

# Forschungsbericht 2015

Medizinische Fakultät



# **Forschungsbericht 2015**

## **Medizinische Fakultät**

Vorwort .....	7
Abkürzungen .....	9

## VORKLINISCHE INSTITUTE

<b>Institut für Anatomie</b>	
Lehrstuhl für Anatomie I .....	10
Lehrstuhl für Anatomie II .....	12

<b>Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum</b>	
Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin .....	14
Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie .....	16
Professur für Bioinformatik .....	18
Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung .....	20

<b>Institut für Physiologie und Pathophysiologie</b>	
Lehrstuhl für Physiologie .....	22

<b>Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie</b>	
Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie) .....	24

## KLINISCH-THEORETISCHE INSTITUTE

<b>Humangenetisches Institut</b>	
Lehrstuhl für Humangenetik .....	26

<b>Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie</b>	
Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie .....	28
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie .....	30
Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz .....	32

<b>Institut für Geschichte und Ethik der Medizin</b>	
Lehrstuhl für Geschichte der Medizin .....	34
Professur für Ethik in der Medizin .....	36

<b>Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie</b>	
Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie .....	38
Lehrstuhl für Medizinische Informatik .....	40

<b>Institut für Medizinische Physik</b>	
Lehrstuhl für Medizinische Physik .....	42

<b>Institut für Rechtsmedizin</b>	
Lehrstuhl für Rechtsmedizin .....	44

<b>Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin</b>	
Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin .....	46

<b>Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene</b>	
Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie .....	48
Infektionsbiologische Abteilung .....	50

<b>Neuropathologisches Institut</b>	
Lehrstuhl für Neuropathologie .....	52

<b>Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin</b>	
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Molekulare Pathogeneseforschung) .....	54
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung) .....	56

<b>Pathologisches Institut</b>	
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie .....	58
Nephropathologische Abteilung .....	60

<b>Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie</b>	
Lehrstuhl für Klinische Virologie .....	62
Experimentell-Therapeutische Abteilung .....	64

## KLINISCHE EINRICHTUNGEN AUSSERHALB DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS

<b>Institut für Biomedizin des Alterns</b>	
Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatric) .....	66

<b>Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH</b>	
Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie .....	68
Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung .....	70

## KLINISCHE EINRICHTUNGEN

### Allgemeinmedizinisches Institut

Lehrstuhl für Allgemeinmedizin .....72

### Anästhesiologische Klinik

Lehrstuhl für Anästhesiologie .....74

Molekular-Pneumologische Abteilung .....76

Palliativmedizinische Abteilung .....78

### Augenklinik

Lehrstuhl für Augenheilkunde .....80

### Chirurgische Klinik

Lehrstuhl für Chirurgie .....82

Kinderchirurgische Abteilung .....84

Thoraxchirurgische Abteilung .....86

Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische  
Abteilung .....88

Unfallchirurgische Abteilung .....90

### Frauenklinik

Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde .....92

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

Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde .....94

Phoniatische und Pädaudiologische Abteilung .....96

### Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten .....98

Immunmodulatorische Abteilung .....100

### Herzchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Herzchirurgie .....102

Kinderherzchirurgische Abteilung .....104

### Kinder- und Jugendklinik

Lehrstuhl für Kinderheilkunde .....106

Kinderkardiologische Abteilung .....108

### Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

Lehrstuhl für Innere Medizin I .....110

### Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin II .....112

### Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin III .....114

Molekular-Immunologische Abteilung .....116

### Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin IV .....118

### Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und

#### Internistische Onkologie

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie .....120

### Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,  
insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie .....122

### Neurochirurgische Klinik

Lehrstuhl für Neurochirurgie .....124

### Neurologische Klinik

Lehrstuhl für Neurologie .....126

Abteilung für Molekulare Neurologie .....128

### Nuklearmedizinische Klinik

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin .....130

### Plastisch- und Handchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Plastische Chirurgie und Handchirurgie .....132

### Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie .....134

Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit .....136

Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung .....138

### Radiologisches Institut

Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie .....140

Neuroradiologische Abteilung .....142

### Strahlenklinik

Lehrstuhl für Strahlentherapie .....144

### Urologische Klinik

Lehrstuhl für Urologie .....146

### **Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie**

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,  
insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und  
Kinderzahnheilkunde .....148

### **Zahnklinik 2 – Zahnärztliche Prothetik**

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,  
insbesondere zahnärztliche Prothetik .....150

### **Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie**

Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,  
insbesondere Kieferorthopädie .....152

## **STUDIENGÄNGE**

Humanmedizin.....154  
Zahnmedizin .....155  
Molekulare Medizin .....156  
Medical Process Management .....157  
Logopädie .....158

## **ZENTRALE EINRICHTUNGEN DER FAKULTÄT**

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung  
(IZKF) .....159  
Präklinisches experimentelles Tierzentrum (PETZ)  
im Franz-Penzoldt-Zentrum (FPZ).....160  
Center for Clinical Studies (CCS Erlangen) .....161  
Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN .....162

## **INTERDISZIPLINÄRE ZENTREN UND ZENTRALINSTITUTE**

Emil Fischer Centrum (EFC) .....163  
Erlanger Zentrum für Infektionsforschung (ECI) .....164  
Imaging Science Institute (ISI) .....165  
Interdisziplinäres Centrum für Altersforschung (ICA).....166  
Interdisziplinäres Zentrum für augenheilkundliche  
Präventivmedizin und Imaging (IZPI).....167  
Interdisziplinäres Zentrum für Public Health (IZPH).....168  
Medical Immunology Campus Erlangen .....169

Medizintechnisches Test- und Anwendungszentrum  
(METEAN) des Fraunhofer-Instituts für Integrierte  
Schaltungen IIS .....170  
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin (NFZ).....171  
Translational Research Center (TRC).....172  
Zentralinstitut für Medizintechnik (ZiMT) .....173

## **DFG-SONDERFORSCHUNGSBEREICHE UND SCHWERPUNKTPROGRAMME**

Sonderforschungsbereich 643:  
„Strategien der zellulären Immunintervention“ .....174  
Sonderforschungsbereich 796: „Steuerungsmechanismen  
mikrobieller Effektoren in Wirtszellen“ .....175  
Schwerpunktprogramm 1468 „Osteoimmunologie –  
IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Mutual  
Interactions between the Immune System and Bone“ .....176

## **BMBF-VERBUNDPROJEKTE UND ANDERE NETZWERKE**

BMBF-Spitzencluster Exzellenzzentrum für  
Medizintechnik „Medical Valley EMN“ .....177  
BMBF-Verbund „A Network on Clinics and Pathophysiology  
of Osteophytes and Ankylosis (ANCYLOSS)“ .....178  
BMBF-Förderschwerpunkt „Molekulare Diagnostik“ .....179  
Bayerischer Forschungsverbund „Humane induzierte  
pluripotente Stammzellen (ForIPS)“ .....180  
Bayerisches Immuntherapie Netzwerk (BayImmuNet):  
„Adoptive Immuntherapie“ .....181  
German Chronic Kidney Disease (GCKD-Studie):  
„Nationale Kohortenstudie zu chronischer  
Nierenerkrankung“ .....182

## **FORSCHERGRUPPEN**

Klinische Forschergruppe 257: CEDER  
„Molekulare Pathogenese und optimierte Therapie von  
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ .....183

Forscherguppe 832:	
„Regulatoren der humoralen Immunantwort“ .....	184
Forscherguppe 894: „Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung“ .....	185
Forscherguppe 1228: „Molekulare Pathogenese von Myofibrillären Myopathien“ .....	186

## GRADUIERTENKOLLEGS UND -PROGRAMME

Integriertes Graduiertenkolleg des SFB/TRR 130:	
„B-Zellen ohne Grenzen“ .....	187
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
Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (SAOT) .....	193

## FORSCHUNGSFÖRDERUNG UND PREISE

Cord-Michael-Becker Preis .....	194
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
Internationaler Wissenschaftlertausch .....	204
Promotionen, Facharztausbildungen, Zusatzausbildungen, Habilitationen .....	205
In Memoriam .....	217
Personenindex .....	219
Impressum .....	220



Die Medizinische Fakultät der Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) bilanziert auf ein Neues – nunmehr schon zum achten Mal – ihre Leistungen in Wissenschaft und Forschung in dem nun vorliegenden aktuellen Forschungsbericht. In bewährter Manier gibt er einen Überblick über die Forschungsschwerpunkte und –projekte für die Jahre 2013 und 2014. Er verdeutlicht die innovative und erfolgreiche Forschungsarbeit in den Instituten und Kliniken der Medizinischen Fakultät als Grundlage für eine exzellente Ausbildung der Studierenden, eine dem Menschen zugewandte Krankenversorgung auf höchstem Niveau und eine qualifizierte Förderung des wissenschaftlichen und beruflichen Nachwuchses.

Im vergangenen Jahr konnte durch die Eröffnung des Translational Research Centers (TRC) ein entscheidender Meilenstein erreicht werden. In einmaliger Weise vereint das TRC Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen mit dem Bestreben, durch innovative Verfahren neue Ansätze für eine verbesserte Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu entwickeln. Die Verbindung von grundlagen- und krankheitsorientierter Forschung findet hier somit sichtbaren Ausdruck. Das TRC verkörpert daher beispielhaft die enge Kooperation der theoretischen Institute mit den klinischen Fächern, ein herausragendes Merkmal der Medizinischen Fakultät der FAU.

