evaluierung der klinischen Lehre.

Förderung

Die Förderung soll in erster Linie qualifizierten Nachwuchswissenschaftlern und neu etablierten Arbeitsgruppen zugutekommen, daneben aber auch Pilotprojekte etablierter Forscher finanzieren und Finanzierungslücken bei laufenden Projekten überbrücken. Die Förderung erfolgt als Projektförderung für besonders qualifizierte Nachwuchswissenschaftler in dem gemeinsam mit dem IZKF aufgelegten und partizipativ finanzierten Erstantragstellerprogramm. 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 sechs- bis zwölfmonatige Bereitstellung von Personal- und Sachmitteln im Normalverfahren, die im Erstantragstellerprogramm bis auf 24 Monate verlängert werden kann.

Von Mitte 1998 bis Ende 2012 wurden 826 Anträge an den ELAN-Fond gestellt (2011: 50, 2012: 52). Die Anträge stammten aus allen klinischen Einrichtungen. 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 2011 im Normalverfahren durchschnittlich bei 37.000 € und stiegen in 2012 auf 38.000 €. Im Erstantragstellerprogramm wurden pro Projekt im Durchschnitt circa 105.000 € bewilligt. Die Gesamtsumme der im Normalverfahren beantragten Mittel belief sich in 2011 auf 1,6 Millionen € und stieg in 2012 auf 2,1 Millionen an. Die Summe der bewilligten Mittel pendelte, entsprechend der gleichbleibenden zur Verfügung stehenden Mittel, um 1,3 Millionen € pro Jahr. Bei der Begutachtung der Anträge ist die Konsultation externer Gutachter bei Antragssummen ab 20.000 € obligat, darunter fakultativ. Neben der wissenschaftlichen Qualität wird von der Vergabekommission geprüft, ob die Anträge den Förderkriterien (z. B. Anschubfinanzierung neuer Forschungsprojekte bzw. startender Arbeitsgruppen, Nachwuchsförderung) entsprechen. Seit Bestehen des ELAN-Fond konnten von insgesamt 614 bewilligten Projekten 565 abgeschlossen werden, die

mit einer Summe von insgesamt 13,5 Millionen € unterstützt worden waren. Aus diesen abgeschlossenen Projekten sind 298 Publikationen (davon in 2011: 22, 2012: 18), größtenteils in führenden oder angesehenen Fachjournals, hervorgegangen; in 101 Fällen (2011: 9, 2012: 3) erfolgte eine Weiterförderung (2011: 2,25 Millionen €, 2012: 0,6 Millionen €) durch einen externen Drittmittelgeber (2011: DFG 1 Million €, andere Förderer 1,75 Millionen €). Insgesamt steht einer ELAN-Fördersumme seit 1998 von etwa 13,5 Millionen € eine Summe an neu eingeworbenen Drittmitteln von etwa 18,1 Millionen € 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 die externen Gutachter haben zusätzlich 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-Fond ein effizientes Instrument zur Förderung der klinischen Forschung und insbesondere des wissenschaftlichen Nachwuchses geworden ist.

Seit dem Sommersemester 2012 werden Einreichungs-, Begutachtungs- und Bewilligungsprozess sowie ein Teil der Mittelbewirtschaftung sowie die Abschlussevaluation im Sinne einer erhöhten Effizienz und Transparenz online durchgeführt (vergleiche Screenshot).

The screenshot shows the 'Neuer ELAN-Antrag' (New ELAN Application) page. At the top, there's a header with the FAU logo, the text 'ELAN-Programm', and 'Universitätsklinik Erlangen'. Below the header, there are tabs for 'Mein Profil', 'Home ELAN-Anträge', 'Neuer ELAN-Antrag anlegen', and 'Logout'. The main form area has several sections:

- Antragsteller:** 'Herr Prof. Dr. med. Michael Wegner (Kinder- und Jugendärzte)'
- Zweckbeschreibung (Detail):** 'Nachwuchsförderung'
- Projektname:** 'Mein erster ELAN-Antrag'
- ELAN-Antrag:** A file named 'ELAN_Antrag.pdf (159,6 kB)' is attached.
- Tabellärztlicher Lebenslauf:** A file named 'Lebenslauf.pdf (71,35 kB)' is attached.
- Liste der Originalpublikationen:** A file named 'Originalpublikationen.pdf (57,39 kB)' is attached.
- Befürwortungsschreiben des Klinikdirektors:** A file named 'Befürwortung.pdf (91,54 kB)' is attached.
- Sensibele Dokumente:** Buttons for 'Durchsuchen' and 'hochladen'.
- Maximale Dateigröße:** '2 MB'
- Zulässige Dateierweiterungen:** 'pdf'
- E-Mail-Adresse des Befürworters:** 'michael.wegner@fau.de'
- Wissenschaftsforschungseinheit:** 'Kinder- und Jugendärzte'
- Zittern Sie, wenn möglich, Ihre Freude des Wissensaufbauwurzeln der Fakultät zu:**
 - Infektionsforschung und Immunologie
 - Kardiologie und Krebsforschung
 - Neurologie und Neurochirurgie
 - Neuroradiologien einschließlich Schmerz- und Augenforschung
 - Tumorforschung
 - Soziologie

Förderung von Frauen und Genderforschung

Frauenbeauftragte der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Stellvertreterinnen

Prof. Dr. (TR) Yesim Erim

Prof. Dr. rer. nat. Ursula Schlötzer-Schrehardt

Adresse

Büro der Frauenbeauftragten der

Medizinischen Fakultät

Abteilung für Nephropathologie

am Pathologischen Institut

Krankenhausstraße 8-10

91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 8524729

Fax: +49 9131 8524724

jeniffer.marx@uk-erlangen.de

www.frauenbeauftragte.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die Frauenbeauftragte der Medizinischen Fakultät steht den akademischen Mitarbeiterinnen der Medizinischen Fakultät der FAU und des Klinikums zur Verfügung. Das Amt wurde durch die im Oktober 2007 in Kraft tretende Zielvereinbarung zwischen der Hochschulleitung der FAU und der Medizinischen Fakultät deutlich aufgewertet: Die Zielvereinbarung zur Förderung von Frauen in der Wissenschaft hatte die folgenden Zielsetzungen bis zum Jahr 2012:

- Erhöhung des Anteils habilitierter Frauen von 17% (2004/2006) auf 25% (2012).
- Erhöhung des Professorinnenanteils von 7% (2006) auf 10% (2012).

Den aktuellen Stand der Frauenanteile in der Medizinischen Fakultät zeigt die Tabelle. Die Zielzahlen wurden zum Ablauf der Zielvereinbarungen erfüllt. Die neuen Zielvereinbarungen (2013-2017) mit einem optimierten Maßnahmenkatalog und neuen Zielzahlen wurden am 12.06.2013 unterzeichnet.

Stand: Wintersemester 2011/12

Studentinnen Anfängerinnen	66 % (193/291)
Studentinnen-Anteil insgesamt	63 % (2.027/3.218)
Anteil promovierter Frauen	57 % (368/650)
Anteil Habilitationen	25 % (16/65)
Professorinnenanteil gesamt:	7 % (10/136)
W1	17 % (1/6)
W2	10 % (8/80)
W3	2 % (1/50)

Quelle: Medizinisches Dekanat

Mentoring Programm – ARIADNEmed

Programmkoordinatorin: Dr. phil. M. Zirngibl
Im Rahmen der Zielvereinbarungen zur Förderung von Frauen in der Wissenschaft startete im Oktober 2008 das ARIADNEmed Mentoring-Programm der FAU. Den Kern des Programms bildet eine individuelle Mentoring-Beratung durch erfahrene Professorinnen und Professoren in allen strategischen Fragen der Laufbahnplanung und der Umsetzung konkreter Karriereschritte. Kombiniert ist das Mentoring mit einem hochkarätigen Seminarprogramm zu karriererelevanten Themen, wie z. B. Forschungsförderung, Vereinbarkeit von Wissenschaft und Familie, Bibliometrie oder Berufungstraining. An der im März 2012 gestarteten Runde nehmen 18 Mentees (neun Medizinerinnen, sieben Naturwissenschaftlerinnen, zwei Psychologinnen) teil. Betreut werden die Mentees durch 18 Mentorinnen und Mentoren (17 der FAU, eine der TU München). Der aktuelle Durchgang endet nach 18 Monaten im Oktober 2013.

Headhunting

Durch das 2008 begonnene Headhunting wird versucht, die Zahl an Bewerberinnen für Berufungen zu steigern. Im Jahr 2012 konnten zwei ausgeschriebene Professuren mit einer über das Headhunting zur Bewerbung aufgeforderten Frau besetzt werden.

Gender Mainstreaming

Zusätzlich werden in den Berufungskommissionen Teilnehmerinnen des ARIADNEmed Mentoring-Programms als beratende Mitglieder fachgebunden involviert. Um Berufungsverfahren transparenter zu gestalten, wird darauf geachtet, dass neben der Frauenbeauftragten mindestens eine weitere Fachfrau in jeden Berufungsausschuss gewählt wird, so dass mindestens zwei Professorinnen an der Berufungskommission beteiligt sind. Zusätzlich begleitet ein Senatsberichterstatter/eine Senatsberichterstatterin die Kommission unter Berücksichtigung einer konsequenten, systematischen und durchgängigen Integration von Gleichstellungsaspekten im Berufungsprozess.

Reisestipendien

Begabte Promovendinnen und Habilitandinnen können eine Förderung zur Teilnahme an wissenschaftlichen Tagungen erhalten. Das

Reisestipendium kann einmal jährlich, jedoch maximal dreimal pro Person in Anspruch genommen werden. Voraussetzung für die Förderung ist die aktive Teilnahme an der jeweiligen Tagung, beispielsweise durch einen Posterbeitrag. Im Jahr 2012 wurden 14 von 15 eingereichten Anträgen genehmigt. Die Fördersumme belief sich auf 8.923 €.

Vorträge – Gender Lectures

Die Frauenbeauftragte der Medizinischen Fakultät bemüht sich, beispielhafte Wissenschaftlerinnen, welche als Rollenvorbild dienen und somit den Weg zur Entscheidung für eine wissenschaftliche Karriere erleichtern können, für Vorträge zu gewinnen. In diesem Rahmen wurde die Vortragsreihe „Gender Lectures“ durch die Frauenbeauftragte konzipiert. Pro Semester werden drei bis fünf Gastreferentinnen geladen, welche durch interessante Vorträge junge Nachwuchswissenschaftlerinnen motivieren. Die 30 – 40-minütigen Vorträge erfreuen sich wachsender Beliebtheit und werden je nach Referentin und Thema des Vortrages überdurchschnittlich gut besucht.

GENDER LECTURES

KARRIERNEN VON FRAUEN IN DER MEDIZIN

Vortragsreihe für Akademikerinnen und Studentinnen sowie interessierte Männer

08. Mai 2012 Prof. Dr. M. Müller-Schilling
17.30 Uhr „Ärztin heute - Karriere in der Universitätsmedizin.“
Seit 2012 ist Prof. Müller-Schilling die erste Ordinaria Deutschlands auf einem Lehrstuhl für Gastroenterologie (Innere Medizin), Universitätsklinikum Regensburg. Die Mutter eines 14-jährigen Sohnes möchte Medizinerinnen ermutigen weder auf Karriere noch auf Kinder zu verzichten.

12. Juni 2012 Prof. Dr. rer. nat. Oliver Werz
17.30 Uhr „Gender Medizin: Vom kleinen Unterschied mit großen Folgen.“
Der Pharmakologe forscht auf dem Gebiet der Geschlechtermedizin und gewährt uns als erster männlicher Referent der Gender Lectures Einblicke in die Unterschiede zwischen Mann und Frau bei der Therapie verschiedener Erkrankungen.

17. Juli 2012 Dr. med. Gunda Lescher
17.30 Uhr „Nur Mut - Chirurgin.“
Dr. Lescher ist Past-Präsidentin der Europäischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie und Vertreterin der Chirurginnen im Berufsverband der Deutschen Chirurgen. Sie berichtet wie sie als Chefarztin an der Evang. Lungenklinik in Berlin und im Berufsverband junge weibliche Nachwuchswissenschaftlerinnen fördert.

Veranstaltungsort:
Pathologisches Institut
Bibliothek 2. OG, Raum Nr. 02.134,
Krankenhausstraße 8-10
91054 Erlangen
Rückfragen: 09131 / 85-24729

196 Forschungsbericht der Medizinischen Fakultät der FAU (Berichtszeitraum 2011 – 2012)

Forschungsstiftung Medizin

Vorstandsvorsitzender

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel

Anschrift

Forschungsstiftung Medizin am
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535301
Fax: +49 9131 8535303
forschungsstiftung@uk-erlangen.de
www.forschungsstiftung.uk-erlangen.de
Stiftungskonto: Konto-Nr. 62 000, Sparkasse
Erlangen (BLZ 763 500 00)

Intention und Struktur

Die „Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen“ wurde im Dezember 2007 auf Initiative von Professorinnen und Professoren des UK Erlangen und der Medizinischen Fakultät der FAU gegründet. Das initiale Grundstockkapital von fast 150.000 € wurde von 36 Gründungsstiftern - vor allem Klinikdirektoren, Abteilungs- und Institutsleitern, aber auch anderen Persönlichkeiten, wie dem Oberbürgermeister von Erlangen - aus deren Privatvermögen aufgebracht. Ziel der Stiftung war und ist es, eine dauerhafte, von öffentlichen Geldern unabhängige Finanzplattform zu etablieren, die neben den anderen Stiftungszwecken insbesondere die medizinische Forschung am UK Erlangen nachhaltig unterstützt. Dabei können ehemalige Patienten, Alumni und andere Förderer sowohl konkrete Einzelprojekte und spezielle Fachgebiete/Kliniken als auch die Forschung insgesamt am Klinikum durch ihre Spenden und Zustiftungen unterstützen. Vorbild unserer Initiative war die seit Jahrzehnten äußerst erfolgreiche Stiftungskultur an amerikanischen Universitäten.

Stiftungszwecke

Die „Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen“ verfolgt vier zentrale Stiftungszwecke: Die Förderung von Wissenschaft und Forschung in allen Bereichen der grundlagenorientierten und klinischen Medizin, ferner die Förderung von Ausbildung und Weiterbildung von Studierenden, Ärzten und Wissenschaftlern, die Förderung des öffentlichen Gesundheitswesens (insbesondere im Bereich von Prävention und Früherkennung) und schließlich Projekte der Mildtätigkeit im Rahmen der medizinischen Versorgung von bedürftigen Patienten.

Bisherige Entwicklung und Fördergebiete

Für ihre Förderer hält die Stiftung attraktive Ehrenungen und Anreize bereit: Großspender werden auf einer Ehrentafel in der Eingangshalle des Klinikums namentlich erwähnt, ab einem Zustiftungsbetrag von 100.000 € besteht die Möglichkeit, eine individuelle Namensstiftung auf den Namen des Zustifters innerhalb der Forschungsstiftung zu errichten, und in Einzelfällen werden Seminarräume und Hörsäle nach einem Mäzen benannt (z. B. „Rudolph-Wöhrl-Hörsaal“ im Mai 2009 nach dem inzwischen verstorbenen Nürnberger Modehausgründer, der eine Zustiftung von 250.000 € geleistet hat).

Aufgrund des innovativen Stiftungsmodells konnte die noch junge Stiftung in den letzten fünf Jahren bereits viele großzügige Spender und Zustifter gewinnen. Hinzu kam ein erfolgreicher Aufruf, alte, bislang nicht umgetauschte DM-Scheine und -Münzen (gegen Spendenquittungen über den umgerechneten Euro-Betrag) zu spenden. So konnten im Jahr 2012 bereits über 700.000 € Fördergelder für die einzelnen Stiftungszwecke ausgeschüttet werden. Dieser hohe Betrag wurde auch dadurch ermöglicht, dass im Rahmen eines „Matching-Funds“ Programmes das UK Erlangen seit Beginn des Jahres 2011 aus seinen steuerpflichtigen Einnahmen von gewerblichen Betrieben jeden für die Stiftungszwecke ausgegebenen € um denselben Betrag aufgestockt, d. h. verdoppelt hat. Das „Matching-Funds“ Konzept hat die Spendenbereitschaft der Förderer nachhaltig stimuliert. Die Stiftung hofft - und hat einen entsprechenden Antrag gestellt -, dass die Bayerische Staatsregierung dieses Konzept in modifizierter Form allgemein für Stiftungen an Bayerischen Universitäten und Hochschulen aufgreifen wird. Dies würde dem erfolgreichen Beispiel in USA, England und anderen Ländern folgen und wäre neu in Deutschland.