Diese einzigartige Einrichtung soll schon bald eine kongeniale Ergänzung erfahren durch das Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin. Damit wird eine außergewöhnliche Idee realisiert, die zum Ziel hat, Physiker des Erlanger Max-Planck-Institutes für die Physik des Lichts, forschende Ärzte des Universitätsklinikums Erlangen, Wissenschaftler aus der Molekularen Medizin und weitere Forscher aus der Naturwissenschaftlichen und Technischen Fakultät der FAU zu vereinen, um Erkenntnisgewinn und medizinischen Fortschritt zu generieren. Der Freistaat Bayern stellt hierfür dankenswerterweise einen stattlichen Investitionsbeitrag zur Verfügung. Die Betriebsmittel müssen die beteiligten Partnerinstitutionen aufbringen, um dieser einmaligen Chance eine produktive Zukunft zu sichern.

Ein besonderes Anliegen der Medizinischen Fakultät ist weiterhin, die Bildung fächer- und fakultätsübergreifender Schwerpunkte zu fördern durch die Fokussierung auf die Forschungsschwerpunkte

- Infektionsforschung und Immunologie,
- Nieren- und Kreislau fforschung,
- Neurowissenschaften,
- Tumorforschung und
- Medizintechnologieentwicklung.

Dies soll durch den weiteren Ausbau kompetitiver Forschungsstrukturen, durch gezielte Berufungen und durch eine gemeinsame strategische Ausrichtung mit dem UK Erlangen erleichtert werden. Die inhaltlichen Schwerpunkte definieren sich über interdisziplinäre Forschungsverbünde, die durch externe Drittmittelförderung im Rahmen von SFB, GK, DFG-Forschergruppen und BMBF-Verbundvorhaben, wie der Spitzencluster Medical Valley „Exzellenzzentrum Medizintechnik“, gefördert werden.

Ein weiteres wichtiges Anliegen der Medizinischen Fakultät ist es, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern. Hierzu tragen die strukturierten Promotionsprogramme sowie die zahlreichen Graduiertenkollegs bei.

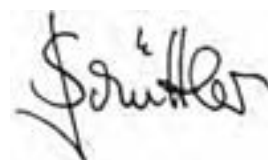
Ein wichtiger Schritt zur Professionalisierung der Internationalisierung unserer Universitätsmedizin konnte durch die Verpflichtung von Frau Nora Anton, M.A./M.Sc., als Referentin für Internationale Angelegenheiten gegangen werden. Sie koordiniert die Umsetzung und Weiterentwicklung der Internationalisierungsstrategie der Fakultät und fungiert als Ansprechpartnerin für unterschiedlichste Fragen, wie internationale Gastwissenschaftler/Gastärzte und Willkommenskultur, internationale Forschungs- und Mobilitätsförderung sowie internationale Sichtbarkeit.

Ein großer Erfolg in Richtung strategische Internationalisierung ist in diesem Kontext die Initiierung des Netzwerkes TRENAL (Translational kidney research – from physiology to clinical application) mit der Universität Yale (USA) und dem University College London (GB). Dieses Netzwerk wird vom DAAD ab 2015 im Programm „Strategische Partnerschaften und Thematische Netzwerke“ über einen Zeitraum von vier Jahren gefördert. Junge sowie etablierte Wissenschaftler können in diesem Umfeld internationale Kontakte erweitern und vertiefen, Erfahrungen in anderen Gesundheits- und Forschungssystemen sammeln und ihre Karrierechancen verbessern. Die Erlanger Universitätsmedizin vertieft damit ihre bestehenden Kontakte zu führenden Forschungsuniversitäten und erprobt ein auf einem Forschungsschwerpunkt aufbauendes Kooperationsmodell.

Innerhalb des Berichtszeitraumes konnten zahlreiche bemerkenswerte Erfolge in bereits länger existierenden Programmen sowie Einzelförderungen durch die DFG, das BMBF und die für unsere wissenschaftliche Landschaft so wichtigen privaten Stiftungen und industriellen Partner erreicht werden. Die erfolgreiche Fortführung der klinischen Forschergruppe 257 (CEDER) sei hier genauso exemplarisch genannt wie die Gründung des Bayerischen Forschungsverbundes ForIPS.

Ihnen allen und natürlich auch den bayerischen Steuerzahlern gilt unser Dank. Wir danken auch den zahlreichen Gutachtern unserer Projektanträge und Publikationen, die uns bei der Qualitätssicherung unserer Forschungsleistungen große Dienste leisten. Ohne die Unterstützung der Förderer und Gutachter könnten wir nicht den Boden bereiten für das, was die Medizinische Fakultät der FAU so unverkennbar auszeichnet: Die spannende Synthese innovativer Forschung mit bestmöglicher Krankenversorgung und problemorientierter Ausbildung und Lehre. Somit stellt sich die Medizinische Fakultät dem internationalen Wettbewerb um die besten Köpfe und Ideen, um die Forschung für den Menschen Schritt für Schritt voranzubringen.

Erlangen, im Juli 2015



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



© glasow fotografie, Erlangen





# 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

### Direktor

Prof. Dr. Winfried Neuhuber

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Winfried Neuhuber  
Tel.: +49 9131 8522265  
Fax: +49 9131 8522863  
Winfried.Neuhuber@fau.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 Molekularmedizin) und sechs technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt. Der Lehrstuhl I 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 Tumorsuppressorgen. Eine breite Methodenpalette von konventioneller Histologie, Histochemie und Immunhistochemie, Licht-, Konfokal- und Elektronenmikroskopie, elektro-physiologischer (in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie) und in vitro Techniken an isolierten Organpräparaten sowie molekularbiologischer Methoden finden dabei Anwendung. Die Labor- und Geräteausstattung steht auf Kollaborations- bzw. Dienstleistungsbasis anderen Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät und auch anderen Fakultäten zur Verfügung.

### Forschung

#### Innervation des Verdauungstraktes

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

Schwerpunkte der Untersuchungen an der Speiseröhre betrafen neue Mediatoren der enterischen Co-Innervation der quergestreiften Ösophagusmuskulatur, insbesondere Tachykinine, bei denen eine exzitatorische Wirkung auf die vagal-induzierte Kontraktion der quergestreiften Ösophagusmuskulatur vermutet wird, und Dopamin, das bei der Behandlung von Dysphagien bei M. Parkinson zunehmend an Bedeutung gewinnt.

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, als auch Proteinen der Postsynapse, z. B. Homer1, 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 Nervenfaserpopulationen 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. Das NF2 Protein reguliert jedoch nicht nur die Bildung von peripheren Nervenscheiden und die Entwicklung der größten Kommissurenbahn im Gehirn, sondern wirkt auf bisher noch unbekannte Weise als zellulärer Mechanosensor, der Zelldichte abhängig die Teilung von Vorläuferzellen kontrolliert, indem es den universellen Hippo Pathway zur Größenkontrolle von Geweben hemmt.

Die zellbiologischen Untersuchungen zur Funktionsaufklärung des NF2 Proteins wurden weitergeführt. Schwerpunktartig wird dabei die subzelluläre Lokalisation von Merlin und seiner Bindungspartner untersucht, nachdem sich herausgestellt hatte, dass eine Isoform des NF2 Proteins als nukleozytoplasmatisches Shuttle Protein funktioniert. Die Proteindomänen, die für die jeweilige subzelluläre Lokalisation verantwortlich sind, wurden eingegrenzt und die Auswirkungen auf die Funktion des Proteins untersucht. In enger Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen wurde dazu das Protein in lebenden Zellen mit hochauflösender Mikroskopie untersucht und mit ihrer Migrationsgeschwindigkeit korreliert.

### 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 Lehrstuhles leisten auch Lehrexport in den klinischen Studienabschnitt und in andere Fakultäten.

### Ausgewählte Publikationen

Jabari S, da Silveira AB, de Oliveira EC, Quint K, Wirries A, Neuhuber W, Brehmer A. Interstitial cells of Cajal: crucial for the development of megacolon in human Chagas' disease? Colorectal Dis 2013, 15: e592-e598

Hübsch M, Neuhuber WL, Raab K. Muscarinic acetylcholine receptors in the mouse esophagus: focus on intraganglionic laminar endings (IGLEs). Neurogastroenterol Motil 2013, 25: e560-e573

Jabari S, da Silveira AB, de Oliveira EC, Quint K, Wirries A, Neuhuber W, Brehmer A. Mucosal layers and related nerve fibres in non-chagasic and chagasic human colon – a quantitative immunohistochemical study. *Cell Tissue Res* 2014, 358: 75-83

Schueler M, Neuhuber WL, De Col R, Messlinger K. Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents. *Headache* 2014, 54: 996-1009

Beuscher N, Jabari S, Strehl J, Neuhuber W, Brehmer A. What neurons hide behind calretinin immune reactivity in the human gut? *Histochem Cell Biol* 2014, 141: 393-405

Horling L, Bunnett NW, Messlinger K, Neuhuber WL, Raab M. Localization of receptors for calcitonin gene-related peptide to intraganglionic laminar endings of the mouse esophagus: peripheral interaction between vagal and spinal afferents? *Histochem Cell Biol* 2014, 141: 321-335

## 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

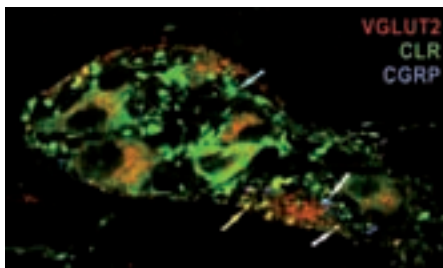
Prof. Y. Shimizu, Department of Basic Veterinary Science, Gifu University, Gifu: Japan

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

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

16. – 19.04.2013: 12<sup>th</sup> International Erlangen Course in Facial Plastic Surgery (gemeinsam mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik)

10. – 11.10.2014: 5. Erlanger Seminar für praktische Fußchirurgie (gemeinsam mit der Gesellschaft für Fuß- und Sprunggelenkschirurgie e.V.)



Ein myenterisches Ganglion im Ösophagus der Maus. Rot gefärbte IGLs (VGLUT2-positive vagale Mechanosensoren) besitzen den grün gefärbten CGRP-Rezeptor CLR (Mischfarbe gelb im Merge). Blau gefärbte, CGRP-haltige sensorische Fasern aus Spinalganglien lagern sich an die rezeptortragenden IGLs, was durch die Mischfarbe weiß verdeutlicht wird. Dies weist auf eine mögliche lokale Beeinflussung der vagalen Mechanosensoren durch spinale Afferenzen hin (vergleiche auch Horling et al. 2014). Der CGRP-Rezeptor (grün) findet sich auch in myenterischen Neuronen.

# Institut für Anatomie

## Lehrstuhl für Anatomie II

### Adresse

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

### Direktor

Prof. Dr. med. Friedrich Paulsen

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Michael Scholz, MME  
Tel.: +49 9131 8526745  
Fax: +49 9131 8522862  
michael.scholz@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Temperatursensitive Transient Receptor Potential (thermo TRP) Kanäle an der Augenoberfläche
- Einfluss von Osteopontin (OPN) auf neurodegenerative Prozesse im Auge
- Das große Spektrum der Surfactant Proteine
- Einflussfaktoren auf das Lernverhalten von Medizinstudierenden
- Wundheilung der Augenoberfläche
- Corneal Collagen Cross-linking (CXL)

### 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 im Jahre 2010 befindet sich das Institut in einer kontinuierlichen Umstrukturierungs- und Renovierungsphase, die voraussichtlich erst Ende 2015 abgeschlossen sein wird. In den vergangenen beiden Jahren wurde der größte Teil der Laborflächen saniert, neu eingerichtet und ausgestattet. Derzeit sind am Lehrstuhl 27 Beschäftigte tätig, neun davon wurden teilweise oder völlig aus Drittmitteln finanziert. An den wissenschaftlichen Arbeiten waren neun Promovierende der Human- und Zahnmedizin sowie zwei Naturwissenschaftler und ein Bioinformatiker, zwei Masterstudierenden und vier Bacheloranden 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 Lehrstuhles 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, die 2011 mit Herrn Prof. Dr. L. Bräuer zunächst als Juniorprofessur besetzt worden war, wurde entsprechend einem Tenure-Track Verfahren Ende 2014 in eine reguläre W2-Professur mit Prof. Dr. L. Bräuer als Stelleninhaber überführt. Der Lehrstuhl wird im WS 2014/2015 durch eine Gastprofessur der FAU verstärkt, die mit Frau PD Dr. E. Eppler (Zürich) besetzt ist.

### Forschung

#### Temperatursensitive Transient Receptor Potential (thermo TRP) Kanäle an der Augenoberfläche

Projektleiter: Dr. F. Garreis, Prof. Dr. F. Paulsen  
Die Transient Receptor Potential (TRP) Proteine gehören zur Gruppe der membrangebundenen Ionenkanäle und fungieren u. a. als Sensoren für Temperatur, Schmerz, Pheromone und pH-Wert Veränderungen. Eine funktionelle Untergruppe aus der TRP-Familie sind die thermo-TRPs. Sie dienen primär der Wahrnehmung von Temperaturänderungen, werden aber auch durch verschiedene physikalische Stimuli (pH-Wert, mechanische Reize) sowie von einer Vielzahl verschiedener Pflanzeninhaltsstoffe (z. B. Capsaicin) aktiviert. Dabei ist die Expression der thermo-TRPs nicht auf Nervenzellen (Fasern) beschränkt, sondern auch in nicht-neuronalen Zellen weit verbreitet. In Zusammenarbeit mit Dr. S. Mergler (Elektrophysiologisches Labor der Augenklinik, Charité, Berlin) konnten wir erstmals die funktionelle Expression einzelner thermo-TRP Subtypen in den Epithel- und Endothelzellen der Hornhaut sowie in den Bindehautepithelzellen an der gesunden Augenoberfläche nachweisen. Aktuelle Forschungsprojekte untersuchen die Expression und Regulation der thermo-TRP Kanäle sowie deren Interaktion mit Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren bei verschiedenen entzündlichen und nicht-entzündlichen Erkrankungen der Augenoberfläche.

#### Einfluss von Osteopontin (OPN) auf neurodegenerative Prozesse im Auge

Projektleiter: Prof. Dr. M. Scholz, Prof. Dr. F. Paulsen  
In enger Zusammenarbeit mit der Augenklinik (Prof. Dr. J. Kremers) wurden morphologische, molekularbiologische und elektrophysiologische Untersuchungen zu Aufbau und Funktion der Retina der Osteopontin knockout (OPN<sup>-/-</sup>) Maus durchgeführt. Als einziger neuronaler Zelltyp der Retina sind retinale Ganglienzellen (RGCs) in der Lage, OPN unter physiologischen Bedingungen zu exprimieren. In ersten Studien konnten wir durch Proteinanalysen des Kammerwassers eine signifikante Korrelation zwi-

schen altersabhängig stark erhöhten OPN und den ebenfalls altersabhängigen Schäden in Retina und Sehnerv im Glaukommodell der DBA/2J Maus nachweisen. In verschiedenen experimentellen Ansätzen wurde zunächst eine morphologische und physiologische Charakterisierung der OPN<sup>-/-</sup> Maus durchgeführt. Die Auswertungen validierter induzierbarer Lichtschadenmodelle werden zeigen, welche Folgen bzw. Effekte durch das Fehlen (OPN<sup>-/-</sup>) bzw. die Überexpression (DBA/2J) von OPN hinsichtlich neurodegenerativer Prozesse innerhalb der Retina zu beobachten sind.

#### Das große Spektrum der Surfactant Proteine

Projektleiter: Dr. M. Schicht, Prof. Dr. L. Bräuer, Prof. Dr. F. Paulsen  
Die sukzessive Charakterisierung von Surfactant Proteinen, insbesondere das kürzlich von uns beschriebene surfactant associated 3 (SFTA3), zeigen das immense Wirkspektrum dieser Proteine im menschlichen Organismus. Innerhalb der Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass SFTA3 stimulierende Effekte auf die Aktivität von Alveolarmakrophagen hat und darüber hinaus zu einer gesteigerten Phagozytoseaktivität führt. Diese und weitere Untersuchungen legen nahe, dass SFTA3 eine wichtige Rolle bei Entzündungsprozessen innerhalb der Lunge zukommt. Die bislang beschriebenen Eigenschaften könnten SFTA3 zu einem potentiellen Kandidaten für die Diagnose, Prophylaxe und auch möglicherweise Therapie von Lungenerkrankungen machen.

#### Einflussfaktoren auf das Lernverhalten von Medizinstudierenden

Projektleiter: Prof. Dr. M. Scholz, Prof. Dr. F. Paulsen  
Theorien über Lernstile und Lerntypen sind seit mehreren Jahrzehnten fester Bestandteil lehrdidaktischer Diskussionen. Man unterscheidet in der Lerntypologie verschiedene Gruppen, die sich hinsichtlich ihres Lernverhaltens sowie ihrer Persönlichkeit und Präferenzen voneinander unterscheiden. Wir untersuchten den Zusammenhang von Lerntypen mit dem Kohärenzerleben und Burnout-Symptomen bei Humanmedizinistudierenden in der Vorklinik an der FAU. Insgesamt 530 Studierende wurden von uns im Wintersemester 2012/13 mit standardisierten Selbstbeurteilungsfragebögen befragt. Im Ergebnis zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Lernstil und der Ausprägung von Kohärenzgefühl sowie kognitiven und emotionalen Burnout-Symptomen. Die Lerntypen der Studierenden unterschieden sich

dabei signifikant in denselben Parametern. Eine weitblickendere Einbeziehung der Theorie der Lerntypen in das medizinische Ausbildungscurriculum könnte sowohl die Performanz als auch das psychische Befinden der Studierenden positiv beeinflussen.