Die „Forschungsstiftung Medizin am Universitätsklinikum Erlangen“ konnte inzwischen zahlreiche Projekte unterstützen. Dies gilt gleichermaßen für Projekte aus den Bereichen der klinischen und grundlagenorientierten Spitzenforschung, wie für die nun seit 13 Semestern bestehende „Erlanger Medizinische Bürgervorlesung“ (bislang mehr als 150 Vorlesungen und 35.000 bis 40.000 Zuhörer; die Vorlesungsreihe wurde mit dem Erlanger Medizinpriis 2012 ausgezeichnet). Zum dritten Mal wurde von der Forschungsstiftung - gemeinsam mit der Medizinischen Fakultät - der Jakob-Herz-Preis an herausragende internationale Spitzenforscher verliehen (2011 an Prof. G.A. FitzGerald, Philadelphia, USA, und 2013 an Prof. P.J. Ratcliffe,

Oxford, England). Ferner verleiht die Stiftung alljährlich einen Preis an die beiden besten Promovenden für Arbeiten jeweils aus der klinischen und der grundlagenorientierten Forschung. Im Jahre 2012 wurden Dr. B. Hohberger aus der Augenklinik für ihre Arbeit aus dem Bereich der klinischen Forschung und Dr. S. Uderhardt aus der Medizinischen Klinik 3 für seine Arbeit aus dem Bereich der biomedizinischen Grundlagenforschung jeweils mit dem Promotionspreis der Forschungsstiftung Medizin ausgezeichnet.



(von links): Die Promotionspreisträger des Jahres 2012, Dr. S. Uderhardt und Dr. B. Hohberger, zusammen mit Prof. Dr. W.L. Neuhuber



(von links): Presseaufführung zur DM-Spende mit dem Bayerischen Innenminister J. Herrmann, Prof. Dr. B. Fleckenstein, Oberbürgermeister Dr. S. Balleis, Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler und Prof. Dr. W.G. Daniel

Forschungsstiftung Medizin am Uni-Klinikum Erlangen

Spenden Sie Ihre alten DM-Scheine & -Münzen!

Fördern Sie:

- Wissenschaft & Forschung
- Ausbildung & Weiterbildung
- das öffentliche Gesundheitswesen
- Mildtätigkeit

In Deutschland weichen DM-Scheine und -Münzen in Milliardenhöhe bislang nicht umgedeutet. Die alte DM-Note hat ihren Wert aber nicht verloren. Bringen Sie uns Ihre alten DM-Scheine. Sie unterstützen damit die Ziele der Forschungsstiftung Medizin am Uni-Klinikum Erlangen und profitieren durch die steuerlich akzeptable Spendenquittung.

So wird es möglich:

- Annahme in allen Zahlstellen des Uni-Klinikums (jeweils in den einzelnen Kliniken)
- Sie erhalten eine €-Spendenquittung.
- Die Spender werden veröffentlicht (auf Wunsch).

www.forschungsstiftung.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.: Prof. Dr. W. G. Daniel, 91012 Erlangen, Tel.: 09131 85-35301

FAU FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Universitätsklinikum
Erlangen

Plakat zum (weiterhin bestehenden) DM-Spendenaufführung

Jakob-Herz-Preis

Sprecher

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

Anschrift

Medizinische Fakultät
Östliche Stadtmauerstraße 30a
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8529334
Fax: +49 9131 8522224
med-dekanat@fau.de
http://www.forschungsreferat.med.uni-erlangen.de/e2960/index_ger.html

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Fakultät der FAU vergibt seit 2009 zusammen mit der Forschungsstiftung Medizin den Jakob-Herz-Preis für Medizinische Forschung. Der Preis ist nach Prof. Dr. Jakob Herz benannt, dem prominenten Erlanger Arzt und Forscher und ersten Professor jüdischen Glaubens in Bayern. Die Auszeichnung wird für herausragende wissenschaftliche Erfolge aus dem gesamten Gebiet der theoretischen und klinischen Medizin verliehen. Dabei können einzelne Forschungsleistungen ebenso wie ein wissenschaftliches Lebenswerk ausgezeichnet werden. Der Preis wird alle zwei Jahre im Rahmen einer Festveranstaltung verliehen, die von der Medizinischen Fakultät gestaltet wird. An die Überreichung des Preises schließt sich ein Vortrag des Preisträgers an.

Geeignete Kandidaten können durch alle Professoren der Fakultät benannt werden. Im Preiskomitee, bestehend aus den Professorinnen und Professoren der Kommission für Forschung und Wissenschaftlichen Nachwuchs der Medizinischen Fakultät, werden die vorgeschlagenen Kandidaten in einer Sondersitzung begutachtet. Abschließend entscheidet der Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät über die Preisvergabe. Der Preis ist mit 10.000 € dotiert. Außerdem erhält der Preisträger eine Urkunde sowie eine Medaille mit dem Portrait des Namengebers.

Geschichte und Förderung

Mit der Benennung des Preises soll der prominente Erlanger Arzt und Forscher Prof. Dr. Jakob Herz (1819-1871) geehrt werden, der zu seiner Zeit einer der führenden Lehrer der pathologischen Anatomie und Chirurgie war und als Begründer der chirurgischen Anatomie gilt. 1869 wurde er zum ersten ordentlichen Universitätsprofessor jüdischen Glaubens im Königreich Bayern ernannt. Zu diesem Zeitpunkt war Prof. Dr. J. Herz bereits zwei Jahre Ehrenbürger von Erlangen. Er verstarb im Jahr 1871 infolge seines unermüdlichen wissenschaftlichen und medizinischen Engagements. Sein überlebensgroßes Denkmal auf dem Erlanger Hugenottenplatz wurde von den Nazis zerstört. Auch seine Geburtsstadt Bayreuth entfernte die Gedenktafel an seinem Geburtshaus und tilgte

ihn als Straßenpaten. Der jüdische Arzt, Wissenschaftler und Philanthrop Prof. Dr. J. Herz wurde wegen seines Glaubens auch noch lange nach seinem Tod verfolgt. Erst lange nach dem Zweiten Weltkrieg übten die Erlanger Bürger tätige Reue. Als Akt der Wiedergutmachung für die Denkmalzerstörung im Dritten Reich wurde 1983 an der Ecke Universitätsstraße/Krankenhausstraße ein neues Denkmal geschaffen, auf dem zu lesen ist: „Wir denken an Jakob Herz, dem Bürger dieser Stadt ein Denkmal setzten und zerstörten“. Im Jahr 2000 enthüllte Rektor Prof. Dr. Gotthard Jasper eine bronzenen Jakob Herz Gedenkplatte auf dem Hugenottenplatz. Im Jahre 2011 verlieh die Medizinische Fakultät den Jakob-Herz-Preis an den renommierten Wissenschaftler Prof. Garret A. Fitzgerald, Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Philadelphia, USA (Abbildung), für seine Erkenntnisse im Bereich der Herz-Kreislauferkrankungen. Seine Beiträge zum Verständnis der Rolle von Zyklooxygenase-2 bei der Entstehung von Arteriosklerose, zur Bedeutung der inneren Uhr für die Arzneimitteltherapie und die Entwicklung der niedrig-dosierten Aspirin-Therapie beschreiben nur einen Teil seines wissenschaftlichen Werkes, das sich besonders der Übertragung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung widmet. Neben vielen Auszeichnungen ist Prof. G.A. Fitzgerald Ehrendoktor der Universitäten Edinburgh, Dublin, und Frankfurt am Main.



Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler (links), Dekan der Medizinischen Fakultät, und Präsident Prof. Dr. K.-D. Grüske gratulieren Prof. Dr. G.A. Fitzgerald (Mitte). (Foto: B. Böhner)

Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Friedrich W. Neukam

Kontakt

Helga Zosig
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung
Sekretariat
Universitätsstraße 19
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526955
Fax: +49 9131 8526928
helga.z.zosig@fau.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 FAU, 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.

Gemäß der Satzung wird aus den Mitgliedern des Fachbereichsrates eine Kommission von fünf Mitgliedern der Medizinischen Fakultät für drei Jahre gewählt. Für jedes Mitglied der Kommission wird für den Fall der Verhinderung ein Stellvertreter/eine Stellvertreterin 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 Vorsitzende/den Vorsitzenden der Vergabekommission können jederzeit eingereicht werden.

Richtlinien für die Vergabe der Mittel können beim Sekretariat der/des Vorsitzenden der Vergabekommission angefordert werden.

Bewilligte Projekte (2011 – 2012)

Haushaltsjahr	Zur Verfügung stehende Mittel	Anzahl der Bewilligungen
2011	€ 305.472,20	9 = € 208.344,00
2012	€ 304.389,49	8 = € 246.563,00

Abgeschlossene Projekte (2010 – 2012)

Anzahl der Projekte	Anzahl der Publikationen	Weiterförderung durch andere Drittmittelgeber*
15	12 (von 9 Projekten)	4

* DFG: 2 Projekte

Andere Drittmittelgeber: 2 Projekte

Elf Projekte haben keine Weiterförderung erfahren.



Johannes Marohn



Frieda Marohn

Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung

Neben den großen Fördereinrichtungen und Stiftungen, wie den zuvor dargestellten Forschungsförderungen, wie z. B. ELAN-Fond, Forschungsstiftung Medizin und Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, gibt es an der Medizinischen Fakultät noch 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 Pitroff). Besondere Bedeutung für die Forschungsförderung haben die wissenschaftsfördernden Stiftungen.

Von den an der FAU 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 FAU. Alle drei Jahre erfolgt die Vergabe des weltweit hoch angesehenen Dr. Fritz Erler-Wissenschaftsprizes an eine auf dem Gebiet der operativen Medizin international anerkannte Persönlichkeit. Im Jahre 2012 erhielt Herr Prof. (em.) Dr. W. Steiner, Direktor der HNO-Klinik in Göttingen, in Würdigung seiner herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der „Transorale Laserchirurgie bei Malignomen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde“, den Erler-Wissenschaftspris. Außerdem wurde 2012 Herr PD Dr. K. Gelse, Unfallchirurgische Abteilung der Chirurgischen Klinik an der FAU, mit dem Erler-Juniorpreis für seine Arbeit zum Thema „Zelluläre und molekulare Therapiansätze bei Knorpeldefekten und Arthrose“ ausgezeichnet.

Die Gottfried und Lieselotte Naumann-Stiftung honoriert besondere Erfolge auf dem Gebiet der Augenheilkunde, speziell Beiträge mit klinisch Ophthalmologischer Korrelation und zur Mikrochirurgie des Auges. In einem Rhythmus von vier Jahren wird eine herausragende Forscherin bzw. ein herausragender Forscher zu dieser Thematik mit dem wissenschaftlichen Preis ausgezeichnet. Die nächste Auszeichnung wird 2014 erfolgen.

Ebenfalls auf dem Gebiet der Augenheilkunde fördern die Ernst Muck-Stiftung sowie die Dr. Valentin Aplas-Stiftung (Ansprechpartnerin: S. Penschuck). Die Dr. Norbert-Henning-Stiftung (Ansprechpartner: E. Hoffmann) vergibt alle zwei Jahre einen Preis für außergewöhnliche

wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Gastroenterologie. 2012 ging der Preis an Herrn PD Dr. J. Wehkamp, Robert Bosch Krankenhaus Stuttgart, in Würdigung seiner Arbeiten zum Thema „Association of a Functional Variant in the Wnt Co-Receptor LRP6 with Early Onset Ileal Crohn’s Disease“.

Die Dr. Kurt und Margarete Groß-Stiftung fördert besondere Leistungen auf dem Gebiet der Kardiologie, Kardio-Physiologie oder der Herzchirurgie. 2014 steht die nächste Preisvergabe an.

Durch die Ria Freifrau von Fritsch-Stiftung (Ansprechpartnerin: S. Penschuck) wird der gleichnamige Preis an junge Wissenschaftler zur Förderung eines Forschungsvorhabens auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung vergeben. 2012 erhielt Herr Prof. Dr. K. Hildner, Medizinische Klinik 1 am UK Erlangen, in Würdigung seiner Arbeiten zum Thema „Molekulares fate mapping kreuzpräsentierender Dendritischer Zellen mittels Batf3 Reportermäusen“ den Ria Freifrau von Fritsch-Preis.

Auch die Sofie-Wallner-Stiftung (Ansprechpartnerin: S. Penschuck) wurde zur Förderung der Krebsforschung gegründet. Zudem vergibt die Stiftung jährlich den Sofie-Wallner-Preis an onkologisch interessierte, hochbegabte Studierende und ermöglicht damit deren Forschungsaufenthalt in einem ausländischen biomedizinischen Forschungslabor. 2011 wurden S. Lehnert, T. Siller und J. Wild mit diesem Preis ausgezeichnet, und 2012 erhielten L. Wolf, D. Werner und T. Middendorf den Sofie-Wallner-Preis.

Für umweltmedizinische Forschungsvorhaben ist eine Förderung durch die Adolf Rohrschneider-Stiftung möglich (Ansprechpartner: J. Hubert).

Forschungsvorhaben zu klinischer Immunologie (insbesondere Rheumatologie) 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 (Ansprechpartnerin: S. Penschuck), insbesondere durch Vergabe von Master- und Promotionsstipendien. 2011 ging das Promotionsstipendium an M. Schindler (Lehrstuhl für Psychogerontologie).

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.

Die Luise Prell Stiftung fördert ebenso wie die Fritz und Maria Hofmann-Stiftung herausragende Diplom- und Masterarbeiten durch eine Preisverleihung. Im Jahre 2011 wurde A.K. Wiegers und in 2012 F. Fröb für ihre herausragenden Diplomarbeiten mit dem Fritz und Maria Hofmann-Preis ausgezeichnet. Den Luise Prell-Preis erhielten 2011 F. Winter und 2012 J. Stump in Würdigung ihrer herausragenden Diplomarbeiten (Ansprechpartner: J. Hubert).

Mit dem Thiersch-Preis wird jährlich die beste und prägnanteste Habilitationsarbeit an der Medizinischen Fakultät ausgezeichnet. Im Jahre 2011 erhielt PD Dr. K. Zimmermann aus dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie diesen Preis, und im Jahre 2012 wurde PD Dr. C. Thiel aus dem Humangenetischen Institut mit dem Thiersch-Preis ausgezeichnet.

Außerordentliche Promotionsarbeiten werden jährlich von der Staedtler-Stiftung mit dem Staedtler-Promotionspreis ausgezeichnet. 2011 wurde Dr. I. Göhring aus dem Institut für Humangenetik mit dem Promotionspreis der Staedtler-Stiftung ausgezeichnet, 2012 erhielt Dr. S. Zenk aus dem Mikrobiologischen Institut den Preis für seine herausragende Promotion.

Mit dem Novartis-Forschungsstipendium der Novartisstiftung werden herausragende Nachwissenschaftler an unserer Fakultät ausgezeichnet. 2011 erhielt Dr. F. Full vom Virologischen Institut dieses Graduierten-Stipendium, und 2012 wurde Dr. K. Mandery vom Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie mit dieser Forschungsunterstützung ausgezeichnet.

Zur Förderung und Verbesserung der universitären Lehre und der Ausbildung von jungen Medizinern wurde die Stiftung für Lehre an der Medizinischen Fakultät eingerichtet (Ansprechpartnerin: S. Penschuck). 2011 wurden Dr. P. Burger von der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik und Dr. K. Singler vom Lehrstuhl für Innere Medizin V im Rahmen ihres Aufbaustudiums „Master of Medical Education“ (MME) durch die Stiftung gefördert.

Genauere Informationen zu den verschiedenen Stiftungen erhalten Sie im Referat F3 – Körperschaft und Stiftungen der FAU.

Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen

Vorstand

Prof. Dr. med. Christian Bogdan (Vorsitzender)
 Prof. Dr. Dr. med. h.c. Willi A. Kalender, PhD
 (stellvertretender Vorsitzender)
 Prof. Dr.-Ing. Dr. rer. med. Ulrich Hoppe
 (Schriftführer)
 Prof. Dr. med. Thomas Pasch (Schatzmeister)
 Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Heinz Plattig (ehemaliger Schatzmeister)

Kontakt

Prof. Dr. med. Christian Bogdan
 Mikrobiologisches Institut - Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
 Wasserturmstraße 3-5
 91054 Erlangen
 Tel.: +49 9131 85 22551 (Büro)
 22281 (Sekretariat)
 Fax: +49 9131 85 22573
 christian.bogdan@uk-erlangen.de
 www.physicomeda-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen (PMSE), auch bekannt als Societas physico-medica Erlangensis, wurde am 20. März 1808 mit dem Ziel gegründet, „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 Novellierung der Satzung im Jahre 1990 wurde auch das Fachgebiet Technik mit aufgenommen. Am 18. Juni 2008 beging die PMSE ihren 200. Geburtstag mit einem Festakt im Schloss der FAU. Im Jahr des 200-jährigen Bestehens haben sich die Medizinische Gesellschaft, die sich 1958 im Anschluss an die 150-Jahr-Feier von der Societas physico-medica Erlangensis separiert hatte, und die PMSE wieder unter dem alten Namen vereint. Die Sozietät hat zurzeit (31.12.2012) 384 Mitglieder im In- und Ausland, davon vier Ehrenmitglieder und 36 korrespondierende Mitglieder. Einmal pro Jahr findet eine ordentliche Mitgliederversammlung statt, zu welcher der Vorstand der PMSE einlädt.

In jedem Semester hält die Physikalisch-Medizinische Sozietät regulär drei bis vier ordentliche Sitzungen mit wissenschaftlichen Vorträgen ab. Diese werden vor allem von eingeladenen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen aus dem In- und Ausland, aber auch von Mitgliedern der PSME gehalten. Entsprechend des gesetzten Ziels, den wissenschaftlichen Diskurs über die Fächergrenzen hinweg zu fördern,

werden bevorzugt Gäste mit einem herausragenden interdisziplinären Forschungsansatz eingeladen.

Als „Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen“ sind in den Jahren 1984-2012 insgesamt elf 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.

11.07.2012

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W.A. Kalender, PhD
 Institut für Medizinische Physik, FAU
 „CTDI and Patient Dose: A European Perspective“

11.12.2012

Prof. I. Batinic-Haberle
 Duke University, Durham, USA
 „The therapeutic effects of Manganese-containing porphyrins in radiation, cancer and central nervous system injuries“



Veranstaltungen

02.02.2011

Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. C. Klein
 Klinik für Pädiatrische Hämatologie/Oncologie,
 Medizinische Hochschule Hannover
 „Novel monogenic disorders of the human
 immune system: from genetic defects to gene
 therapy“

04.05.2011

Prof. Dr. med. F. Alves
 Universitätsmedizin Göttingen, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Göttingen
 „Preclinic evaluation of novel concepts for tumor therapy by near infrared fluorescence imaging and flat-panel computed tomography“

16.11.2011

Prof. Dr.-Ing. Dr. rer. med. U. Hoppe
 UK Erlangen, Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Audiologische Abteilung
 „Elektronische Innenohrprothesen zur Therapie der Schwerhörigkeit und Taubheit: Cochlea-Implantate“

02.05.2012

Prof. P. Ponka, MD PhD
 Lady Davis Institute, Department of Physiology and Medicine, McGill University, Quebec, Canada
 „The role of iron in health and disease“

06.06.2012

Prof. Dr. rer. nat. P.H. Seeberger
 Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Department of Biomolecular Systems, Potsdam
 „Using chemical glycomics to understand infectious diseases and to create vaccines against bacteria and parasites: malaria and meningococci as examples“

Auswahl von Ehrungen und Preisen

2011

Ehrenpromotion der Universität Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. Willi A. Kalender

Ehrenpromotion der Medizinischen Staatsuniversität Grodno, Weißrussland

Prof. Dr. med. Stefan Schwab

Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Prof. Dr. Karl-Heinz Leven

Direktor des Institutes für Geschichte und Ethik der Medizin

Mitglied im Deutschen AkademieNet

Prof. Dr. Diana Dudziak

Hautklinik

Ehrenmitglied des Deutschen Primatzentrums

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein

Direktor des Virologischen Institutes – Klinische und Molekulare Virologie

Bundesverdienstkreuz am Bande

Prof. Dr. Eberhard Paul, FRCP (Glasg.) a.D., Apl. Prof. an der FAU

Privatpraxis für Dermatologie, Nürnberg

Alfred Hauptmann-Preis

Prof. Dr. Ingmar Blümcke

Direktor des Neuropathologischen Institutes

Anton von Trötsch-Preis

Prof. Dr. Christoph Alexiou

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

Förderpreis der Deutschen Krebshilfe

Prof. Dr. Dr. Michael Stürzl, Dr. Elisabeth Naschberger

Chirurgische Klinik

Erlanger Preis für Medizin, Technik und Gesundheit

Prof. Dr. Elmar Gräßel und Sabine Pickel

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik sowie Medizinische Klinik 3

– Rheumatologie und Immunologie

Award for Excellence in Clinical Research 2011

Prof. Dr. Georg Schett

Direktor der Medizinischen Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Garabed Eknayan Award

Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt

Direktor der Medizinischen Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Preis für Hirnforschung in der Geriatrie, Witten

Prof. Dr. Piotr Lewczuk

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

1. Preis Klinische Forschung, Janssen Preis Dermatologie / Immunologie

Dr. Ulrike Hüffmeier

Humangenetisches Institut

Langener Wissenschaftspreis

Prof. Dr. David Vöhringer

Infektionsbiologische Abteilung am Mikrobiologischen Institut

Young Investigator Award auf der 18th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, USA

Dr. Susan Jung

Kinder- und Jugendklinik

2012

Ehrenmitglied der Chinesischen Gesellschaft für Anästhesiologie

Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Schüttler

Direktor der Anästhesiologischen Klinik

Ehrenmitglied der Academia Eurasiana Neurochirurgica

Prof. Dr. Rudolf Fahlbusch

ehemaliger Direktor der Neurochirurgischen Klinik

Ehrenmitglied des Wissenschaftsrates der Jan-Evangelista-Purkyne-Universität in Ústi nad Labem

Prof. Dr. Dr. h.c. Karl-Heinz Plattig

Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Safe-Anesthesia-Award der Stiftung Deutsche Anästhesiologie

Dr. Michael St. Pierre

Anästhesiologische Klinik

Brocher Award

Prof. Dr. Andreas Frewer

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Preis des „Bündnis für Demokratie und Toleranz“

AG Medizin und Menschenrechte

Professur für Ethik in der Medizin

Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaften und Technik

Dr. Nadine Metzger

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Rolf Hansen-Preis

Markus Ries

Lehrstuhl für Medizinische Informatik

Forschungsstipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung

Prof. I. Muiznieks, Riga, Litauen

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Loeffler-Frosch-Medaille der Gesellschaft für Virologie

Prof. Dr. Walter Doerfler

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Fellowship Award of European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)

Dr. Davide Amato, M.Sc., PhD

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen

PD Dr. Andreas Arkudas

Plastische und Handchirurgische Klinik

2. Platz Early Researcher Award

Dr. Stephanie Stiel

Palliativmedizinische Abteilung

Young Investigator Award und Teilnahme auf der 19th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, USA

Sebastian Müller, B.Sc.

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

17. André Schroeder-Forschungspreis

Dr. Dr. Cornelius von Wilmowsky

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

Thieme Teaching Award

Dr. Georg Breuer

Anästhesiologische Klinik

William D. Wagner Award

Dipl.-Ing. Karl-Heinz Schaller

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Promotionen, Facharztausbildungen, Zusatzausbildungen, Habilitationen

Institut für Anatomie

Lehrstuhl für Anatomie I

Promotion 2011

Kustermann, Andreas, Dr. med.: Calretinin und Somatostatin als Marker für verschiedene Nervenzellpopulationen in der Submukosa des menschlichen Darms

Promotion 2012

Beck, Martin, Dr. med.: ChAT und NOS in myenterischen Neuronen des Menschen: Ko-Existenz und Ko-Absenz
König, Sergej, Dr. med.: Lokalisation und Verteilung von GluR2/3-Rezeptorimmunreaktivität im Ösophagus der Maus
Kühn, Mathias, Dr. med. dent.: Typisierung der quer gestreiften Muskulatur im Mäuseösophagus
Schuy, Julia, Dr. med.: Quantitative Analyse und chemische Kodierung der ‚spiny Typ I‘ Neuronen‘ im menschlichen Darm

Institut für Anatomie

Lehrstuhl für Anatomie II

Promotion 2011

Peters, Johannes, Dr. med.: Vergleichender Nachweis der Wachstumsfaktoren NGF und ProNGF an der Augenoberfläche und im Tränenapparat

Promotion 2012

Garreis, Fabian, Dr. rer. nat.: Expression und Regulation antimikrobieller Peptide an der Augenoberfläche und im Tränenapparat des Menschen
Pfütze, Daniel, Dr. med.: Morphologisch-funktionelle Untersuchungen von pro-NGF, NGF und TNF- α an gesunden Zellen und Geweben der Augenoberfläche sowie dem Pterygium oculi
Reiss, Beate, Dr. med.: Nachweis und Funktion der Surfactant - Proteine A, B, C und D in gesundem und degenerativ verändertem Ge lenkknorpel
Schicht, Martin, Dr. rer. nat.: Humane Surfactant Proteine - Detektion und Charakterisierung

Facharzt 2012

Paulsen, Friedrich, Prof. Dr. med.

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

Promotion 2011

Hupfer, Stephan Werner, Dr. rer. nat.: Veränderte Genexpression im ZNS der Calciumkanal-mausmutante Cacna 2d^{entla}

Löhmann, Christian, Dr. med.: Developmental profiling by mass spectrometry of phosphocholine containing phospholipids in the rat nervous system reveals temporo-spatial gradients

Promotion 2012

Lall, Deepa, Dr. rer. nat.: Transgenic overexpression of glycine transporter 1 and developmental changes in activity of glycine transporters in mouse central nervous system

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

Promotion 2011

Bremer, Magdalena, Dr. rer. nat.: Die Bedeutung des Transkriptionsfaktors Sox 10 für die Schwann-Zell-Homöostase
Wahlbühl-Becker, Mandy, Dr. rer. nat.: Untersuchungen zur generegulatorischen Aktivität eines Neuralleisten-spezifischen Sox10-Enhancers der Maus

Promotion 2012

Küspert, Melanie, Dr. rer. nat.: Untersuchungen zu Expressionsregulation und molekularem Wirkungsmechanismus des Transkriptionsfaktors Sox10 in Gliazellen der Maus

Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Lehrstuhl für Physiologie

Promotion 2011

Tröltzscher, Markus, Dr. med.: Prevalence and association of headaches, temporomandibular joint disorders, and occlusal interferences

Promotion 2012

Huth, Tobias, Dr. med.: Einfluss von β -site-APP-cleaving enzyme 1 (BACE1) auf neuronale Natriumströme
Kosteletzky, Frauke, Dr. med.: Der Einfluss von Kratzern auf Jucken und die Sympathischen Reflexe induziert durch Cowhage und Histamin
Rückel, Michael, Dr. med. dent.: Mikroneurographische Untersuchung von C-Nervenfasern an Patienten mit Chemotherapie-induzierter Neuropathie
Weller, Konrad, Dr. med.: Neuropeptidfreisetzung aus Axonen des Vagusnerven: Untersuchungen zur Stimulation und Interaktion axonal exprimierter Ionenkanäle und Rezeptoren

Habilitation 2011

Lampert, Angelika, PD Dr. med.: Spannungsgesteuerte Na⁺-Kanäle und ihre Bedeutung in der Schmerzentstehung

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)

Promotion 2011

Moritz, Andreas, Dr. med.: Zur Interaktion von Sexualhormonen mit Corticosteroiden bei der Regulation des L-Typ Ca²⁺ Stroms in isolierten linksventrikulären Kardiomyozyten der Ratte
Schütz, Vera, Dr.: Charakterisierung des L-Typ Ca²⁺-Stroms im linken Ventrikel des Herzens von $\text{G}\alpha 11$ -defizienten Mäusen

Promotion 2012

Frank, Magdalena, Dr. med.: Zur Lokalisation von K⁺ Kanaluntereinheiten in Lipid Rafts und dem Einfluss des Cholesterolgehaltes der Zellmembran auf K⁺ Ströme in linksventrikulären Kardiomyozyten der Ratte

Facharzt 2011

Korbmacher, Christoph, Prof. Dr. med.
Wagner, Michael, Dr. med. habil.

Habilitation 2012

Wagner, Michael, PD Dr. med.: Pathophysiologie der Regulation kardialer K⁺ und Ca²⁺ Ströme

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Promotion 2011

Hofmann, Florian, Dr. rer. nat.: Untersuchungen zur Rolle von I_f im hypertrophen Herz der Maus
Milbradt, Anita, Dr. rer. nat.: Konditionelle Gendeletion des Ryanodinrezeptors RyR2 im Herzen der Maus

Promotion 2012

Mintsioglou, Dimitrios, Dr. rer. nat.: Untersuchung der prädisponierenden Faktoren für die Schmerzverarbeitung bei gesunden Probanden anhand eines experimentellen Schmerzmodells

Facharzt 2012

Renner, Bertold, Dr. med.

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Promotion 2011

Kindla, Jürgen, Dr. rer. nat.: Organic anion transporting polypeptides (OATPs): Expression und Lokalisation beim Mammakarzinom und ihre Bedeutung für Arzneimittelinteraktionen

Kraft, Michaela, Dr. med.: Expression der Transportproteine OATP2A1 und OATP2B1 im menschlichen Auge und deren funktionelle Bedeutung für die Pharmakokinetik des Antiglaukommittels Latanoprost

Poguntke, Maren, Dr. med.: Transport von Arzneistoffen durch das Breast Cancer Resistance Protein: eine Metaanalyse

Promotion 2012

Fahrmyr, Christina, Dr. rer. nat.: Aufnahme, Metabolismus und Export von Arzneimitteln in der Leber: tripel- und quadrupeltransfizierte Zelllinien zur Analyse funktioneller Interaktionen

Paulus, Barbara, Dr. med.: ATP-Binding Cassette (ABC)-Transporter im humanen Myokard: Expressionsänderung bei Herzinsuffizienz

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

Promotion 2011

Heinzelmann, Ruth, Dr. med.: Johann Balthasar Erhart (1700-1756) und seine Korrespondenz mit Christoph Jacob Trew (1695-1769)

Holinski, Cornelia, Dr. med.: Friedrich Heinrich Loschge (1755-1840) Leben und Werk

Matentzoglu, Silvia, Dr. med.: Zur Psychopathologie in den hippokratischen Schriften

Mitzel-Kaoukhov, Heidrun, Dr. med.: Die Briefe Johann Heinrich Schulzes (1687-1744) an Christoph Jacob Trew

Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Professur für Ethik in der Medizin

Promotion 2012

Graf, Janna, Dr. med.: Weibliche Genitalverstümmelung und die Praxis in Deutschland. Hintergründe-Positionen-Erfahrungen in der Frauenheilkunde

Kolb, Stephan, Dr. med.: Der Ethiskkreis der Medizinischen Klinik 4 im Klinikum Nürnberg. Evaluation der Beratungsfälle von 1999-2011 im Kontext der historischen Entwicklung einer patientenzentrierten Medizin

Weisenseel, Nicole, Dr. med.: Behandlungszentren für Folteropfer. Geschichte, Ethik und internationale Kooperation

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie

Promotion 2012

Braisch, Ulrike, Dr. rer. biol. hum.: Risiko von tabakkassozierten Mehrfachmalignomen

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie Lehrstuhl für Medizinische Informatik

Promotion 2011

Ramming, Thomas, Dr. med.: Elektronische Untersuchungsanforderungen für Labor und Radiologie: Eine Usability-Studie zur Bewertung klinischer Anwendungen

Tech, Hendryk, Dr. med.: Longitudinale Evaluation der Einführung eines Patientendatenmanagement-Systems auf der Interdisziplinären Operativen Intensivstation des Klinikums der Universität Erlangen

Promotion 2012

Mühlenweg, Martin, Dr. med.: Optimierung des klinischen Prozesses

Habilitation 2012

Schmid, Matthias, Dr. rer. nat.: Erweiterung von Boosting-Verfahren auf neue Modellsituationen hochdimensionaler Daten