### **Wundheilung der Augenoberfläche**

Projektleiter: Dr. U. Hampel, Prof. Dr. F. Paulsen  
Ziel des Projektes ist es, den Einfluss von Relaxin 2 (RLN2) auf die corneale Stromanarbenbildung zu untersuchen. Über die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren kann RLN2 in vitro die Migrations- und Proliferationsrate humaner Cornea- und Konjunktivaepithelzellen erhöhen und die Expression von Matrix Metalloproteinasen regulieren. In vivo Untersuchungen am Mausmodell zeigten einen schnelleren Wundschluss unter Therapie mit rekombinantem RLN2. Die Ergebnisse verdeutlichen den positiven Effekt von RLN2 auf die Wundheilung des Corneae epithels. Es kommt bei Verletzungen der Hornhaut allerdings nicht nur zu Epitheldefekten, sondern meist ist auch das Corneastroma mitbetroffen, was als Komplikation eine Narbenbildung nach sich zieht. Obwohl es Möglichkeiten zur Behandlung von Hornhautnarben gibt, bestehen derzeit kaum nicht-invasive Therapieansätze. Neben RLN2 werden weitere Substanzen auf ihre Wundheilungsfördernden Eigenschaften untersucht.

### **Corneal Collagen Cross-linking (CXL)**

Projektleiter: Dr. C. M. Hammer, Prof. Dr. F. Paulsen  
Eine zentrale biomechanische Schwäche der Augenhornhaut (Cornea) führt bei Keratokonus-Patienten zu einer kegelförmigen Vorwölbung der Cornea. Die damit verbundenen Sehfehler machen eine Erhöhung der cornealen Stabilität erforderlich. Dies wird klinisch durch das Corneal Collagen Cross-linking (CXL) erreicht, bei dem das Stroma der Cornea mit Riboflavin getränkt und anschließend mit UVA-Licht bestrahlt wird. Die dabei entstehenden Quervernetzungen der Kollagene erhöhen die corneale Stabilität und wirken dem Voranschreiten des Keratokonus entgegen. In Zusammenarbeit mit der WaveLight GmbH konnte ein Pocket-CXL-Verfahren realisiert werden, bei dem mittels eines Femtosekundenlasers unter Epithelerhalt eine oberflächenparallele Tasche in das Stroma geschnitten wird, um eingespritztes Riboflavin aufzunehmen. Zusammen mit dem Lehrstuhl für Angewandte Physik (Universität Tübingen) gelang es, den CXL-Effekt mit Rasterkraftmikroskopie tiefenabhängig darzustellen. Im Rahmen der aktuellen Forschung werden Tiefenprofile

auch nach erfolgter Pocket-CXL erstellt und mit den veröffentlichten Ergebnissen aus dem Standardverfahren verglichen.

### **Lehre**

Der Lehrstuhl für Anatomie II hat die Vorlesungen der funktionellen Anatomie des Menschen mit begleitenden Demonstrationen, die allgemeine und spezielle Histologie einschließlich Embryologie mit den Kursen der mikroskopischen Anatomie und die zugehörigen Seminare organisiert. Im Kurs zur funktionellen und klinischen Anatomie des Bewegungsapparates gelang es, die Studierenden vermehrt an entsprechenden Feuchtpräparaten auszubilden und ein neues modernes Kursskript zu erarbeiten. Die mikroskopische Anatomie wurde bereits teilweise und wird weiterhin konzeptionell in ein Modell der Zukunft überführt, das sich die virtuelle Histologie zunutze macht. In diesem Zusammenhang ist in Zusammenarbeit mit dem Institut für Anatomie der Universität Regensburg (Prof. Dr. R. Witzgall) und in enger Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für integrierte Schaltungen sowie der virtuellen Hochschule Bayern (vhb) ein erster Online-Kurs „Allgemeine Anatomie mit klinischen Bezügen“ über die vhb 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. Der Teil spezielle Histologie wird ab dem Sommersemester 2015 gemeinsam mit einem Kurs zur Embryologie über die vhb buchbar sein. Alle Veranstaltungen werden von Studierenden der Humanmedizin, Zahnmedizin und Molekularmedizin besucht. Ebenfalls werden Studierende im Studiengang Medical Process Management in Anatomie ausgebildet. Zudem bringen sich Prof. Dr. M. Eichhorn und Prof. Dr. F. Paulsen in die Unterrichtsveranstaltungen des Master Programmes in Advanced Optical Technologies (MAOT) und der Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (SAOT) ein und organisieren für interessierte Studierende der Medizintechnik die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Vorlesung und an Demonstrationen.

### **Ausgewählte Publikationen**

Hampel U, Sesselmann S, Iserovich P, Sel S, Paulsen F, Sack R. Chemokine and cytokine levels in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fluid. *J Immunol Methods* 2013, 396(1-2): 134-9

Schicht M, Rausch F, Finotto S, Mathews M, Mattil A, Schubert M, Koch B, Traxdorf M, Bohr C, Worlitzsch D, Brandt W,

Garreis F, Sel S, Paulsen F, Bräuer L. SFTA3, a novel protein of the lung: three-dimensional structure, characterisation and immune activation. *Eur Respir J* 2014, 44(2): 447-56

Neumann C, Garreis F, Paulsen F, Hammer CM, Birke MT, Scholz M. Osteopontin is induced by TGF- $\beta$ 2 and regulates metabolic cell activity in cultured human optic nerve head astrocytes. *PLoS One* 2014, 9(4): e92762

Wild K, Scholz M, Ropohl A, Bräuer L, Paulsen F, Burger PH. Strategies against Burnout and Anxiety in Medical Education – Implementation and Evaluation of a New Course on Relaxation Techniques (Relacs) for Medical Students. *PLoS One* 2014, 9(12): e114967

Seifert J, Hammer CM, Rheinlaender J, Sel S, Scholz M, Paulsen F, Schäffer TE. Distribution of Young's Modulus in Porcine Corneas after Riboflavin/UVA-Induced Collagen Cross-Linking as Measured by Atomic Force Microscopy. *PLoS One* 2014, 9(1): e88186

Rausch F, Schicht M, Bräuer L, Paulsen F, Brandt W. Protein modeling and molecular dynamics simulation of the two novel surfactant proteins SP-G and SP-H. *J Mol Model* 2014, 20(11): 2513

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. E. Cuerda, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid: Spain

Prof. M. Willcox, Ph.D., University of New South Wales, Sydney: Australia

Prof. Y. Diebold, Universidad de Valladolid: Spain

Y. Asano, Santen Pharmaceutical Co. Ltd., Nara: Japan

D. Overby, University of London: UK

Prof. D. Sullivan, Ph.D., Schepens Eye Research Institute: 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

### Direktorin

Prof. Dr. rer. nat. Anja Katrin Bosserhoff

### Ansprechpartnerin

Prof. Dr. rer. nat. Anja Katrin Bosserhoff  
Tel.: +49 9131 8524191  
Fax: +49 9131 8522485  
anja.bosserhoff@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des malignen Melanoms
- Chondrozytäre Differenzierung und Pathophysiologie des Knorpels
- Molekulare Grundlagen der Regeneration und Fibrosierung in Leber und Haut
- In-vivo Funktionen von Glycintransportern
- Die Rolle oxidativer, stress-induzierter, post-translationaler Modifikationen in  $\alpha$  Synuclein Pathologie
- Struktur und Funktion synaptischer Signal-komplexe im zentralen Nervensystem

### Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie, die Professur für Bioinformatik sowie die Professur für Biochemie und Molekulare Bildgebung bilden zusammen das Institut für Biochemie. Diese Einrichtungen gehören zusammen mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (Medizinische Fakultät) und dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie (Naturwissenschaftliche Fakultät) zum interdisziplinären Emil-Fischer-Zentrum (EFI, siehe eigener Bericht). Am Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin arbeiten 34 Beschäftigte, von denen mehr als die Hälfte über Drittmittel finanziert werden. Die Forschungsprojekte werden durch acht promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, zwölf Promovierende und acht technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

### Forschung

#### Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des malignen Melanoms

Projektleiter: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, PD Dr. S. Kuphal, Dr. P. Dietrich

Das maligne Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zeigt bei drastisch angestiegener Inzidenz eine unverändert hohe Mortalität. Das Melanom ist ein experimentell und klinisch relevanter Modelltumor, der sich durch schrittweise Progression, rasche metastatische Disseminierung und ausgeprägte Therapieresistenz auszeichnet. Insbesondere für das metastasierte Melanom fehlen weiterhin kurative Therapieansätze, so dass die 10-Jahres-Überlebensrate hier unter 5% liegt. Die Pathogenese der Erkrankung beruht vermutlich auf einer Anhäufung spezifischer, genetischer und epigenetischer Veränderungen, die zur Deregulation der transkriptionellen Kontrolle und von Signalwegen in Melanozyten oder deren Vorläufern führen. Die besondere Malignität des Melanoms beruht auf einer spezifischen Kombination aus Zellzyklusautonomie, Differenzierungsdefekten, Apoptoseresistenz, deregulierter Interaktion mit Stroma- und Immunzellen sowie ausgeprägter Invasivität und Metastasierungsfähigkeit. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich in diesem Feld mit der grundlegenden Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen und deckt damit viele Gebiete ab. Neben Proteinen der Zell-Matrix-Assoziation, Wachstumsfaktoren, Metaboliten und Signalwegen werden auch transkriptionelle Regulatoren und microRNAs untersucht. Zusätzlich zur Analyse der Funktion von microRNAs als entscheidende posttranskriptionale Regulationselemente steht auch ihre Prozessierung und Charakterisierung im Melanom im Zentrum unserer aktuellen Forschung.