Institut für Medizinische Physik Lehrstuhl für Medizinische Physik

Promotion 2011

Beister, Marcel, Dr. rer. biol. hum.: GPU-basierte Iterative Bildrekonstruktion und Artefakt-Korrekturen in der Computertomographie

Brauweiler, Robert, Dr. rer. biol. hum.: Design und Erprobung von Perfusions-Modellen in der dynamischen Computertomographie

Chen, Wei, Dr. rer. biol. hum.: Anwendungen von Grafikkarten in der Computertomographie: Monte Carlo Simulationen und Korrekturverfahren

Eisa, Fabian, Dr. rer. biol. hum.: Dynamische Kontrastmittelverstärkte Computertomographie im klinischen und präklinischen Einsatz

Jin, Yannan, Dr. rer. biol. hum.: Implementation and optimization of Dual Energy Computed Tomography

Weigel, Michaela, Dr. rer. biol. hum.: Untersuchungen zu dedizierter Brust-Computertomographie

Yohannes, Indra, Dr. rer. biol. hum.: Development of Tissue- and Water-equivalent Materials for Calibration and Quality Assurance in CT and Radiotherapy

Promotion 2012

Baer, Matthias, Dr. rer. biol. hum.: CT Scatter Simulation and CT Scatter Reduction Methods

Hupfer, Martin, Dr. rer. biol. hum.: Dosisreduktion in der Mikro-Computertomographie

Meyer, Esther, Dr. rer. biol. hum.: Metal Artifact Reduction in Clinical Computed Tomography

Nowak, Tristan, Dr. rer. biol. hum.: Untersuchungen zur Auflösungsverbesserung und Dosisreduktion in der Computertomographie

Ritschl, Ludwig, Dr. rer. biol. hum.: Artefaktkorrekturen in der mobilen Flachdetektor-basierten Kegelstrahl-CT

Sawall, Stefan, Dr. rer. biol. hum.: Preclinical In-Vivo Micro-CT of the Heart

Wilhelmy, Jochen, Dr. rer. biol. hum.: Lossless and Lossy Raw Data Compression in CT Imaging

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

Promotion 2011

Bär, Barbara, Dr. med.: Einfluss von Kohlenstoffdisulfid, Lifestylefaktoren und der Konstitution auf Blutdruck und Blutlipidspiegel von männlichen Arbeitnehmern

Eckert, Elisabeth, Dr. rer. nat.: Entwicklung und Anwendung analytischer Methoden zur Bestimmung von Merkaptursäuren im menschlichen Urin als Metabolite wichtiger alkylierender Verbindungen

Rochlitzer, Ellen, Dr. med.: Untersuchung zu EKG-Veränderungen bei CS2-exponierten Beschäftigten unter Einbeziehung des Minnesota Codes

Promotion 2012

Hopf, Hans-Georg Michael, Dr. med.: Bleibleispiegel bei Korrosionsschutzarbeiten an Hochspannungsmasten - Einflussfaktoren und zeitlicher Verlauf

Lüersen, Lars, Dr. rer. biol. hum.: Untersuchung zur dermalen Ex-vivo-Penetration von aromatischen Aminen durch exzidierte Humanhaut und deren Beeinflussung durch Hautcremes

Penkert, Sabine, Dr. med.: Aromatische Amine in der Gummiindustrie - Hautresorption, Belastung und Beanspruchung

Facharzt 2011

Baumeister, Thomas

Jüngert, Barbara

Straube, Sabine

Facharzt 2012

Korinth, Gintautas

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Molekulare Pathogeneseforschung)

Promotion 2011

Eitzinger, Nicole, Dr. rer. nat.: Etablierung und Phänotypanalyse einer Ucma-defizienten Mauslinie

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II
(Molekulare Tumorforschung)

Promotion 2011

Tanneberger, Kristina, Dr. rer. nat.: Duale positive und negative Regulation des Wnt-Signalwegs durch Amer1/WTX

Promotion 2012

Pfister, Astrid, Dr. rer. nat.: Funktionelle Charakterisierung von Amer2, ein neuer negativer Regulator des Wnt/β-catenin Signalwegs und ein neuer EB1-Interaktionspartner

Institut für Biomedizin des Alters

Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatrie)

Promotion 2011

Kieslich, Barbara, Dr. med.: Pflegeheim-Einbahnstraße?
Leikauf, Ruth, Dr. med.: Einfluß von Training und Nahrungsrestriktion auf laborchemische Parameter der alternden Ratte

Promotion 2012

Wehr, Helmut, Dr. med.: Anwendbarkeit und Bedeutung der Frailty-Kriterien nach Fried in einer allgemeinmedizinischen Praxis im ländlichen Raum

Habilitation 2011

Bauer, Jürgen, PD Dr. med.: Körperzusammensetzung und Funktionalität im Alter - Ansätze für therapeutische Interventionen

Habilitation 2012

Heppner, Hans-Jürgen, PD Dr. med.: Diagnostik und Therapie schwerer Infektionen beim alten Menschen
Wirth, Rainer, PD Dr. med.: Entscheidungskriterien zur enteralen Ernährung im Alter

Orthopädische Klinik im

Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH

Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

Promotion 2011

Köckeritz, Steffen, Dr. med.: Anwendung von Botulinumtoxin A in der Behandlung der spastischen infantilen Cerebralparese
Schramm, Anja, Dr. med.: Orthopädische Therapie der Poliomyelitis acuta anterior

Promotion 2012

Nowak, Melanie, Dr. med.: Klinische und radiologische Nachuntersuchung einer Kurz-

schaft-Hüftgelenkendoprothese-Untersuchung 6 Jahre postoperativ

Zingler, Katharina, Dr. med.: Vergleich der kortikalen und spongiösen Knochenreaktion des Beckens nach Implantation einer zementfreien Hüftendoprothese in Abhängigkeit von patienten- und prothesenspezifischen Charakteristika- eine CT- gestützte Knochendichteuntersuchung in vivo

Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH

Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung

Facharzt 2011

Pauser, Johannes, Dr. med.

Anästhesiologische Klinik

Lehrstuhl für Anästhesiologie

Promotion 2011

Fischer, Jonas, Dr. med.: Evaluation des postoperativen Verlaufs der Peptide Procalcitonin, midregionales proAdrenomedullin, C-terminal proEndothelin-1, midregionales proatriales natriuretisches Peptid und C-terminales proArgininvasopressin bei herzchirurgischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung systemisch-inflammatorischer und infektiöser postoperativer Komplikationen

Haussmann, Christine, Dr. med.: Einfluss einer zusätzlichen Ketaminmedikation auf Entzündungsreaktion und Katabolierate bei Patienten mit schwerer Sepsis. Eine vergleichende Untersuchung zweier Analgesierungsverfahren

Niedermirtl, Florian, Dr. med.: Das intravenöse Anästhetikum Propofol aktiviert nozizeptive Neurone über TRPA1-, TRPV1- und GABA A-Rezeptoren

Petterich, Nico, Dr. med.: Einfluss verschiedener Primingdosierungen auf die Anschlagszeit von Cisatracurium an der Kehlkopfmuskulatur und am Musculus adductor pollicis

Pircher, Rebecca, Dr. med.: Vergleich der analgetischen Potenz von Isofluran, Sevofluran und Desfluran im cross-over Design bei der Ratte

Rehner, Dietlinde, Dr. med.: Lokalanästhetika aktivieren und sensibilisieren den Capsaicin-Rezeptor TRPV1

Walz, Florian, Dr. med.: Pharmakodynamische Modellbildung anästhesieassoziierte Veränderungen quantitativer EEG-Variablen und physiologischer Parameter während Desfluranapplikation bei der Ratte

Promotion 2012

Lieret, Elke, Dr. med.: Identifikation geeigneter EEG-Parameter für das Narkosemonitoring durch Approximation ihres Rausch-Signal-Verhältnisses anhand eines lokalen Polynom-Schätzers
Saßmann, Volker, Dr. med.: Anwendungsbeobachtung zum Nachweis einer analgetischen Wirkung von Dexamethason bei endoprothetischen Hüftgelenkersatz: Vermindert eine Gabe von 8 mg Dexamethason i.v. zur Narkoseeinleitung den postoperativen Schmerzmittelbedarf?
Tiebel, Nils, Dr. med.: Quantitativ-sensorische Testung bei Patienten mit M. Crohn: Unterschiede zwischen Patienten mit hohem und niedrigen postoperativen Opioid-Bedarf
Vogel, Sascha, Dr. med.: Einflussfaktoren einer postoperativ messbaren Skelett- und Herzmuskelschädigung bei mittels Herz-Lungen-Maschine operierten Patienten

schem Hüftgelenkersatz: Vermindert eine Gabe von 8 mg Dexamethason i.v. zur Narkoseeinleitung den postoperativen Schmerzmittelbedarf?

Tiebel, Nils, Dr. med.: Quantitativ-sensorische Testung bei Patienten mit M. Crohn: Unterschiede zwischen Patienten mit hohem und niedrigen postoperativen Opioid-Bedarf

Vogel, Sascha, Dr. med.: Einflussfaktoren einer postoperativ messbaren Skelett- und Herzmuskelschädigung bei mittels Herz-Lungen-Maschine operierten Patienten

Facharzt 2011

Dexl, Sylvia, Dr. med.
Meyer, Verena, Dr. med.
Plettke, Regina, Dr. med.
Günther, Susanne, Dr. med.

Facharzt 2012

Kränzelein, Diana, Dr. med.
Kühn, Monika, Dr. med.
Leuthold, Christian, Dr. med.
Mell, Jan, Dr. med.
Pohle, Rebecca, Dr. med.
Reinhardt, Melanie, Dr. med.
Saalfrank-Schardt, Christina, Dr. med.
Tröster, Andreas, Dr. med.
Wagner, Sören, Dr. med.
Wehrfritz, Andreas, Dr. med.
Wilken, Verena, Dr. med.

Zusatzausbildung 2011

Alt, Christina, Dr. med.: Notfallmedizin
Eisenried, Andreas, Dr. med.: Notfallmedizin
Engelen, Wolf-Christian, Dr. med.: Notfallmedizin
Frank, Paul, Dr. med.: Notfallmedizin
Münster, Tino, PD Dr. med.: Schmerztherapie
Nau, Carla, Prof. Dr. med.: Intensivmedizin
Schneider, Thomas-Michael, Dr. med.: Notfallmedizin
Eisenried, Andreas, Dr. med.: Notfallmedizin

Zusatzausbildung 2012

Nau, Carla, Prof. Dr. med.: Schmerztherapie

Habilitation 2012

Birkholz, Torsten, PD Dr. med.: Patientenmonitoring in Risikosituationen

Augenklinik

Lehrstuhl für Augenheilkunde

Promotion 2011

Bellios, Nikolaos, Dr. med.: Überschwellige periphere Stimulation bei präperimetrischen Glaukomen

Hirschmann, Tobias, Dr. med.: Ergebnisse später Therapie von exzentrischer Fixation bei verschiedenen Amblyopieformen

Hohberger, Bettina, Dr. med.: Frequency dependency of temporal contrast adaptation in normal subjects.

Kleinschmidt, Martin, Dr. med.: Ergebnisse der perforierenden Re-Keratoplastik bei visuslimitierendem Astigmatismus nach Kornea-Transplantation

Raster, Markus, Dr. med.: Der Einfluss der Chloroquineinnahme auf die multifokale Elektroretinographie an einer brasilianischen Population.

Promotion 2012

Atorf, Jenny, Dr. rer. nat.: Funktionsanalyse der Mausretina mittels Ganzfeld-Elektronretinografie.

Calabrese, Stefano, Dr. med.: Histopathologische Untersuchung von retrocornealen Membranen bei irreversiblen Transplantatversagen

Herold, Elvira, Dr. med.: Therapie der Keratokonjunktivitis sicca mit Augentropfen aus autologem Serum

Pangeni, Gobinda, Dr. rer. biol. hum.: Interpretation von Elektronretinogrammen bei sinusförmig modulierten Stimuli verschiedener Frequenzen und Kontraste.

Riss, Stephan, Dr. med.: Pentacam-based Big-Bubble Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) in Patients with Keratoconus

Schrell, Constanze, Dr. med.: Ciclosporin A 0,05% Augentropfen zur Therapie der Keratokonjunktivitis sicca

Schrems, Wolfgang, Dr. med.: Glaukomdiagnostik mit Scanning Laser Polarimetrie und optischer Kohärenztomographie im Methodenvergleich

Schrems-Hös, Laura, Dr. med.: Einfluss von Papillengröße und Glaukomstadium auf die Glaukomdiagnostik mit dem Heidelberg Retina Tomograph

Stuhlfelder, Konstanze, Dr. med.: Betreuung von Kindern mit septo-optischer Dysplasie (SOD) - Erfahrungen der Augenklinik und der Kinder- und Jugendklinik

Susilo-Sigit, Tina Maria, Dr. med.: Regulation der Expression von LOXL1 und elastischen Mikrofibrillen: Ein in vitro-Modell für das Pseudoexfoliationssyndrom.

Tourtas, Theofilos, Dr. med.: Endotheliale Keratoplastik: Vergleich zwischen Descemet membrane endothelial keratoplasty und Descemet stripping

Zeller, Caterina, Dr. med.: Klinisch-pathologische Korrelationen bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen der okulären Adnexe

Facharzt 2011

Heindl, Ludwig, Dr. med.

Huchzermeyer, Cord, Dr. med.

Raum, Christoph, Dr. med.

Rössler, Katrin, Dr. med.

Facharzt 2012

Bellios, Nikolaus, Dr. med.

Brückner-Schmutterer, Kerstin, Dr. med.

König, Yanyan, Dr. med.

Habilitation 2011

Bachmann, Björn, PD Dr. med.: Chirurgische und konservative Therapieansätze zur funktio-

nellen und morphologischen Verbesserung von Hornhauttransplantationen.

Habilitation 2012

Jacobi, Christina, PD Dr. med.: Vaskuläre Erkrankungen der Netzhaut

Lämmer, Robert, PD Dr. med.: Glaukom-Detektion und morphometrische Verfahren zur Progressionsanalyse im Langzeitverlauf

Chirurgische Klinik

Lehrstuhl für Chirurgie

Promotion 2011

Beron, Katja, Dr. med.: Neuentwicklung eines elektronischen Antriebes für ein Koloskop - Ermittlung grundlegender Anforderungen und Messung von Vorschubkräften für eine Sicherheitsabschaltung

Hammon, Matthias, Dr. med.: Untersuchung der angiogenen Eigenschaften von murinen, embryonalen, endothelialen Vorläuferzellen in vitro und in vivo.

Hohnheiser, Annika, Dr. med.: Malignant melanoma of the skin: Long-term follow-up and time to first recurrence

Hörske, Carolin, Dr. med.: Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery

Hunger, Kordula, Dr. med.: Das Risiko maligner Pleuraergüsse und Thoraxwandmetastasen von intrapulmonalen Malignomen nach perthorakaler Feinnadelpunktion - eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie und eine prospektive histologische Untersuchung

Knoch, Miriam, Dr. med.: Langzeitergebnisse der Behandlung der morbiden Adipositas mittels weiterregulierbaren Magenbands

Meyer, Anne, Dr. med.: Kolorektales Karzinom Aktion

Meyer, Jörg, Dr. med.: Sicherheit und Effektivität der präemptiven Strategie zur Behandlung der Zytomegalievirus (CMV) Infektion nach orthotoper Lebertransplantation

Öckl, Karin, Dr. med.: Prognose des Kolonkarzinoms erhoben am Krankengut der Chirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen im Zeitraum 1978-2004

Schuhmann, Sabine, Dr. med.: Therapiemöglichkeiten der Hepatitis C-Reinfektion nach Lebertransplantation mit pegyierten Interferonen und Ribavirin

Tonak, Julia, Dr. med.: Die Evaluation von Humanem Guanylat-Bindungsprotein-1 als Marker im Bluts serum für Entzündung und Sepsis

Wunder, Thomas, Dr. med.: Die gastrale Dekompression nach Anlage einer großlumigen PEG-Sonde

Promotion 2012

Kuhn, Elisabeth, Dr. rer. nat.: Ein neues Chip-basiertes paralleles Transfektionsverfahren für die Analyse parakriner Zellinteraktionen

Löbbert, Marko: Die Etablierung der laparoskopisch assistierten linksseitigen Hemicolektomie bei Divertikulitis

Raabe, Eva, Dr. med.: Gallenwegskomplikationen nach orthotopen Lebertransplantationen - Inzidenz, Risikofaktoren und Therapieverfahren
Villanueva, Marie-Therese: Langzeitlebensqualität bei Patienten nach multimodaler Therapie eines Rektumkarzinoms

Facharzt 2011

Schildberg, Claus, Dr. med.

Facharzt 2012

Lux, Philipp, Dr. med.

Zhang, Wei, Dr. med.

Habilitation 2011

Knorr, Christian, PD Dr. med.: Regionale Hyperthermieverfahren als multimodales Therapiekonzept in der chirurgischen Behandlung von lokoregional-metastasierten Malignomen am Beispiel des Malignen Melanoms - Aktueller Stand und Perspektiven

Naschberger, Elisabeth, PD Dr. rer. nat.: Molekulare Mechanismen und klinische Bedeutung der entzündlichen Gefäßaktivierung

Habilitation 2012

Demir, Resit, PD Dr. med.: Hypoxie und maligne Progression von Tumorzellen

Chirurgische Klinik

Thoraxchirurgische Abteilung

Facharzt 2011

Oster, Oliver, Dr. med.

Chirurgische Klinik

Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung

Promotion 2011

Hollein, Lucie, Dr. med.: Kryokonservierung von Plazentarestblut: Eine vergleichende Studie zwischen unmanipuliertem Vollblut und volumenreduziertem Leukozytenkonzentrat.

Meininghaus, Barbara, Dr. med.: Evaluation des neuen Thrombozytentfunktionsanalysers DiaMed Impact® im Vergleich zur Impedanzaggregometrie mittels Multiplate® bei Patienten unter Therapie mit Acetylsalicylsäure und/oder Clopidogrel

Oremek, Damian, Dr. med.: In-vitro-Qualitätskontrollen bestrahlter und leukozytendepletierter Erythrozytenkonzentrate in der additiven Lösung PAGGS-M

Rießner, Katrin, Dr. med.: Die Bedeutung der Eigen- und Familienanamnese in der Thrombophiliediagnostik

Schmieger, Tobias, Dr. med.: Von-Willebrand Faktor, Faktor VIII sowie frei und zellulär in Thrombozyten zirkulierende Wachstumsfaktoren der Angiogenese vor und nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms

Promotion 2012

Braun, Sabine, Dr. med.: Gepaarte Studie zur Validierung des neuen Thrombozytenaggregatmeters PAP-8® und zur Untersuchung des Einflusses der Einstellung der Thrombozytenkonzentration des plättchenreichen Plasmas auf die Ergebnisse der Thrombozytenaggregationstestung mit PAP-8® und PAP-4®
Dlimi, Afif, Dr. med.: Einfluss der Konzentration unterschiedlicher Zellpopulationen auf die Vitalität kryokonservierter Stammzellkonzentrate.
Eiche, Christian, Dr. med.: Von-Willebrand-Faktor-Aktivität und von-Willebrand-Faktor-Multimerenverteilung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom.

Frisch, Andreas, Dr. med.: Bestrahlung leukozytendeplezierter Erythrozytenkonzentrate in der additiven Lösung SAG-M aus dem Blutspendedienst Suhl zu verschiedenen Zeitpunkten.
Klein, Caroline, Dr. hum. biol.: Ex vivo Expansion hämatopoietischer Stamm- und Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut in Kokultur mit mesenchymalen Stromazellen aus Amnion, Chorion, Whartonscher Sulze, Fruchtwasser, Nabelschnurblut und Knochenmark.

Luther, Romy, Dr. med.: Veränderungen des pH-Wertes in Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von Temperatur und dem Verhältnis aus humanem Plasma und additiven Lösungen zur Thrombozytenkonservierung.

Schiffer, Katharina, Dr. med.: Bestrahlung von Babybeuteln aus leukozytendeplezierten Erythrozytenkonzentraten in der additiven Lösung SAG-M zu verschiedenen Zeitpunkten

Schoetz, Anna Maria, Dr. med.: In-vitro-Qualitätskontrollen von leukozytendeplezierten Erythrozytenkonzentraten in SAG-M nach Bestrahlung mit 30 Gray an Tag +14, +28 oder +35.

Chirurgische Klinik**Unfallchirurgische Abteilung****Promotion 2011**

Krinner, Sebastian, Dr. med.: Vergleich des Verlaufs der neuromuskulären Blockade nach Applikation von Mivacurium bei Schulkindern unterschiedlicher Altersgruppen im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie

Pachowsky, Milena, Dr. med.: Diagnostik der linksventrikulären „non-compaction“ Kardiomyopathie mittels der Magnetresonanztherapie

Facharzt 2011

Kolvenbach, Carl, Dr. med.
Schulz-Drost, Stefan, Dr. med.

Facharzt 2012

Dobre, Andra, Dr. med.

Zusatzausbildung 2011

Mauerer, Andreas, Dr. med.: Spezielle Unfallchirurgie

Zusatzausbildung 2012

Gelse, Kolja, PD Dr. med.: Spezielle Unfallchirurgie

Frauenklinik**Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde****Promotion 2011**

Brandt, Ina, Dr. med.: Untersuchung der Proliferationshemmung von Brustkrebszellen durch das Bioflavonoid Quercetin in Kombination mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (RAD001).

Cupisti, Dita, Dr. med.: Neuzitlicher Schwangerschaftsabbruch: Vitamin K-Antagonist?

Dilling, Sabine, Dr. med.: Nabelschnurblutnahmen in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen: Einfluss von maternalem, fetalen und geburtshilflichen Parametern auf das gewonnene Nabelschnurblut und dessen Eignung zur Einlagerung als autologes oder allogenes Stammzellpräparat.

Groh, Nicole, Dr. med.: Untersuchung der Proliferationshemmung von Brustkrebszellen durch Chlороquin in Kombination mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (RAD001).

Henglein, Kathrin, Dr. med.: Vergleich von fünf verschiedenen Hysterektomieverfahren.

Henning, Jens, Dr. med.: In-vitro-Untersuchungen zum Einfluss von humanem Seminalplasma auf die Kontraktilität des extrakorporal-perfundierten, nicht-schwangeren Schweineuterus.

Klingsiek, Peter Andreas, Dr. med.: Lifestyle und Endometriose - Ergebnisse aus einer Fall-Kontroll-Studie.

Merk, Sabine, Dr. med.: Lebensqualität und Zufriedenheit nach Hysterektomie - Ein Vergleich von fünf verschiedenen Operationsverfahren.

Rix, Nadine, Dr. med.: Teilnahme an einer chemopräventiven Behandlung in der IBIS-II Studie - eine prospektive Kohortenstudie im Rahmen des Mammographiescreenings.

Rübner, Mattias, Dr. rer. nat.: Epigenetische DNA-Methylierung des HERV-W Promotors bei abnormaler humanaer Plazentogenese und Tumorgenese.

Scheffler, Miriam, Dr. med.: Doppler der Uterinarterien in Kombination mit maternal anamnestischen und biochemischen Faktoren als Screening-Test für Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion am Ende des ersten Trimesters.

Schmid, Monika Stefanie, Dr. med.: Assoziation von anamnestischen und epidemiologischen Faktoren mit der Endometriose - eine krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie.

Stellwag, Stefanie, Dr. med.: Untersuchung der Bedeutung der genetischen Variation D1853N des ataxia telangiectasia-mutated gene (ATM-Gen) für das Risiko und die Prognose einer Mammakarzinomkrankung.

Stratmann, Alexandra, Dr. med.: Zufriedenheit von Schwangeren mit der Patient-Controlled-Epidural-Analgesia (PCEA) unter der Geburt am Erlanger Kollektiv in den Jahren 2005-2008.

Tappert, Verena, Dr. med.: Genetische Polymorphismen im methyl-CpG binding domain Protein 4 (MBD4)-Gen beim Mammakarzinom.

Ünlühan, Nesrin, Dr. med.: Assoziation eines Polymorphismus im NK1-Rezeptorgen mit Rezidivraten der Endometrioseerkrankung.

Walther, Annette, Dr. med.: Expression von Gonadotropin-Releasing-Hormon und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Rezeptor in Endometriose-Gewebe.

Weihbrecht, Sebastian, Dr. med.: Assoziationen zwischen Polymorphismen im Topoisomerase Ia Gen mit der Länge des HER2-Amplikons auf Chromosom-17-Implikationen für Mechanismen der Genamplifikation und die Prognose bei Mammakarzinopatientinnen.

Wiesinger, Erika, Dr. med.: Vergleich diagnostischer Methoden des Mayer-Rokitans-ky-Küster-Hauser-Syndroms anhand der VCUAM-Klassifikation.

Promotion 2012

Bahnmüller, Bea, Dr. med.: Vergleich von laparoskopischer OP-Technik mit offener OP-Technik bei Endometriumkarzinom.

Fru, Chi-Ira, Dr. med.: Untersuchung zur Korrelation der Antioxidativen Eigenschaft von Seminalplasma und der Spermienqualität.

Geisler, Klaudija, Dr. med.: Das Modell des perfundierten Schweineuterus: Langzeitperfusion.

Hochreuther, Christina, Dr. med.: Einfluss der mütterlichen Bindung auf die Entwicklung einer postpartalen Depression. Die MATER-Studie.

Horn, Jasmin, Dr. med.: Deutliche Verbesserungen in der Ausbildung PJ-Studierender. Entwicklungen und Perspektiven der Lehre in der deutschen Frauenheilkunde von 2006 bis 2010.

Schibel, Annika, Dr. med.: Einfluss mütterlichen Rauchens während der Schwangerschaft auf den Oxidativen Status im Fruchtwasser.

Segl, Petra, Dr. med.: Wirksamkeit von 30 mg Methotrexat als Therapie der Extra-uterinogravidität im Vergleich zur Salpingotomie und Salpingektomie.

Facharzt 2011

Engel, Julia, Dr. med.

Facharzt 2012

Faschingbauer, Florian, Dr. med.

Jud, Sebastian, Dr. med.

Lermann, Johannes, Dr. med.

Rauh, Claudia, Dr. med.

Ünlühan, Nesrin, Dr. med.

Habilitation 2012

Goecke, Tamme, PD Dr. med.: Untersuchungen zur prä-, peri- und postpartalen Depression.

Löhberg, Christian, PD Dr. med.: Prognostische Relevanz von epidemiologischen und molekularen Risikofaktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Oppelt, Patricia Gerlinde, PD Dr. med.: Hormonelle und anatomische Veränderungen in der Entwicklung und Funktion des weiblichen Genitals.

Thiel, Clemens Falk, PD Dr. med.: Versorgungsaspekte und Gesundheitsökonomie in der gynäkologischen Onkologie.

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

Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Promotion 2011

Sinzenich, Katharina, Dr. med.: Bluttransfusionen bei Hals-Nasen-Ohren-Patienten

Promotion 2012

Lang, Anne, Dr. med.: Atypisches Fibroxanthom - Tumorentität und Therapiekonzepte
Velegakis, Stylianos, Dr. med.: Langzeitergebnisse der endonasalen Chirurgie bei Choanalatresie

Facharzt 2011

Bräse, Christoph, Dr. med.
Scherl, Claudia, Dr. med.

Facharzt 2012

Birk, Stephanie, Dr. med.
Göderer, Lisa, Dr. med.
Kapsreiter, Markus, Dr. med.
Mantsopoulos, Konstantinos, Dr. med.
Traxdorf, Maximilian, Dr. med.

Zusatzausbildung 2012

Kirsche, Hanspeter, Dr. med.: Allergologie

**Hals-Nasen-Ohren-Klinik –
Kopf- und Halschirurgie
Phoniatische und Pädaudiologische Abteilung**

Promotion 2012

Bocklet, Tobias, Dr. rer. biol. hum.: Diagnoseunabhängige Analyse der Sprachverständlichkeit am Beispiel maligner Kehlkopferkrankungen
Kräck, Angelina, Dr. med.: Objektive Klassifikation organischer Stimmstörungen mittels endoskopischer Hochgeschwindigkeitsaufnahmen
Tiemann, Melanie, Dr. med.: Statische Zugversuche am Hemilarynxmodell: Vermessung des lokalen Deformations- und Relaxationsverhaltens von Schweinstimmlippen
Weigel, Stephanie, Dr. med.: Das Hemilarynxmodell: Reproduzierbarkeit der Stimmlippenbewegung und Bestimmung der Materialeigenschaften von Stimmlippen

Habilitation 2012

Haderlein, Tino, PD Dr.-Ing.: Automatische Messung der Stimmqualität bei laryngealer Heiserkeit

Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Promotion 2011

Hoffmann, Christian, Dr. rer. nat.: Analyse der TCR Biologie und Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei der HIV-1 Infektion

Promotion 2012

Böhm, Stefanie, Dr. rer. nat.: Adoptive T-cell-receptor transfer to examine human T-cell immunology in vitro
Bosch-Voskens, Caroline, Dr. med. (MD, PhD): Immunotherapeutic strategies in patients with

solid malignancies - Crossing the line between scientific possibility and clinical reality

Epp, Raphael, Dr. med. dent.: Altersentwicklung von Typ IV-Sensibilisierungen auf p-Phenylendiamin und deren klinische Relevanz im Patientenkollektiv der Hautklinik des Universitätsklinikums Erlangen im Vergleich zum Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)

Hack, Carolin, Dr. med.: CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen unter perennialer versus präsaisonaler spezifischer Immuntherapie bei Typ I-Allergie auf Inhalationsallergene

Maronna, Andreas, Dr. med.: Ex vivo Isolation und Charakterisierung von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen unter perennialer versus präsaisonaler spezifischer Immuntherapie bei Typ I-Allergie auf Inhalationsallergene

Zusatzausbildung 2012

Heinzerling, Lucie, Dr. med. (MD, PhD): Medikamentöse Tumortherapie

Habilitation 2011

Schaft, Niels, PD Dr. rer. nat.: Functional manipulation of T-cells by RNA transfection

Hautklinik

Immunmodulatorische Abteilung

Promotion 2012

Seitz, Christine: Herstellung von rekombinantern humanen löslichem CD83 in Eukaryoten und Generierung von gewebespezifischen CD83 Knock-out Mäusen

Stein, Marcello, Dr. rer. nat.: Charakterisierung des CD83 Promotor/Enhancer Komplexes

Theodoridis, Alexandros: Modulation der Migration dendritischer Zellen durch Herpes simplex Virus Typ 1

Herzchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Herzchirurgie

Promotion 2011

Gebhardt, Julia, Dr. med.: Noninvasive Magnetic Resonance Imaging of Vessels affected by Transplant Arteriosclerosis in an Experimental Mouse Allograft Model

Heim, Christian, Dr. med.: Die Infektion mit murinem Cytomegalie-Virus verstärkt die Ausbildung von Transplantat-Arteriosklerose im experimentellen Mausaortentransplantationsmodell

Facharzt 2011

Rörick, Olaf, Dr. med.
Rubio-Lopez, Alvaro, Dr. med.

Zusatzausbildung 2011

Rörick, Olaf, Dr. med.: Notfallmedizin

Habilitation 2011

Harig, Frank, PD Dr. med.: Selektive Retropulsion

Humangenetisches Institut

Lehrstuhl für Humangenetik

Promotion 2011

Uebe, Steffen, Dr. rer. nat.: Identifikation und Charakterisierung neuer genetischer Risikofaktoren für komplexe Erkrankungen

Promotion 2012

Bezold, Viola, Dr. med.: Identifizierung von Genen für autosomal-rezessiv vererbte mentale Retardierung: Mutationsscreening im TUSC3-Gen und Homozygotiekartierung zur Identifizierung neuer Genloci

Grosch, Melanie, Dr. rer. nat.: Identifizierung und Charakterisierung von Genen mit spezieller Funktion in der Skelettentwicklung

Krumbiegel, Mandy, Dr. rer. nat.: Genetische Faktoren in der Ätiologie und Pathogenese des Pseudoexfoliationssyndroms

Schöb, Dominik, Dr. med.: Homozygotiekartierung bei Kindern mit primärem nephrotischen Syndrom

Facharztausbildung 2012

Hoyer, Juliane, Dr. med.
Zweier, Christiane, Dr. med.