#### Chondrozytäre Differenzierung und Pathophysiologie des Knorpels

Projektleiter: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Dr. S. Niebler

Knorpel ist ein Gewebe, welches sich nur aus einem Zelltyp, den Chondrozyten, zusammensetzt. Im Rahmen der Entwicklung bildet Knorpel die Anlage des knöchernen Skeletts. Im adulten Organismus überzieht Knorpel die Gelenkflächen unserer Knochen und zeichnet sich unter anderem durch hohe Druckelastizität aus. Knorpelschäden unterschiedlichster Genese sind bis heute nicht effizient therapierbar. Durch ein besseres Verständnis der molekularen Prozesse der chondrogenen Differenzierung wird versucht, neue therapeutische Optionen zu erarbeiten. Im Rahmen unserer Forschung stehen verschiedene Molekülgruppen im Fokus. Wir untersuchen Moleküle der Repellentfaktor-Familie, transkriptionelle Regulatoren, wie AP2Epsilon und das Molekül MIA.

#### Molekulare Grundlagen der Regeneration und Fibrosierung in Leber und Haut

Projektleiter: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Dr. S. Arndt, Dr. P. Dietrich

Die Leber ist das zentrale Organ des gesamten Stoffwechsels. Aufgenommene Nährstoffe werden der Leber vom Verdauungstrakt über die Pfortader zugeführt und dort um- oder abgebaut. Die Leber versorgt auf diese Weise den Körper vor allem mit lebenswichtigen Bausteinen, wie Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten. Eine weitere wichtige Aufgabe der Leber stellt die Entgiftung dar. Vergiftungen mit Chemikalien und Umwelttoxinen, Medikamenten- oder Alkoholabusus, Fettleibigkeit, metabolische Erkrankungen sowie virale Infektionen (Hepatitis B und C) können neben weiteren Faktoren die Ursache für eine Leberschädigung sein. Die Schädigung geht mit ausgeprägtem hepatischem Zellsterben einher. Dies wiederum kann eine entzündliche Reaktion (Hepatitis) nach sich ziehen. In Folge der Leberentzündung kann es häufig zur Entwicklung einer Fibrose kommen, die zur Leberzirrhose führen kann. Eine Leberzirrhose wiederum gilt als wichtigster Risikofaktor für das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Nach wie vor existieren kaum Therapieoptionen, um die Homöostase der Leber nach akuter oder chronischer Schädigung wiederherzustellen. Fibrosen stellen pathologisch eine gestörte Form der Wundheilung dar, in der die streng geregelten Reparaturprozesse nach zellulärer Schädigung beeinträchtigt sind. Da sich die Komponenten, die an Fibrosierung oder Wundheilung beteiligt sind (Bindegewebszellen, extrazelluläre Matrix, Wachstumsfaktoren), nahezu gleichen, können Erkenntnisse aus der physiologischen Wundheilung helfen, die Vorgänge der Fibrosebildung und Progression auch in der Leber besser zu verstehen.

In diesem Bereich fokussieren wir uns im Moment auf die Analyse des von uns neu entdeckten Moleküls MIA2 und der Wachstumsfaktorfamilie der BMP Moleküle. Auch konnten wir in den letzten Jahren BMP6 als wesentlichen Regulator des Eisenstoffwechsels charakterisieren.

#### In-vivo Funktionen von Glycintransportern

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 hirneigenen Bindegewebszellen (Glia Zellen) durch hoch af-

fine Transporter, genannt GlyT1 und GlyT2, vermittelt. Durch komplexe genetische Ansätze, biochemische sowie verhaltensbiologische Analysen konnten wir zeigen, dass zumindest im neonatalen Tier die Kontrolle der extrazellulären Glycinkonzentration hauptsächlich von glialem GlyT1 übernommen wird, im adulten Tier kann diese Aufgabe zumindest teilweise von neuronal exprimierten GlyTs übernommen werden. Darüber hinaus konnten wir in Tiermodellen zeigen, dass sich eine Hemmung der Glycintransportaktivität positiv auf die Behandlung von chronischen Schmerzzuständen auswirkt. Unsere Erkenntnisse tragen zu einem besseren Verständnis bei, wie neuronal bzw. glial exprimierte Transporter synaptische Übertragung unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen beeinflussen. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, dass Inhibitoren von GlyT1 mögliche Behandlungsoptionen für die Behandlung von chronischen Schmerzzuständen darstellen.

### **Die Rolle oxidativer, stress-induzierter, posttranslationaler Modifikationen in $\alpha$ Synuclein Pathologie**

Projektleiterin: PD Dr. W. Xiang

Morbus Parkinson (PD) ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters. Bei der Entstehung von PD spielen die Aggregation von  $\alpha$  Synuclein Protein ( $\alpha$ Syn) sowie oxidativer Stress eine wichtige Rolle. In unserem Projekt wollen wir untersuchen, inwieweit die Radikalbildung bei oxidativem Stress Proteine posttranslational modifizieren kann und schließlich zur Schädigung der Zellen, insbesondere der neuronalen Zellen, führt. Unsere Studien zeigen, dass oxidativer Stress posttranslational Modifikationen (PTM) von Proteinen hervorruft. Die oxidativen PTM von  $\alpha$ Syn verändern die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Proteins, welches die Bildung aggregierter  $\alpha$ Syn Spezies beschleunigt. Interessanterweise lösen einige PTM-vermittelte  $\alpha$ Syn Spezies den neuronalen Zelltod aus. Neben PTM untersuchen wir auch zelluläre Effekte von oxidativem Stress. Darüber hinaus entwickeln wir Massenspektrometrie-basierte Methoden zur Analyse Pathologie-relevanter DNA- und Protein-Veränderungen.

### **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. Die Biosynthese vieler synaptischer Proteine wird durch das Fragile X Mental Retardation Protein FMRP gesteuert.

Störungen führen zu Krankheiten, wie Epilepsie und Autismus, so dass synaptische Proteine interessante Zielstrukturen für neue Therapieansätze darstellen. Um molekulare Mechanismen der synaptischen Signalübertragung zu entschlüsseln, untersuchen wir Aufbau, Expression und Funktion synaptischer Signalkomplexe, die mit metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) und GABA<sub>C</sub> Rezeptoren (GABA<sub>C</sub>R) assoziiert sind. Wir vergleichen die Expression interagierender Proteine in der Retina, kartieren an den Bindungen beteiligte Proteindomänen und analysieren deren 3D-Struktur. Mit Simiate entdeckten wir ein neues, durch FMRP reguliertes, synaptisches Protein, das als molekulares Bindeglied zwischen nukleärer Genexpression und Dendritogenese fungiert.

### **Lehre**

Beide Lehrstühle des Institutes führen sämtliche curricularen Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare, Praktika) zur Biochemie und Molekularbiologie in den Studiengängen Humanmedizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin sowie das Praktikum für Pharmazeuten durch. Der Lehrstuhl organisiert zudem die Lehre für Neurowissenschaften für Studierende des Studienganges „Molekulare Medizin“.

### **Ausgewählte Publikationen**

Kappelmann M, Kuphal S, Meister G, Vardimon L, Bosserhoff AK. MicroRNA miR-125b controls melanoma progression by direct regulation of c-Jun protein expression. *Oncogene* 2013, 32(24):2984-91

Braig S, Bosserhoff AK. Death inducer-obliator 1 (Dido1) is a BMP target gene and promotes BMP-induced melanoma progression. *Oncogene* 2013, 32(7):837-48

Xiang W, Schlachetzki JCM, Helling S, Bussmann JC, Berlinghof M, Schäffer TM, Marcus K, Winkler J, Klucken J, Becker CM. Oxidative stress-induced posttranslational modifications of alpha-synuclein: Specific modification of alpha-synuclein by 4-hydroxy-2-nonenal increases dopaminergic toxicity. *Mol and Cell Neurosci* 2013, 54:71-83

Derlig K, Gießl A, Brandstätter JH, Enz R, Dahlhaus R. Identification and Characterisation of Simiate, a Novel Protein Linked to the Fragile X Syndrome. *PLoS One* 2013, 8:e83007

Arndt S, Wacker E, Dorn C, Koch A, Saugspier M, Thasler WE, Hartmann A, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. Enhanced expression of BMP6 inhibits hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2014, Jul 10: pii: gutjnl-2014-306968

de Jel MM, Engelmann JC, Kunz M, Schiffner S, Kuphal S, Bosserhoff AK. Transcriptome sequencing of melanocytic nevi and melanomas from Grm1 transgenic mice to deter-

mine melanoma driver mutations. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014, 27(4):678-80

### **Internationale Zusammenarbeit**

Mitglieder des Lehrstuhles kooperieren eng mit vielen Wissenschaftlern im In- und Ausland. Hier sind nur einige dieser Partner exemplarisch genannt:

Prof. Dr. M. Herlyn, Wistar Institute, Philadelphia, USA

T. F. Outeiro, Ph.D., H. Vicente Miranda, University Lisbon, Lisbon: Portugal

Prof. C. Aragón, Prof. B. López-Córcuera, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid Spain

Prof. H. Qian, University of Illinois at Chicago, Chicago: USA

Auch durch die Koordination des „Melanomverbundes“ durch Prof. Dr. A.K. Bosserhoff (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe) ist ein starkes nationales und internationales Netzwerk entstanden.

### **Forschungsrelevante Großgeräte**

Bruker Daltonik, Esquire 6000 ESI-IT MS

Bruker Daltonik, Autoflex 1 MALDI-TOF MS

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

04. – 05.06.2013: „Trends in Melanoma research“, Bonn (Kongresspräsidentin: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff)

13. – 16.11.2014: 2014 Internationaler Kongress der Society for Melanoma Research, Zürich

11. – 13.12.2014: „Trends in Melanoma research“, Regensburg (Kongresspräsidentin: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff)



# 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

### Direktor

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

### Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner  
Tel.: +49 9131 8524620  
Fax: +49 9131 8522484  
michael.wegner@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Transkriptionsfaktoren und Chromatin-modifizierende Komplexe als Regulatoren der Entwicklung des Nervensystems
- SoxC Proteine
- SoxD Proteine
- SoxE Proteine
- Störungen der Signaltransduktion bei mitochondrialen und neuromuskulären Myopathien
- $\beta$ -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, der Professur für Bioinformatik und der Professur für Molekulare Bildgebung das Institut für Biochemie und ist wie das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie sowie die Lehrstühle für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie (Naturwissenschaftliche Fakultät) Teil des interfa-kultären Emil-Fischer-Zentrums (EFI, siehe eigener Bericht). In den Arbeitsgruppen werden transkriptionelle und posttranskriptionelle Steuerungsprozesse sowie  $\beta$ -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 und Chromatin-modifizierende Komplexe als Regulatoren der Entwicklung des Nervensystems

Mehrere Arbeitsgruppen am Lehrstuhl charakterisieren transkriptionelle Regulatorproteine

und Chromatin-modifizierende Komplexe, die während der Entwicklung des Säuger-Nervensystems an der Determination und Differenzierung von neuronalen Stammzellen zu Gliazellen und Nervenzellen beteiligt sind. Die Arbeiten konzentrieren sich bei den transkriptionellen Regulatoren vor allem auf Sox Proteine und ihre Interaktionspartner und sollen zu einem besseren Verständnis von Entwicklungsdefekten, Cancerogenese und regenerativen Prozessen im Nervensystem führen. Unter den Chromatin-modifizierenden Komplexen wurden vor allem Brg1-abhängige BAF-Komplexe in ihrer Bedeutung für Spezifizierung und terminale Differenzierung Myelin-bildender Gliazellen analysiert.

#### SoxC Proteine

Projektleiterin: PD Dr. E. Sock

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

#### SoxD Proteine

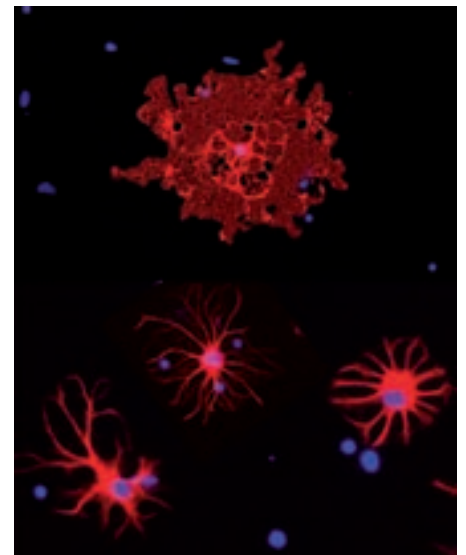
Projektleiter: Prof. Dr. C. Stolt

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.



Kultivierte zentralnervöse Gliazellen (Zellkerne in blau) nach Färbung mit oligodendroglären (oben) und astrozytären (unten) Markern (rot).

Im Zentralnervensystem bestimmen Sox9 und Sox10 gemeinsam die Entwicklung glialer Zellen. Sox9 ist für die Spezifizierung von Oligodendrozyten aus neuronalen Stammzellen verantwortlich, während Sox10 ihre terminale Differenzierung und das Myelinisierungsprogramm durch Aktivierung zahlreicher Myelogene im Zusammenspiel mit dem Transkriptionsfaktor Myrf 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-remodellierenden Komple-

xen, wie dem Brg1-enthaltenden BAF-Komplex. 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.

### Störungen der Signaltransduktion bei mitochondrialen und neuromuskulären Myopathien

Projektleiter: Prof. Dr. S. Hashemolhosseini  
Muskelspezifisches MuSK ist eines der Hauptschalterproteine der Synaptogenese am postsynaptischen Apparat der neuromuskulären Verbindung. Eigene Arbeiten identifizierten die Proteinkinase CK2 als Bindepartner von MuSK. Es wurde gezeigt, dass CK2 mittels seiner  $\beta$ -Untereinheit an MuSK bindet, es phosphoryliert und so die Stabilität der Acetylcholin-Rezeptor Cluster reguliert. Ferner wurde in CK2-Mausmutanten eine mitochondriale Myopathie nachgewiesen. In diesen Mäusen wurde beobachtet, dass der mitochondriale Importprozess gestört ist, da die Aktivität der mitochondrialen Proteinimport-Translokase durch CK2-abhängige Phosphorylierung einzelner Untereinheiten gesteuert wird. In den Mäusen resultiert aus der Störung eine durch Pink1 und Parkin vermittelte Mitophagie. Anhand von Verhaltenstests und elektrophysiologischen Untersuchungen wurde in der Mausmutante eine Muskelschwäche nachgewiesen. Transkriptom-Veränderungen liegen ebenso vor. Langfristig sollen molekulare Ursachen neuromuskulärer Pathologien beim Menschen identifiziert und Grundlagen für therapeutische Interventionen geschaffen werden.

### $\beta$ -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  $\beta$ -4 (T $\beta$ 4) besitzt intrazellulär eine wichtige Rolle bei der Dynamik des Aktin-Zytoskeletts. Neben dieser zentralen intrazellulären Funktion gibt es Hinweise darauf, dass T $\beta$ 4 auch extrazellulär eine Rolle bei der Wundheilung spielt. T $\beta$ 4 ist ein Substrat von Transglutaminasen und kann bevorzugt über Glutaminyl-Reste mit Aminogruppen anderer Moleküle vernetzt werden. Thrombozyten enthalten eine hohe

Konzentration an T $\beta$ 4. Bei der Thrombozytenaggregation wird T $\beta$ 4 durch den Faktor XIIIa mit dem sich bildenden Fibrinpfropf vernetzt und damit trotz guter Wasserlöslichkeit in seiner Wirkung lokal begrenzt. T $\beta$ 4 kann mit photoaktivierbaren Cadaverin-Derivaten ohne Funktionsverlust markiert werden und stellt dann ein nützliches Werkzeug dar, um Wechselwirkungen mit anderen Proteinen zu studieren. T $\beta$ 4 ist in der Lage, die durch PDGF-BB induzierte Aktivierung von Sternzellen der Leber und damit eine Narbenbildung zu verhindern. Eine direkte Interaktion zwischen PDGF-BB und T $\beta$ 4 ist wahrscheinlich für die Hemmung der PDGF-BB induzierten Aktivierung der Sternzellen verantwortlich. T $\beta$ 4 könnte folglich ein Therapeutikum bei Leberfibrose sein.

### Lehre

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

### Ausgewählte Publikationen

Wegner M. Mighty Bugs: Leprosy Bacteria Turn Schwann Cells into Stem Cells. *Cell* 2013, 152: 15-16

Vogl MR, Reiprich R, Küspert M, Kosian T, Schrewe H, Nave KA, Wegner M. Sox10 cooperates with the Mediator subunit 12 during terminal differentiation of myelinating glia. *J Neurosci* 2013, 33: 6679-6690

Hornig J, Fröb F, Vogl M, Hermans-Borgmeyer I, Tamm ER, Wegner M. The transcription factors Sox10 and Myrf define an essential regulatory network module in differentiating oligodendrocytes. *PLoS Genetics* 2013, 9: e1003907

Glasgow S, Zhu W, Stolt CC, Huang TE, Chen F, LoTurco JJ, Neul JL, Wegner M, Mohila C, Deneen B. Mutual Antagonism Between Sox10 and NFIA Regulates Diversification of Glial Lineages and Glioma Sub-Types. *Nat. Neurosci* 2014, 17: 1322-1329

Paul MH, Harvey RP, Wegner M, Sock E. Cardiac outflow tract development relies on the complex function of Sox4 and Sox11 in multiple cell types. *Cell Mol Life Sci* 2014, 271: 2931-2945

Atreya R, Neumann H, Neufert C, Waldner MJ, Billmeier U, Zopf Y, Willma M, App C, Munster T, Kessler H, Maas S,

Gebhardt B, Heimke-Brinck R, Reuter E, Dorje F, Rau TT, Uter W, Wang TD, Kiesslich R, Vieth M, Hannappel E, Neurath MF. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Medicine* 2014, 20: 313-318