Habilitation 2011

Hüffmeier, Ulrike, PD Dr. med.: Genetische Risikofaktoren für Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthritis

Thiel, Christian Thomas, PD Dr. med.: Identifizierung und Charakterisierung genetischer Ursachen von Wachstumsstörungen

Kinder- und Jugendklinik

Lehrstuhl für Kinderheilkunde

Promotion 2011

Bani Hashemi-Begerow, Souzan, Dr. med.: Expression Hypoxie-induzierbarer vasoaktiver Faktoren im Gehirn der adulten Ratte unter Einfluss von Hypoxie und chemischen HIF-Stabilisatoren

Geißler, Bettina, Dr. med.: Effekt von Adrenomedullin auf den Verlauf der mesangiproliferativen Glomerulonephritis bei der Ratte

Hermann, Kathrin, Dr. med.: Anti-apoptotischer Einfluss von Syncytin-1 in Staurosporin-behandelten CHO-Zellen

Lukas, Kristin, Dr. med.: Analyse der Arzneimitteltherapie auf einer neonatologischen Intensivstation

May, Julia, Dr. med.: Suppression von Interleukin 8, Cyclooxygenase 2, Prostaglandin E2-Rezeptor und Prostaglandinen durch Parecoxib und Indometacin im Tiermodell der neonatalen B-Streptokokkensepsis

Mölkner, Vera, Dr. med.: Das Anti-Müller Hormon bei Kindern mit kongenitalem adrenogenitalen Syndrom und 21-Hydroxylase-Defekt

Plattner, Erika, Dr. med.: Entwicklungsneurologischer Verlauf bei Hochrisiko-Frühgeborenen der Geburtsjahrgänge 2000-2004

Schulz-Harder, Karoline, Dr. med.: Wirkung von Interleukin-1 β und Transforming Growth Factor β 1 auf den villösen Zytotrophoblasten in vitro
Vehorn, Mareike, Dr. med.: AGS-Risikoschwangerschaften

Promotion 2012

Albrecht, Andrea, Dr. med.: Entwicklungsneurologischer Langzeitverlauf von Neugeborenen mit perinataler Asphyxie
Bauer, Penelope, Dr. med.: Kardiologische Reihenuntersuchung jugendlicher Sportler
Berk, Susanne, Dr. med.: Etablierung eines Fluoreszenz-Fusionsassays an verschiedenen trophoblastären und Syncytin-überexprimierenden Zellreihen
Kartheuser, Yvonne, Dr. med.: Hyperton-hyperonkotische Kochsalzlösungen und der Einfluss auf die akute Blutdruckregulation durch endokrine Regulationsmechanismen in der pädiatrischen Intensivmedizin
Mückstein-Hupfer, Sieglinde, Dr. med.: Wirkung eines selektiven Interleukin-8-Rezeptorantagonisten auf die pulmonale Hypertonie und die im Rahmen der Inflammation auftretenden Interleukine -8 und -1 β bei Surfactant-depletierten Ferkeln mit akutem Atemnotsyndrom
Münzel, Kathrin, Dr. med.: Gefäßveränderungen nach intrauteriner Wachstumsretardierung
Neukam, Valentin, Dr. med. dent.: Untersuchung des Risikos einer belastungsinduzierten Hyperthermie bei Kindern und Jugendlichen mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie
Oehme, Ann-Kathrin, Dr. med.: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern - ein Vergleich zweier Studien
Offergeld, Ramona, Dr. med.: Bedeutung von Corticotropin-releasing-Hormon für die Leptinexpression und die Synzytialisierung von primären humanen Trophoblasten
Schäfer, Michaela, Dr. med.: Knochendichte bei jungen Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom nach Therapie mit Wachstumshormon
Scheu, Svenja, Dr. med.: Visuell evozierte Potentiale bei Früh- und Reifgeborenen: Reifung und prognostische Bedeutung
Straßer, Katja, Dr. med.: Expression von HIF-regulierten Genen in der Plazenta und im Gehirn der neonatalen Maus unter systemischer Hypoxie

Habilitation 2011

Benz, Kerstin, PD Dr. med.: Nierenstruktur und -funktion bei genetisch bedingter erniedrigter Nephronenzahl im Tiermodell der GDNF-heterozygoten Knockout-Maus
Paulides, Marios, PD Dr. med.: Late effects after oncologic treatment of Ewing's-, osteo- or soft tissue sarcomas in children

Habilitation 2012

Hinkes, Bernward, PD Dr. med.: Hereditäre Formen des nephrotischen Syndromes im frühen Kindesalter - molekulare Grundlagen und ihre klinische Relevanz
Lechner, Manfred, PD Dr. rer. nat.: Dendritische Zellen und genetisch modifizierte T-Zellen für die zelluläre Immuntherapie von Tumoren

Neubert, Antje, PD Dr. rer. nat.: The role of adverse drug reactions in paediatric medication safety
Völkl, Thomas Michael Karl, PD Dr. med.: Neue Therapieziele bei Kindern und Jugendlichen mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) durch 21-Hydroxylase-Defekt

Kinder- und Jugendklinik Kinderkardiologische Abteilung

Facharzt 2011
Webinger, Jasmin, Dr. med.

Zusatzausbildung 2012

Schmidt, Thomas: Notfallmedizin

Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie Lehrstuhl für Innere Medizin I

Promotion 2011

Baum, Svenja, Dr. med.: Untersuchungen zur Mortalität bei Blutungen am unteren Gastrointestinaltrakt.
Begemann, Margit, Dr. med.: Spektrum und Komplikationen sonographisch gesteuerter Interventionen an der Medizinischen Klinik 1 Erlangen in den Jahren 2005-2006.
Ertl, Franz, Dr. med.: Spektrum und Komplikationen sonographisch gesteuerter Interventionen an der Medizinischen Klinik 1 Erlangen in den Jahren 2007-2008
Gilsbach, Stefanie, Dr. med.: Medikamentöse Kombinationstherapie bei kolorektalem Karzinom im Metastasenmodell der Ratte.
Grensemann, Sven, Dr. med.: Effekte eines additiven Trainings der Atemmuskulatur bei Patienten mit mittelschwerer COPD.
Jakubaß, Volker, Dr. med.: Einführung eines Behandlungspfades für ambulant erworbene Pneumonie. Bedeutung für Liegedauer und Prognose.
Jugl, Veronika, Dr. med.: ARFI - ein neuer sonographischer Surrogatparameter der Leberfibrosierung.

Kellermann, Carla, Dr. med.: Beeinflussung der TNBS-induzierten Colitis im Tiermodell durch Modulation des Cannabinoidsystems.
Kleye, Christin, Dr. med.: Evaluation einer öffentlich angebotenen Spirometrie als Maßnahme zur Primärprävention von Folgeerkrankungen des Rauchens.
Koucky, Kathrin, Dr. med.: Palliative Erstlinientherapie mit einer wöchentlichen Hochdosisbehandlung aus 5-Fluorouracil und Natriumfolinat als 24h-Infusion (AIO Regime) plus Irinotecan bei Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs gefolgt von sekundärer Metastasenresektion nach Downsizing.

Resheq, Yazid, Dr. med.: Neue immunologische Therapieansätze für den Diabetes mellitus Typ 1 am Non-Obese-Diabetic-Mausmodell unter besonderer Berücksichtigung antigen präsentierender Zellen.
Röhrig, Sandra, Dr. med.: Palliative systemische Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und 5-Fluorouracil als 24h-Infusion bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom
Rus, Crina, Dr. med.: Funktionelle Charakterisierung von Mutationen des Calcium-Sensing-Rezeptors bei Patienten mit familiärer hypokalziurischer Hyperkalzämie: Wirkung des Kalzimimetikum NPS R-568
Walter, Victoria, Dr. med.: Stellenwert der Endosonographie in der präoperativen Diagnostik des Pankreaskarzinoms.
Zenker, Corinna, Dr. med.: Endoskopische Interventionen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
Zwickel, Philipp, Dr. med.: Entwicklung, Implementierung und Evaluation einer wissenschaftsbasierten Entscheidungsunterstützung für die kalkulierte Antibiotikatherapie

Typ 1 am Non-Obese-Diabetic-Mausmodell unter besonderer Berücksichtigung antigen präsentierender Zellen.

Röhrig, Sandra, Dr. med.: Palliative systemische Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und 5-Fluorouracil als 24h-Infusion bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom

Rus, Crina, Dr. med.: Funktionelle Charakterisierung von Mutationen des Calcium-Sensing-Rezeptors bei Patienten mit familiärer hypokalziurischer Hyperkalzämie: Wirkung des Kalzimimetikum NPS R-568

Walter, Victoria, Dr. med.: Stellenwert der Endosonographie in der präoperativen Diagnostik des Pankreaskarzinoms.

Zenker, Corinna, Dr. med.: Endoskopische Interventionen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Zwickel, Philipp, Dr. med.: Entwicklung, Implementierung und Evaluation einer wissenschaftsbasierten Entscheidungsunterstützung für die kalkulierte Antibiotikatherapie

Promotion 2012

Günther, Claudia, Dr. rer. nat.: Die Regulation von programmiertem Zelltod im intestinalen Epithel und seine Bedeutung für die intestinale Homöostase

Hagel, Wolfgang, Dr. med.: Evaluation der Doppelballon-Enteroskopie bei der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Blutungen im mittleren Gastrointestinaltrakt.

Hauck, Tabea, Dr. med.: Einflüsse einer adäquaten Continuous-Positive-Airway-Pressure Therapie auf die Plasmaspiegel der Peptidhormone Apelin, Obestatin und Leptin bei Patienten mit neu diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom.

Klein, Matthias, Dr. med.: Doppelballon-Enteroskopie basierte endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie mit bilio-pankreatischen Interventionen an Patienten mit Zustand nach komplexen Bauchoperationen.

Kraupa, Werner, Dr. med.: Behandlung von okklidierten Gallengangsendoprothesen mit Stoßwellenlithotripsie. Eine experimentelle in-vitro Analyse

Neumann, Florian, Dr. med.: Früherkennung von dysplastischen Kolonläsionen mit Fluoreszenz-Videoendoskopie in Kombination mit Hexaminolavulinalt als Photosensibilisator, eine Dosisfindungs- und Machbarkeitsstudie.

Wittkopf, Nadine, Dr. rer. nat.: Die Regulation der Funktion von Paneth Zellen während gastrointestinaler Entzündung

Facharzt 2011

Albrecht, Heinz, Dr. med.
Ende, Anke, Dr. med.
Janson, Christopher, Dr. med.

Facharzt 2012

Hildner, Kai, Prof. Dr. med.
Neufert, Clemens, Dr. med.

Zusatzausbildung 2011

Heide, Roland, Dr. med.: Intensivmedizin

Zusatzausbildung 2012

Janson, Christopher, Dr. med.: Notfallmedizin

Habilitation 2011

Boxberger, Frank, PD Dr. med.: Multimodale Therapie gastrointestinaler Tumore

Frieser, Markus, PD Dr. med.: Radiofrequenzablation als interventionelles Ultraschallverfahren in Lebertumoren

Mudter, Jonas, PD Dr. med.: Bedeutung des Interleukin-6/Interleukin-17 Signaltransduktionsweges bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und experimenteller Colitis

Zopf, Yurdagül, PD Dr. med.: Indikationen und Komplikationsrisiken bei interventionell-endoskopisch angelegten Sonden bei Patienten mit Mangelernährung

Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin II

Promotion 2011

Baum, Christina, Dr. med.: Pathophysiologische Relevanz von systemischen Zytokinen für die Entwicklung von Koronarkalk

Böhmer, Kerstin, Dr. med.: Einfluss der Rekonstruktionsparameter auf die Dichte koronarer atherosklerotischer Plaques in der Dual Source CT.

Frick, Maike Veronika, Dr. med.: Können Winkel und Winkeländerungen an Herzkrankgefäßen-Bifurkationen mittels Koronarangiographie online quantifiziert werden?

Geier, Barbara, Dr. med.: Segmentale Synchronität und Volumenänderung des linken Ventrikels während ventrikulärer Schrittmacherstimulation - Ultraschallbasierte Analyse durch Real Time 3D Echokardiographie.

Hagel, Alexander F., Dr. med.: Detektion des rechtsventrikulären Infarktes mittels kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

Regler, Melanie, Dr. med.: Antiathero-sklerotische Eigenschaften von Resveratrol: Molekulare und funktionale Effekte auf humane Endothelzellen und Monozyten

Turan, Nesrin, Dr. med.: Randomisierter Vergleich von transradialer und transfemoraler Koronarangiographie und -intervention bei Patienten über 75 Jahre: Erfolgsrate und prozedurale Daten

Promotion 2012

Bertogg, Kaja, Dr. med.: Der Einfluss der Herzphase auf die Prävalenz von Bewegungsartefakten beim Koronarkalknachweis mittels Computertomographie

Bietau, Christian, Dr. med.: Sicherheit und Effektivität eines Bare-Metal-Stents der zweiten Generation. Ergebnisse des Coroflex® Blue-Registers der Medizinischen Klinik 2 - Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Erlangen.

Roth, Simon-Petrus, Dr. med.: Inflammation und Myokardinfarkt - Die Rolle von FcγRIIa als

unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen der Atherosklerose

Schönegger, Carolin, Dr. med.: Kontrastverstärkte kardiale Magnetresonanztomographie zur Risikostratifizierung nach reperfundiertem Myokardinfarkt

Facharzt 2012

Marwan, Mohamed, Dr. med.
Pflederer, Tobias, PD Dr. med.

Habilitation 2011

Pflederer, Tobias, PD Dr. med.: Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mittels Computertomographie

Habilitation 2012

Rittger, Harald, PD Dr. med.: Interventionelle Therapieverfahren bei akutem Myokardinfarkt und stabiler KHK im höheren Lebensalter.

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin III

Promotion 2011

Balzer, Michael, Dr. med.: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 α (PGC-1α) in der Pathogenese der Sklerodermie

Huhn, Konstantin, Dr. med.: Auswirkungen eines Einzelnukleotid-Polymorphismus im Adiponectin-Gen auf Pathogenese und klinische Manifestation der Systemischen Sklerose

Kireva, Trayana, Dr. rer. nat.: Rolle des Transkriptionsfaktors Fra-1

Lang, Veronika, Dr. med.: Resistenz der von Marginalzonen B-Zellen initiierten T-Zell unabhängigen Immunantwort Typ 2 gegenüber dem Proteasomeninhibitor Bortezomib

Müller, Ralf, Dr. rer. nat.: Die Rolle der p38MAPKα und MAPKAPK-2 in einem murinen Modell der anti-Basalmembran Glomerulonephritis

Munoz Becerra, Luis Enrique, Dr. rer. nat.: Duale Rolle einer unvollständigen Beseitigung apoptotischer Zellen für die Ätiologie und Pathogenese des SLE

Schäfer, Valentin, Dr. med.: Risiken von Infektionen und malignen Erkrankungen bei Riesenzellarteriitis

Uderhardt, Stefan, Dr. med.: Molekulare Regulation des Knochenremodeling bei entzündlicher Arthritis

Promotion 2012

Bergmann, Christina, Dr. med.: Inhibition of glycogen synthase kinase 3β induces dermal fibrosis by activation of the canonical Wnt pathway

Funke, Robin, Dr. med.: Epigenetisches Silencing von endogenen Inhibitoren des WNT-Signalweges durch Promoter Methylierung in der Systemischen Sklerose

Janko, Christina, Dr. rer. nat.: Impact of CRP on dying and dead cells

Schroeder, Kristin, Dr. rer. nat.: Toleranzmechanismen für anti-DNA Autoantikörper im Keimzentrum

Strapsas, Tobias, Dr. med.: Ungleichgewicht von angiogenen und angiostatischen Faktoren bei Patienten mit Mischkollagenose

Facharzt 2012

Krönke, Gerhard, Dr. med.
Reisch, Annja, Dr. med.
Ronneberger, Monika, Dr. med.