### Internationale Zusammenarbeit

Dr. M. Castagnola, Università Cattolica, Roma: Italy

Dr. P. Charnay, IBENS, École normale supérieure, Paris: France

Dr. B. Deneen, Baylor College of Medicine, Houston, Texas: USA

Dr. G. Faa, University of Cagliari, Cagliari: Italy

Dr. R. Harvey, University of New South Wales, Kensington: Australia

Dr. D. Meijer, University of Edinburgh, Edinburgh: UK

Dr. D. Metzger, IGBMC, University Strasbourg, Strasbourg: France

Dr. V. Lefebvre, Cleveland Clinic, Cleveland: USA

Dr. W. Pavan, National Human Genome Institute, NIH, Bethesda: USA

Dr. L. Sommer, University Zurich, Zurich: Switzerland

Dr. U. Suter, ETH Zurich, Zurich: Switzerland

Dr. A. Schedl, University Nice, Nice: France

# Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

## Professur für Bioinformatik

### Adresse

Fahrstr. 17  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8524614  
Fax: +49 9131 8522485  
www.biochem.fau.de/forschung/  
arbeitsgruppe.php?arbeitsgruppe=6

### Leiter

Prof. Dr. rer. nat. Heinrich Sticht

### Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Heinrich Sticht  
Tel.: +49 9131 8524614  
Fax: +49 9131 8522485  
heinrich.sticht@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen
- Computergestützte Analyse der Wirt-Pathogen-Interaktion
- Entwicklung von neuartigen Alzheimer-Medikamenten durch Computersimulationen der Protein-Aggregation
- Anwendung von informationstheoretischen Methoden zur 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 (Medizinische Fakultät) und dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelforschung (Naturwissenschaftliche Fakultät) zum interdisziplinären Emil-Fischer-Zentrum (EFI, siehe eigener Bericht). Die Professur für Bioinformatik besteht aus drei promovierten Beschäftigten sowie fünf Doktorandinnen und Doktoranden. Sieben Beschäftigte sind über Drittmittel finanziert.

### Forschung

#### Bioinformatik molekularer Wechselwirkungen

Für die Signaltransduktion in biologischen Systemen spielen Protein-Protein-Interaktionen eine zentrale Rolle. Die Identifizierung und Beschreibung der zugrunde liegenden Prinzipien der molekularen Erkennung mittels computergestützter Methoden ist wesentlich, um Regulationsmechanismen zu verstehen und neue, biologisch relevante Proteininteraktionen vor-

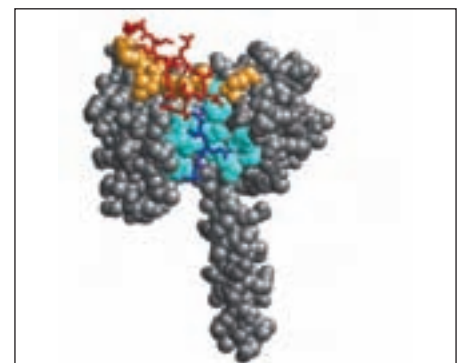
herzusagen. Die Arbeitsgruppe Bioinformatik befasst sich hierbei insbesondere mit der Untersuchung molekularer Wechselwirkungen durch eine Kombination verschiedener computergestützter Methoden (z. B. Sequenzdatenanalyse, Molekülmodellierung und Moleküldynamik). Moleküldynamik-Simulationen ermöglichen eine dynamische Untersuchung von Proteinstrukturen. Mit ihrer Hilfe können die Bewegungen viraler Proteine (z. B. HIV-Protease), konformationelle Umlagerungen in menschlichen Proteinen (z. B. Alzheimer A $\beta$ -Amyloid) und die Effekte von kovalenten Proteinmodifikationen auf molekulare Erkennungsprozesse untersucht werden. Molekülmodellierungen werden eingesetzt, um die Strukturen von isolierten Proteinen oder biomolekularen Komplexen aufzuklären. Diese bilden 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 Wirtes.

#### Computergestützte Analyse der Wirt-Pathogen-Interaktion

Für Infektionsprozesse spielt die spezifische Interaktion von Pathogenen mit Wirtsproteinen eine wesentliche Rolle. Das 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 geringe Länge der jeweiligen Sequenzmuster. Diese führt zu einer großen Zahl an falsch-positiven Vorhersagen, 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 Molekülmodellierung, Docking und Moleküldynamik-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.



Modell des Tio-Proteins aus Herpesvirus ateles (Stäbchen-darstellung) in Komplex mit dem menschlichen TRAF3 Protein (raumfüllende Darstellung).

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

Proteinfehlfaltungserkrankungen 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,  $\alpha$ -helikalen Struktur zu einer unlöslichen  $\beta$ -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-A $\beta$ -Fragments (A $\beta$ ) und durch intrazelluläre Tau-Filamente, sogenannte neurofibrilläre Bündel, gekennzeichnet. Die räumliche Struktur der Amy-



loid- $\beta$ (1-42)-Ablagerungen zeigt zwar die typische Topologie von Fibrillen, enthält aber nur wenige Informationen über die Rolle der einzelnen Aminosäurereste für die Fibrillenbildung. Diese Informationen sind jedoch wichtig für die Entwicklung neuartiger Medikamente, die A $\beta$ -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 A $\beta$ 42-Oligomeren und thermodynamische Analysen der Interaktionsflächen durch. Darüber hinaus untersuchen wir die Wirkung verschiedener Lösungsumgebungen auf die konformationelle Stabilität dieser A $\beta$ 42-Oligomere.

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

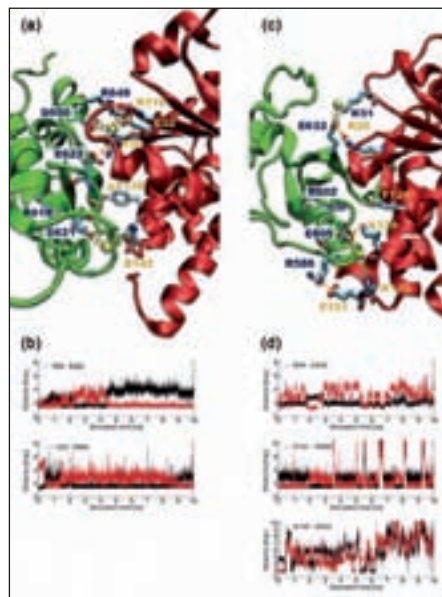


Struktur eines Tetramers, gebildet aus der Region 17-42 des humanen Amyloid- $\beta$  Peptids.

### Anwendung von informationstheoretischen Methoden zur Protein-Docking-Analyse

Docking ist ein vielseitiges computergestütztes Verfahren zur Vorhersage der räumlichen Struktur von Protein-Protein-Komplexen. Trotz erheblicher Anstrengungen der letzten Jahre zur Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit ist eine allgemein anwendbare Lösung für das Docking-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.

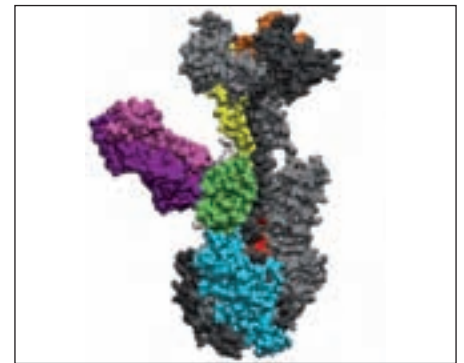


Protein-Protein-Docking: Wichtige Wechselwirkungen im vorhergesagten Protein-Protein-Komplex der Dual-Specificity-Phosphatase VHR (rot) und der SH2-Domäne des STAT-Faktors 5a (grün).

### 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 antivirale 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 Basis statischer Proteinstrukturen verstanden werden. Mittels Moleküldynamik-Simulationen 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.



Modellierung des Bindungsmodus eines Antigen-bindenden Fragmentes des neutralisierenden Antikörpers SMS-1 (pink und lila) an Domäne-II (grün) des HCMV gB Homotrimeren. Die Domänen eines Protomers sind farblich hervorgehoben.