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Molekular-Immunologische Abteilung

Promotion 2011

Kroczek, Carmen, Dr. rer. nat.: Funktionelle Analyse von Swiprosin-1 im proximalen B-Zellrezeptor Signalweg

Porstner, Martina, Dr. rer. nat.: Untersuchungen zur Rolle von microRNAs in der Plasmazell-differenzierung und dem Multiplen Myelom

Promotion 2012

Brachs, Sebastian, Dr. rer. nat.: Untersuchungen zur Funktion des murinen Proteins EFhd2/Swiprosin-1 in der B Zellentwicklung und Immunantwort in vivo

Habilitation 2012

Mielenz, Dirk, PD Dr. rer. nat. Dr. habil. med.: Funktionelle Analyse neuer Adaptorproteine bei der Selektion und Aktivierung von B-Zellen

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin IV

Promotion 2011

Gimm, Tina, Dr. rer. nat.: Funktionelle Charakterisierung des Hypoxie-induzierbaren Proteins 2

Heersink, Claudia, Dr. med.: Säuresensitive Ströme bei kultivierten Hinterwurzelganglien und deren Bedeutung für die Funktion renaler Afferenzen

Knier, Benjamin, Dr. med.: Einfluß der Plasminogen-Aktivierung auf die Entwicklung der Nierenschädigung bei Hypertonie

Leis, Bastian, Dr. med.: Der blutdruckunabhängige Einfluss von Kochsalz auf Endorgan-schäden bei therapieresistenter Hypertonie

Promotion 2012

Rodionova, Kristina, Dr. med.: Bedeutung unterschiedlicher Populationen von Hinterwurzelganglienneuronen für die sensorische peptiderge renale Innervation

Striepe, Kristina, Dr. med.: Vergleich verschiedener Kalziumantagonisten hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die intrarenale Hämodynamik bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Wiese, Melanie, Dr. rer. nat.: Auswirkung von Hypoxie und Einfluss des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors HIF-1 α auf die antibakterielle Kapazität von dendritischen Zellen und Makrophagen

Facharzt 2011

Dahlmann, Anke, Dr. med.
Friedrich, Stefanie, Dr. med.
Matheis, Edi, Dr. med.
Ott, Christian, Dr. med.
Raff, Ulrike, Dr. med.
Röseler, Tilmann, Dr. med.
Türk, Tobias, Dr. med.
Weidemann, Alexander, Dr. med.

Facharzt 2012

Lehmann, Marina, Dr. med.
Ritt, Martin, Dr. med.

Habilitation 2011

Warnecke, Christina, PD Dr. med. vet.: Identifizierung und funktionelle Charakterisierung neuer Zielgene der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren

Habilitation 2012

Bernhard, Wanja, PD Dr. med.: Renale Effekte einer pharmakologischen Induktion Hypoxie-induzierbarer Transkriptionsfaktoren
Ditting, Tilmann Johannes, PD Dr. med.: Die autonome Innervation der Niere - afferente Regulationsmechanismen

Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie

Promotion 2011

Gary, Regina, Dr. rer. nat.: Characterization and functional analysis of the transfer of cell components from human antigen-presenting cells onto T cells via antigen-specific trogocytosis

Promotion 2012

Goldmann, Katja, Dr. rer. nat.: Immunmodulation durch orale Applikation von Antigen kodierenden Chitosan-DNA Nanopartikeln
Meinhardt, Kathrin, Dr. rer. nat.: Isolierung und Charakterisierung muriner NK-Zell-Subpopulationen zur Untersuchung ihrer Rolle während der Graft-versus-Host-Erkrankung

Facharzt 2012

Erney, Birgit, Dr. med.
Haibach, Martina, Dr. med.
Müller, Andrea, Dr. med.

Habilitation 2012

Ullrich, Evelyn, Prof. Dr. med.: Dendritische Zellen und natürliche Killerzellen in der antitumoralen Therapie und Immunregulation

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie

Promotion 2011

Häberlein, Simone, Dr. rer. nat.: Mechanisms of Transmission and Innate Immune Control of Leishmania Parasites

Wagner, Caroline, Dr. rer. nat.: Characterisation of the Salmonella Pathogenicity Island 4-encoded proteins SiiE, SiiA and SiiB: a new mechanism of bacterial adhesion

Wiese, Melanie, Dr. rer. nat.: Auswirkung von Hypoxie und Einfluss des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors HIF-1 α auf die antibakterielle Kapazität von dendritischen Zellen und Makrophagen.

Promotion 2011

Jebran, Fahwad, Dr. med.: In vitro und in vivo Wirkung von pharmazeutischem Natriumchlorid bei der kutanen Leishmaniose

Habilitation 2011

Schleicher, Ulrike, PD Dr. rer. nat.: Mechanismen der angeborenen Immunität bei intrazellulären Erregern

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

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

Promotion 2011

Adam, Nikola, Dr. med. dent.: Ossäre Regeneration eines experimentellen critical size-Defektes der Schweinekalotte mit einem biphasischen Knochenersatzmaterial (HA/TCP)- Einfluss einer biodegradierbaren Zellulose-Membran auf Ossifikation und Mineralisation

Berner, Alexandra Katharina, Dr. med. dent.: Relevanz von TGF- β , Smad 2/3, Smad 7 und Galektin-3 für die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose

Draschowski, Cornelia, Dr. med. dent.: Immunhistochemische Analyse von Msx1, Rank und Sox9 bei der terminalen Differenzierung von Osteoblasten unter Bisphosphonatgabe - eine experimentelle Untersuchung

Fitz-Kretschmar, Michaela, Dr. med. dent.: Einfluss von Bisphosphonaten auf die terminale Differenzierung von Osteoblasten: Eine Immunhistochemische, experimentelle Analyse

Göthel, Wolfgang, Dr. med. dent.: Polysaccharid-Template-strukturierte bioaktive Keramiken mit modulierter Oberfläche - eine tierexperimentelle Analyse

Hirschingher, Andreas, Dr. med. dent.: Vergleichende tierexperimentelle Studie zur Anwendung und Osseointegration eines neuartigen bovinen Knochenersatzmaterials im Schweinekiefer

Kassler, Stefan, Dr. med. dent.: Osseo-Integration elektronenstrahlgesinterter Titanim-

plantate mit und ohne LbL-Pamidronat-Beschichtung - eine tierexperimentelle Studie
Knipfer, Christian, Dr. med. dent.: Speech Intelligibility Enhancement Through Maxillary Dental Rehabilitation with Telescopic Prostheses and Complete Dentures - a Prospective Study Using Automatic, Computer-based Speech Analysis

Lutz, Rainer, Dr. med.: Biofunctionalization of titanium implants with a biomimetic active peptide (P-15) promotes early osseointegration
Möst, Tobias, Dr. med. dent.: Tierexperimentelle Studie zur Knocheneinheilung chemisch oberflächenmodifizierter Implantate im Typ-2 diabetischen Schwein

Rieder, Julia, Dr. med. dent.: Tierexperimentelle Studie zum Osseointegrationsverhalten biofunktionalisierter dentaler Implantate

Rusche, Philipp, Dr. med. dent.: Der Einfluss einer biomimetischen Implantatbeschichtung mit integriertem BMP-2 und VEGF auf die Osseointegration

Stüber, Christopher, Dr. med. dent.: Biofunctionalisierung von Implantatoberflächen mit einer festgelegten Konzentration (200 μ g/ML) eines synthetisch hergestellten Peptids (P-15) bei diabetischen gegenüber gesunden Versuchstieren
Tima, Dominik, Dr. med. dent.: Biofunctionalisierung von Implantatoberflächen mit unterschiedlichen Konzentrationen der synthetischen Kollagenteilsequenz P-15

Tran-Vinh, Han, Dr. med. dent.: Die Etablierung eines Streptozotocin-induzierten diabetischen Schweines und die Beurteilung der pathologischen Veränderungen des Knochens

Vogel, Melanie, Dr. med. dent.: In-vitro-Untersuchungen zur differentiellen Expression von RANK(L) - Relevanz für die Exklusivität der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose im Kieferknochen

Wiesheu, Reinhard, Dr. med. dent.: Vergleichende tierexperimentelle Studie zur Anwendung eines bovinen Knochenersatzmaterials

Promotion 2012

Döring, Hendrik, Dr. med. dent.: Klinisch vergleichende Studie zur Zufriedenheit von Patienten mit implantatgetragener Unterkiefer-Totalprothese im Vergleich zur totalprothetischen Versorgung im zahnlosen Unterkiefer

Gorecki, Patricia, Dr. med. dent.: Beurteilung der Bedeutung der Expression melanomassozierter Antigene A (MAGE-A) in Leukoplakien der Mundhöhle für das maligne Entartungsrisiko dieser Läsionen

Lagarie, Sebastian, Dr. med. dent.: Knocherne Verankerung und Primärstabilität von dentalen Implantaten im Oberkiefer des Menschen. Eine experimentelle Untersuchung

Schlittenbauer, Tilo, Dr. med.: Identifikation genetischer Risikofaktoren bei Patienten mit bisphosphonat-assoziierten Kieferknochennekrosen am Beispiel von HLA-DRB1 und HLA-DQB1

Zusatzausbildung 2012

Bumiller, Lars, Dr. med.: Plastische Operationen

Stockmann, Philipp, Dr. med. Dr. med. dent.: Plastische Operationen

Habilitation 2011

Stelzle, Florian, PD Dr. med. Dr. med. dent.: Methoden der Hart- und Weichgewebebearbeitung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Neurochirurgische Klinik

Lehrstuhl für Neurochirurgie

Promotion 2011

Heckel, Alexandra, Dr. med.: Die Rolle des XCT-Transporters bei der Progression maligner Gliome

Promotion 2012

Schlaffer, Sven-Martin, Dr. med.: Einfluss präoperativer medikamentöser Therapien auf die Proliferationsaktivität von Hypophysenadenomen bei Akromegalie

Schwarz, Marc, Dr. rer. nat.: Interaktion zwischen Mikroglia und malignen Gliomen

Neurologische Klinik

Molekular-Neurologische Abteilung

Facharzt 2012

Schlachetzki, Johannes, Dr. med.

Neuropathologisches Institut

Lehrstuhl für Neuropathologie

Promotion 2012

Weiss, Silvia, Dr. med.: Hinweise auf Vorläuferzellpopulationen in der humanen Hypophyse

Nuklearmedizinische Klinik

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Promotion 2011

Sonntag, Christina, Dr. med.: Erfolg der Radiiodablation nach totaler Thyreidektomie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

Promotion 2012

Kammerer, Sara, Dr. med.: Evaluierung der Aussagekraft und Relevanz nuklearmedizinischer Bildgebung bei Patienten mit Verdacht auf primären Knochentumor

Reinfelder, Julia, Dr. med.: Stimulation der Aufnahme von 18F-Fluordesoxyglucose und Radioiodid in die Schilddrüse mit Hilfe von hTSH-Analoga als Superagonisten

Wrubel, Scarlett Margot Annelies, Dr. med.: Biodistribution und Analyse von ^{68}Ga -mar-

kierten RGD-Multimeren an tumortragenden Nacktmäusen mit Hilfe der Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographie

Pathologisches Institut

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

Promotion 2011

Benicke, Julia, Dr. med.: Gut differenzierte Barrett-Adenocarcinome werden häufig als „hochgradige intrarepitheliale Neoplasie“ unterdiagnostiziert

Gores, Heinz, Dr. med.: Einfluss unterschiedlicher Wurfgrößen auf Glomerulusanzahl und glomerulärem Volumen in einem Modell der intrauterinen Wachstumsrestriktion der Ratte.

Knauth, Solweig, Dr. med.: Kardiale Veränderungen, Atherosklerose und Arteriosklerose in verschiedenen Gefäßprovinzen von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Vergleich zu nierengesunden Patienten.

Schwartz, Anja, Dr. med.: Effekte einer salzreichen Diät auf die Progression der diabetischen Nephropathie im tierexperimentellen Modell der ZDF-Ratte.

Thomas, Susanne, Dr. med.: Effekte der Proteasomeninhibition auf Nierenveränderungen im Mausmodell einer experimentellen Lupusnephritis.

Varga, Ildiko, Dr. med.: Morphologische und immunhistologische Charakterisierung der Gefäßveränderungen bei Patienten mit geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion und fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Zemler, Barbara, Dr. med.: Der Grad der Differenzierung, die Häufigkeit der Lymphgefäß- und der Veneneinbrüche von Barrett-Frühcarcinenom sind abhängig von der Tiefeninfiltration

Bott, Simone, Dr. med.: Effekte einer oralen Therapie mit S 18886, einem TP-Rezeptor-Antagonisten, auf kardiovaskuläre Strukturveränderungen im Hypertonus-Modell der doppelt transgenen „human renin-angiotensinogen rats“ (dTGR)

Rogler, Anja, Dr. rer. nat.: Die Rolle von Chromosom 8p-Deletionen und Verlust der SFRP1-Expression beim Urothelkarzinom der Harnblase

Röhrling, David, Dr. med.: Effekte einer oralen Therapie mit Atorvastatin auf Atherosklerose und Entzündungsmediatoren bei experimenteller Niereninsuffizienz im Tiermodell der ApoE-/Knock out Maus.

Facharzt 2011

Söder, Stephan, Dr. med.

Facharzt 2012

Wachter, David, Dr. med.

Habilitation 2011

Büttner-Herold, Maike, PD Dr. med.: EBV-assoziierte Tumoren in Interaktion mit dem Immunsystem

Schwarz-Furlan, Stephan, PD Dr. med.: Histopathologische Prognosefaktoren von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

Stöhr, Robert, PD Dr. med.: Untersuchungen zu initierenden und prognostischen Veränderungen beim Urothelkarzinom der Harnblase

Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Promotion 2011

Hammon, Matthias, Dr. med.: GBP-1 transgene EPC im AV Loop Modell

Schnürer, Stefan, Dr. med.: Perfusionsmessungen im Schweinemuskel

Promotion 2012

Klumpp, Dorothee, Dr. med.: Muskel Tissue Engineering und Nanomatrices

Yuan, Quan, Dr. med.: HIF 1 α und Hypoxie im AV Loop

Facharzt 2011

Arkudas, Andreas, Dr. med.

Facharzt 2012

Merz, Katrin, Dr. med.
Saalabian, Ali, Dr. med.
Bleiziffer, Oliver, Dr. med.

Habilitation 2012

Arkudas, Andreas, PD Dr. med.: Replantation an der oberen Extremität

Dragu, Adrian, PD Dr. med.: Postbariatriische Plastische Chirurgie

Polykandriotis, Elias, PD Dr. med.: Models of autonomous vascularization in regenerative medicine: studies on early and late angiogenic phenomena

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Promotion 2011

Welzel, Oliver, Dr. rer. biol. hum.: Untersuchung heterogener Eigenschaften hippocampaler Synapsen mittels Fluoreszenzmikroskopie

Promotion 2012

Kleinow, Martina, Dr. rer. biol. hum.: Balanced Scorecard einer psychiatrischen Universitätsklinik: Die Entwicklung und deren Auswirkungen auf die Klinikstrukturen unter Betrachtung der Promotoren Führung, Kommunikation und Qualitätsmanagement

Habilitation 2011

Donath, Carolin, PD Dr. rer. nat.: Versorgungsforschung bei Demenz: diagnostische und

therapeutische Versorgung von Patienten und Versorgung von pflegenden Angehörigen mit Unterstützungsangeboten

Habilitation 2012

Lenz, Bernd, PD Dr. med.: Aktivierende und organisierende Sexualhormoneffekte bei Alkoholabhängigkeit: Genetik und Neuroendokrinologie

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit

Promotion 2012

Wangler, Susanne, Dr. med.: Neurofeedback bei Kindern mit ADHS: Spezifische Befunde für ereignisbezogene Potentiale in einer randomisierten kontrollierten Studie

Facharzt 2012

Kupfer, Stefanie, Dr. med.
Wangler, Susanne, Dr. med.
Wichmann, Christa, Dr. med.

Zusatzausbildung 2011

Vogel, Simone: Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeut/in

Zusatzausbildung 2012

Busch, Katrin: Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeut/in

Habilitation 2011

Heinrich, Hartmut, PD Dr. sc. hum.: Klinische Wirksamkeit und neurophysiologische Wirkmechanismen von Neurofeedback bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Radiologisches Institut

Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

Facharzt 2011

Heinrich, Marc, Dr. med.
Heinz, Marco, Dr. med.
Köhler, Julia, Dr. med.

Facharzt 2012

Meier-Meitingen, Martina, Dr. med.
Schlechtweg, Philipp, Dr. med.

Habilitation 2011

Adamus, Ralf, PD Dr. med.: Entwicklung und Evaluation neuer Techniken im endovaskulären Gefäßsystem
Alibek, Sedat, PD Dr. med.: Verbesserungen der Schnittbilddiagnostik bei Kinder und Jugendlichen

Anders, Katharina, PD Dr. med.: Computertomographie der Koronarien - Optimierung von Untersuchungstechnik und Patientenselektion
Schwab, Siegfried, PD Dr. med. univ.: Komplementäre bildgebende Verfahren in der Brustkrebs-Diagnostik

Habilitation 2012

Adamietz, Boris, PD Dr. med.: Elastographie von Mammatumoren
Roemer, Frank, PD Dr. med.: Wertigkeit der Magnetresonanztomographie in der Querschnitts- und longitudinalen Beurteilung der Kniegelenksosteoarthrose

Radiologisches Institut

Neuroradiologische Abteilung

Zusatzausbildung 2011

Dölken, Marc, PD Dr. med.: Neuroradiologie

Habilitation 2011

Dölken, Marc, PD Dr. med.: Einsatz der hochauflösenden Magnetresonanztomographie und der Magnetresonanzspektroskopie in der Diagnostik und Therapie von Epilepsien

Urologische Klinik

Lehrstuhl für Urologie

Promotion 2012

Huppert, Verena, Dr. med.: Tet-regulierte induzierbare Expression von Kandidatengenen in serotonergen Neuronen von transgenen Mäusen
Nolte, Elke, Dr. rer. nat.: Die Rolle von microRNAs im Prostatakarzinom

Facharzt 2012

Keck, Bastian, Dr. med.

Zusatzausbildung 2012

Harlander-Weikert, Eva: Fellow of the European Board of Urology; FEBU: Andrologie
Keck, Bastian, Dr. med.: Medikamentöse Tumortherapie
Keck, Bastian: Fellow European College of Sexual Medicine; FECSM: Andrologie
Dr. Rogenhofer, Michael: Fellow of the European Board of Urology; FEBU: Andrologie
Engehausen, Dirk, Prof. Dr. med.: Ärztliches Qualitätsmanagement
Wullrich, Bernd, Prof. Dr. med. : Fellow European College of Sexual Medicine; FECSM: Andrologie

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Lehrstuhl für Klinische Virologie

Promotion 2011

Adler, Martina, Dr. rer. nat.: Intrinsische Immunität gegen das humane Cytomegalovirus - Charakterisierung der Rolle zellulärer Restriktionsfaktoren und Analyse viraler antagonistischer Mechanismen
De Jong, Sarah Jill, Dr. rer. nat.: Aufklärung des Tio-NF- κ B Signalosoms in humanen T-Zellen
Giede-Jeppe, Antje, Dr. med.: Generierung und Charakterisierung rekombinanter Cytomegaloviren mit Mutation der UAP56-Bindungsstelle sowie RNA-Bindungsdomäne des viralen mRNA Exportfaktors pUL69

Hahn, Sabine, Dr. rer. nat.: Die Bedeutung fehlerhafter ribosomaler Produkte für die MHC Klasse I Antigenpräsentation des humanen Immundefizienzvirus-1 Strukturproteins Gag

Kirmaier, Andrea, Dr. rer. nat.: Replikation und Persistenz der Lentiviren von Primaten

Ködel, Yvonne, Dr. rer. nat.: Einfluss N-terminaler Peptide des Glykoproteins E2 von GB-Virus C auf die HIV-Replikation

Kreß, Andrea K., Dr. rer. nat.: Das Tax Protein des humanen T-Zell-lymphotropen Virus Typ 1 als multifunktionelles Onkoprotein

Lohmaier, Jens, Dr. med.: Funktionelle Analyse des HIV-1-Rev-Proteins mit heterologen Kernexport-Signalen

Mahmoudian, Shohreh, Dr. rer. nat.: Untersuchungen zum Einfluß von Zytomegalieviren auf die Transplantarteriosklerose und Charakterisierung potentiell assoziierter viraler G-Protein gekoppelter Rezeptoren

Neumann, Liane, Dr. rer. nat.: Struktur und Funktion des HIV-1 Gag Proteins p6

Ruhland, Wolfgang Christian, Dr. med.: Der Einfluss von Polymorphismen in der HIV-1-Protease auf die Resistenzentwicklung

Schmidt, Katharina Anna, Dr. rer. nat.: Mechanismus und Auswirkungen der Inhibition von Interferon γ durch den viralen Interferon-regulatorischen Faktor 3 (vIRF-3) des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus (KSHV)

Promotion 2012

Dietz, Monika, Dr. rer. nat.: Effektoren der protektiven humoralen Immunantwort gegen Cytomegalovirus

Heilmann, Andreas, Dr. rer. nat.: Die Aktivierung lytischer Epstein-Barr-Virus Genpromotoren durch den Transkriptionsfaktor Rta und ihre Regulation durch das virale Protein LF2

Karbach, Astrid, Dr. rer. nat.: Die humorale Immunantwort gegen Glycoprotein B, ein dominantes Antigen von Cytomegaloviren

Katsch, Kristin, Dr. rer. nat.: Regulation zellulärer Signalwege durch die Onkoproteine T-lymphotroper Herpesviren

Mazumder, Eman Dey, Dr. rer. nat.: Die Tyrosinreste Y114 und Y127 des rhadinoviralen Onkoproteins Tip sind essentiell für die STAT Aktivierung

Naumann, Anja, Dr. rer. nat.: Epigenetische und funktionelle Charakterisierung der 5-upstream Region des menschlichen FMR1 Gens

Postler, Thomas, Dr. rer. nat.: Die Zytosplastische Domäne des Glykoproteins Envelope von HIV-1 und SIV: Funktionelle Eigenschaften und Topologie
Pritschet, Kathrin, Dr. rer. nat.: Internalisierung des Humanen Immunodefizienz-Virus Typ 1 in plasmazytoide dendritische Zellen
Ries, Moritz, Dr. rer. nat.: Endogene Immunstimulation durch zelluläre DNA bei HIV-1 Infektionen
Sommermann, Thomas, Dr. rer. nat.: Die Rolle von NFkB für die Aufnahme von Glucose und das Überleben von B-Zell-Lymphomen
Sörgel, Stefan, Dr. rer. nat.: Funktionale und molekulare Charakterisierung des akzessorischen HIV-1 Proteins Vpr im Hinblick auf Virus-Wirt Interaktion
Zielke, Barbara, Dr. rer. nat.: Der HCMV kodierte mRNA-Exportfaktor pUL69 - funktionelle Konservierung innerhalb der Betaherpesvirinae und Identifikation von gebundenen mRNAs während der Infektion
Zielke, Katrin, Dr. rer. nat.: Das Insulatorprotein CTCF und Kohäsine sind kritisch für die Erhaltung der Genome von Herpesvirus saimiri

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

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

Promotion 2011

Adam, Milan, Dr. med. dent.: Über die Eignung von Phantommodellen zur Testung der Rigidität von Zahntraumaschienen
Auer, Friedrich, Dr. med. dent.: Konstruktion und Evaluation zweier neuer artifizieller Modelle für die Rigiditätsbestimmung von Traumaschienen
Grasser, Andrea, Dr. med. dent.: Polymerisationsspannung und -schrumpf dentaler Füllungskomposite
Kirsten, Maria, Dr. med. dent.: „Gesunde Zähne für Schüler“ Karriesvorsorge an Hauptschulen Ergebnisse nach 2 Jahren
Kohlhase, Friedrich, Dr. med. dent.: Mundhygiene und Patientenzufriedenheit von Klinikpatienten einer Universitätszahnklinik
Lauterbach, Madeleine, Dr. med. dent.: Physikalische Eigenschaften eines dentalen Komposit in Abhängigkeit von Verarbeitungstemperatur und Lagerungsdauer
Mackert, Tobias, Dr. med. dent.: Über die Haftkraft von adhäsiv befestigten Faserstiften nach künstlicher Alterung
Meyer, Florian, Dr. med. dent.: Über die Dimensionsstabilität von Wurzelkanalfüllmaterialien auf Guttapercha-Basis
Nagler, Tonia, Dr. med. dent.: Zeitabhängige Putzeffektivität einer neuen Handzahnbürste im Vergleich mit einer ADA-Referenzzahnbürste
Wießner, Jessica, Dr. med. dent.: Über die Entfernung von Kalziumhydroxid aus dem Wurzelkanal (Einfluss des Spülvolumens)

Wießner, Thomas, Dr. med. dent.: Effektivität verschiedener Spültechniken bei der Entfernung von Kalziumhydroxid aus dem Wurzelkanal
Wimmer, Stefan, Dr. med. dent.: Zum Vergleich verschiedener Methoden der Haftkraftmessung von Dentaladhäsiven nach künstlicher Alterung

Promotion 2012

Franz, Florian, Dr. med. dent.: Einfluss der Klebepunktausdehnung und des Schienentyps auf die Schienenrigidität - Untersuchung mittels der dynamischen Periotestmethode
Henkel, Mario, Dr. med. dent.: Untersuchung des Aushärteverhaltens lichthärtender Füllungskomposite mittels dielektrischer Analyse (DEA)
Khursan, Tamer, Dr. med. dent.: Physikalische Enddaten eines neu entwickelten Kompositmaterials
Knöllinger, Melissa, Dr. med. dent.: Einfluss eines nanogefüllten Schutzlackes auf das Ermüdungsverhalten eines Glasionomerzementes in destilliertem Wasser und künstlichen Speichel
Lücking, Julia, Dr. med. dent.: Einfluss von Zementprovisorien und Adhäsivprocedere auf die marginale Adaptation von Kompositrestaurierungen
Wimmer, Romana, Dr. med. dent.: Effizienz dreier Prophylaxepulver zur Belagentfernung - eine In-vitro-Untersuchung

Habilitation 2012

Berthold, Christine, PD Dr. med. dent. habil.: Conservative Dentistry after Dento-Alveolar Trauma

Zahnklinik 2 - Zahnärztliche Prothetik

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

Habilitation 2012

Schmitt, Johannes, PD Dr. med. dent.: Die Langzeitbewertung vollkeramischen Zahnersatzes aus materialtechnischer und biologischer Sicht

Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

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

Promotion 2011

Detterbeck, Andreas Markus Wilhelm, Dr. med. dent.: Von der Kieferabformung zum virtuellen Modell: Eine Pilotstudie zur Genauigkeit industrieller CT-gestützter Messungen von Abformmaterialien

Promotion 2012

Hanke, Sebastian, Dr. med. dent.: 3D CT basierte Beurteilung unilateraler verlagerter Eckzähne
Prinz, Patrick, Dr. med. dent.: Burnout, Depression und Depersonalisation - Psychologi-

sche Faktoren und Bewältigungsstrategien bei Studierenden der Zahn- und Humanmedizin
Schiller, Peter Johannes, Dr. med. dent.: Ein neues Koordinaten system auf Basis der Frankfurter Horizontalen und Christa galli zur computertomographischen Analyse von Unterkieferasymmetrien - eine Vergleichsstudie

Wille, Alexander, Dr. med. dent.: Vergleich zweidimensionaler Messungen auf der Grundlage konventioneller Referenzpunkte im FRS und entsprechender mediansagittal projizierter Koordinaten im volumenbasierten CT

Facharzt 2011

Heckhoff, Uta, Dr. med. dent.

Facharzt 2012

Hofmann, Elisabeth, Dr. med. dent.
Kunz, Katharina, Dr. med. dent.
Medelnik, Jürgen, Dr. med. dent.
Strobel, Karin, Dr. med. dent.

In Memoriam

2011

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Keidel

Emeritus des Lehrstuhls für Physiologie

Prof. Dr. med. Walter Kersten

Emeritus des Lehrstuhls für Biochemie

Prof. Dr. med. Eberhard Lüngershausen

Emeritus des Lehrstuhls für Psychiatrie

Ralph M. Steinman, MD, Henry G. Kunkel Professor und Senior Physician an der Rockefeller University New York

Ehrendoktor der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. med. Gerhard Kittel

ehemaliger Leiter der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik

2012

Prof. Dr. med. Dietrich Hohmann

ehemaliger Leiter der Orthopädischen Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien

Prof. Dr. med. Dieter Platt

ehemaliger Direktor des Institutes für Gerontologie

Prof. Dr. Dr. h.c. Rudolf Artur Pfeiffer

Emeritus des Lehrstuhls für Humangenetik und Anthropologie

Ehrendoktor an der Universität Rennes

Personenindex

Vorstände, Leiter und Sprecher

A

Achenbach, Stephan, 94
 Alzheimer, Christian, 20
 Amann, Kerstin, 122, 196

B

Beckmann, Matthias W., 72, 158
 Behrens, Jürgen, 44, 46, 167
 Betz, Peter, 40
 Blümcke, Ingmar, 116
 Bogdan, Christian, 104, 160, 165, 201
 Brune, Kay, 28
 Buchfelder, Michael, 110
 Burkovski, Andreas, 189

C

Carbon, Roman T., 64
 Cavallaro, Alexander, 161
 Cesnjevar, Robert, 84
 Croner, Roland, 174

D

Daniel, Werner G., 197
 de Zwaan, Martina, 175
 Dittrich, Sven, 90
 Dörfler, Arnd, 134
 Drexler, Hans, 42, 150, 164

E

Eckardt, Kai-Uwe, 100, 176
 Eckstein, Reinhold, 68
 Erim, Yesim, 130
 Eysholdt, Ulrich, 76, 154, 185

F

Fietkau, Rainer, 136
 Finotto, Susetta, 56
 Fleckenstein, Bernhard, 140, 180, 187,
 190
 Frewer, Andreas, 32
 Forst, Raimund, 50
 Fromm, Martin F., 26

G

Gefeller, Olaf, 34

H

Hartmann, Arndt, 120
 Heinrich, Markus, 192
 Hennig, Friedrich, 66
 Herrmann, Martin, 188
 Hirschfelder, Ursula, 148
 Hohenberger, Werner, 62
 Horch, Raymund E., 124
 Hornegger, Joachim, 168

I

Iro, Heinrich, 74
 Jäck, Hans-Martin, 98, 184, 191

K

Kalender, Willi A., 38, 183
 Korbmacher, Christoph, 22
 Kornhuber, Johannes, 126
 Kruse, Friedrich E., 60
 Kuwert, Torsten, 118

L

Lang, Frieder R., 162
 Leipertz, Alfred, 194
 Leven, Karl-Heinz, 30
 Ludwig, Andreas, 24, 159

M

Mackensen, Andreas, 102, 178
 Michelson, Georg, 163
 Moll, Gunther H., 128

N

Neuhuber, Winfried, 10, 150
 Neukam, Friedrich W., 108, 199
 Neurath, Markus F., 92, 182

O

Ostgathe, Christoph, 58

P

Paulsen, Friedrich, 12
 Petschelt, Anselm, 144, 151
 Prokosch, Hans-Ulrich, 36

R

Rascher, Wolfgang, 88, 157
 Reinhardt, Erich R., 172
 Reis, André, 86, 155, 177
 Rösch, Paul, 193

S

Schett, Georg, 96, 171, 173
 Schmauss, Bernhard, 163
 Schröder, Rolf, 186
 Schüttler, Jürgen, 54, 153, 181, 198
 Schuler, Gerold, 78, 169
 Schwab, Stefan, 112
 Sieber, Cornel C., 48
 Sirbu, Horia, 70
 Sonnewald, Uwe, 170
 Steinkasserer, Alexander, 80
 Sticht, Heinrich, 18
 Stürzl, Michael, 174
 Swoboda, Bernd, 52

U

Uder, Michael, 132

V

Vöhringer, David, 106
 von Hörsten, Stephan, 142, 156

W

Wegner, Michael, 14, 16, 152, 195
 Weigand, Christian, 166
 Weller, Gerhard, 161
 Weyand, Michael, 82
 Wichmann, Manfred, 146
 Winkler, Jürgen, 114, 179
 Winkler, Thomas, 184
 Wullich, Bernd, 138

Herausgeber

Medizinische Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Östliche Stadtmauerstr. 30a, 91054 Erlangen
Tel.: 09131-8523708, Fax: 09131-8522224

Redaktion

Ursula Niederweis, M.A.
ursula.niederweis@fau.de

Satz, Druck & Weiterverarbeitung

Druckhaus Haspel
Willi-Grasser-Str. 13a, 91056 Erlangen
Tel.: 09131-9200770, Fax: 09131-9200760
das@druckhaus-erlangen.de

Umschlag

Der Umschlag zeigt die Hörsäle Medizin
(© UK Erlangen) und Abbildungen
zu Forschungsprojekten in der
Medizinischen Fakultät