### Lehre

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

### Ausgewählte Publikationen

Jardin C, Stefani A.G, Eberhardt M, Juber JB, Sticht, H. An Information-Theoretic Classification of Amino Acids for the Assessment of Interfaces in Protein-Protein Docking, J Mol Model 2013, 19: 3901-10

Kassler K, Sticht H. Molecular Mechanism of HIV-1 gp120 Mutations That Reduce CD4 Binding Affinity, J. Biomol. Str Dyn 2014, 32: 52-64

Socher E, Sticht H, Horn AH. The Conformational Stability of Nonfibrillar Amyloid- $\beta$  Peptide Oligomers Critically Depends on the C-Terminal Peptide Length. ACS Chem Neurosci 2014, 5: 161-167

Stump JD, Sticht H. Mutations in herpes simplex virus gD protein affect receptor binding by different molecular mechanisms, J Mol Model 2014, 20: 2192

Spindler N, Diestel U, Stump JD, Wiegers AK, Winkler TH, Sticht H, Mach M, Müller YA. Structural Basis for the Recognition of Human Cytomegalovirus Glycoprotein B by a Neutralizing Human Antibody, PLoS Pathogens 2014, 10: e1004377

Scherer M, Klingl S, Sevana M, Otto V, Schilling EM, Stump JD, Müller R, Reuter N, Sticht H, Müller YA, Stamminger T. Crystal structure of cytomegalovirus IE1 protein reveals targeting of TRIM family member PML via coiled-coil interactions, PLoS Pathogens 2014, 10: e1004512

# Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

## Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung

### Adresse

Fahrstr. 17  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8524622  
Fax: +49 9131 8524605  
[www.biochem.uni-erlangen.de/forschung/arbeitsgruppe.php?arbeitsgruppe=5](http://www.biochem.uni-erlangen.de/forschung/arbeitsgruppe.php?arbeitsgruppe=5)

### Leiter

Prof. Dr. Dieter Chichung Lie

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Dieter Chichung Lie  
Tel.: +49 9131 8524622  
Fax: +49 9131 8524605  
[chi.lie@fau.de](mailto:chi.lie@fau.de)

### Forschungsschwerpunkte

- Transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese
- Metabolische Kontrolle der Stammzellentwicklung und Neurogenese
- Funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung

### Struktur der Einrichtung

Die Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, dem Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie der Professur für Bioinformatik das Institut für Biochemie. Diese Einrichtungen gehören zusammen mit dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (Medizinische Fakultät) und dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie (Naturwissenschaftliche Fakultät) zum interdisziplinären Emil-Fischer-Zentrum (EFI, siehe eigener Bericht). Die Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung besteht aus drei promovierten Beschäftigten sowie drei Doktorandinnen und Doktoranden. Drei Beschäftigte sind über Drittmittel finanziert.

### Forschung

#### Transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese

Lange Zeit wurde angenommen, dass die Plastizität und Regenerationsfähigkeit des Zentralnervensystems (ZNS) in Säugern ausschließlich auf postmitotischen Mechanismen beruht und dass die Bildung von Nervenzellen auf die embryonale Entwicklung beschränkt ist. Die Entdeckung der lebenslangen Bildung von Nervenzellen aus Stammzellen im Hippokampus und Bul-

bus Olfactorius des adulten ZNS hat Anfang der 90er Jahre zu einem Paradigmenwechsel in der Neurobiologie geführt. Seither wurde gezeigt, dass die lebenslange Bildung neuer Nervenzellen im Gyrus dentatus des Hippokampus (adulte hippocampale Neurogenese) maßgeblich an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt ist. Zudem mehrten sich die Hinweise, dass Fehlsteuerungen der adulten hippocampalen Neurogenese zur Entstehung kognitiver Störungen im Alter und bei neuropsychiatrischen und neurodegenerativen Erkrankungen beitragen. Somit ist die Aufklärung der regulatorischen Mechanismen der adulten hippocampalen Neurogenese nicht nur von grundlagenwissenschaftlichem Interesse, sondern auch von erheblichem Interesse für die klinische Neurobiologie. Stammzellen generieren funktionelle Nervenzellen durch eine Folge komplexer Entwicklungsschritte. Es wird angenommen, dass jedem Entwicklungsschritt ein spezifisches genetisches Programm zugrunde liegt, welches maßgeblich von Transkriptionsfaktoren gesteuert wird. Mittels genetischer, biochemischer und molekularbiologischer Methoden identifizierten wir in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Wegner (Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie) erstmalig die SoxC Proteine Sox4 und Sox11 als transkriptionelle Regulatoren der neuronalen Schicksalsbestimmung adulter neuraler Stammzellen. Interessanterweise konnten wir nachweisen, dass Sox4 und Sox11 auch notwendige Faktoren in der Reprogrammierung somatischer Zellen in Nervenzellen darstellen.

In den letzten Jahren haben wir eine Methode entwickelt, mit deren Hilfe wir das Transkriptom von Nervenzellen unterschiedlicher Entwicklungsstadien in der adulten Neurogenese mit hoher zeitlicher Auflösung analysieren können. Bioinformatische Analysen des Transkriptoms führten zu der Hypothese, dass SoxC Proteine nicht nur einen zentralen Einfluss auf die neuronale Schicksalsbestimmung nehmen, sondern zudem den Zeitpunkt der synaptischen Integration bestimmen könnten. Tatsächlich konnten wir mittels genetischer, histologischer und elektrophysiologischer Methoden zeigen, dass SoxC Proteine die funktionelle Integration von Nervenzellen inhibieren.

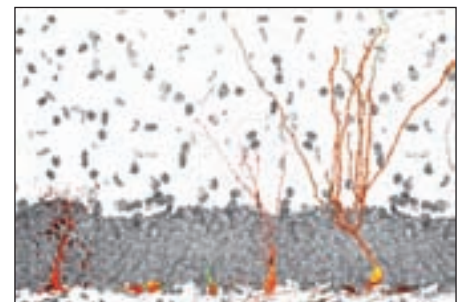
Ausgehend von der Hypothese, dass SoxC Proteine Bestandteil eines regulatorischen Transkriptionsfaktornetzwerkes sind, führten wir eine Proteomik-basierte Suche nach SoxC-interagierenden Transkriptionsfaktoren durch. Hier identifizierten wir Kandidaten-Transkriptionsfaktoren, die eine modulierende Aktivität auf

die SoxC Protein-vermittelte transkriptionelle Aktivierung von Nervenzell-spezifischen Genen ausüben.

Unsere derzeitigen Untersuchungen zielen auf die Bestimmung der in vivo Funktion der SoxC-Interaktoren sowie auf Identifizierung der Regulation und Zielgene der SoxC Faktoren in adulten neuralen Stammzellen ab. Das Projekt wird in enger Kollaboration mit Prof. Dr. J. Winkler (Molekular-Neurologische Abteilung in der Neurologischen Klinik) in einem vom IZKF Erlangen geförderten Projekt durchgeführt.

#### Metabolische Kontrolle der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese

Im Gegensatz zu adulten neuralen Stammzellen sind Nervenzellen postmitotische, morphologisch hochkomplexe Zellen, welche über energetisch aufwendige Prozesse mit ihrer Umgebung kommunizieren. Es ist daher anzunehmen, dass die Entwicklung von Nervenzellen aus Stammzellen von tiefgreifenden Veränderungen des zellulären Metabolismus begleitet wird. Tatsächlich fanden wir morphologische Hinweise für gesteigerte Bildung von Mitochondrien und für Aktivität mitochondrialer Stoffwechselwege in der adulten Neurogenese und beobachteten, dass Störungen des Mitochondrientransportes zu ausgeprägten neuronalen Entwicklungsstörungen führen. In einem laufenden Projekt werden Mausmodelle analysiert, die die genetische Manipulation der mitochondrialen Biogenese und der Mitophagie spezifisch in adulten neuralen Stammzellen erlauben. Interessanterweise weisen diese Mausmodelle einen verfrühten Alterungsphänotyp in Bezug auf die adulte Neurogenese auf. Diese Ergebnisse führen zu der interessanten Hypothese, dass Störungen der mitochondrialen Funktion zu der Alters-assoziierten Abnahme der adulten Neurogenese beitragen.



Stammzellen (links) bilden neue funktionelle Nervenzellen (rechts) über eine Folge von komplexen Entwicklungsschritten. Ausgeprägte Veränderungen der Mitochondrien (gelb) begleiten diesen Prozess.

## **Funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung**

Mutationen im Sox11 Gen wurden kürzlich als Ursache für eine Untergruppe einer mit mentaler Retardierung einhergehenden erblichen Erkrankung, dem Coffin-Siris Syndrom, identifiziert. Die proteomische Untersuchung des Interaktions von Sox11 und die Analyse von Sox11 Zielgenen ergab, dass Sox11 mit Transkriptionsfaktoren interagiert und die Expression von Genen steuert, deren Mutation mit mentaler Retardierung in Zusammenhang gebracht wurden. In zukünftigen Untersuchungen werden wir die Interaktion von Sox11 mit Erkrankungsgenen für die mentale Retardierung näher charakterisieren, um die Funktion des Sox11-abhängigen Netzwerkes in der Pathogenese der mentalen Retardierung zu bestimmen. Wir erwarten, dass diese Untersuchungen zur Aufklärung der bisher nur unzureichend verstandenen pathogenetischen Mechanismen der mentalen Retardierung beitragen werden.

Das Projekt wird in enger Kollaboration mit Prof. Dr. A. Reis (Humangenetisches Institut) in einem vom IZKF Erlangen geförderten Projekt durchgeführt.

## **Lehre**

Die Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung organisiert Vorlesungen, Seminare und Praktika im Studiengang Molekulare Medizin und beteiligt sich an den curricularen Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare, Praktika) zur Biochemie und Molekularbiologie für Studierende der Human- und Zahnmedizin im vorklinischen Studienabschnitt.

## **Ausgewählte Publikationen**

Ortega F, Gascón S, Masserdotti G, Deshpande A, Simon C, Fischer J, Dimou L, Chichung Lie D, Schroeder T, Berninger B. Oligodendroglial and neurogenic adult subependymal zone neural stem cells constitute distinct lineages and exhibit differential responsiveness to Wnt signaling. *Nat Cell Biol* 2013 Jun;15(6): 602-13

Merz K, Lie DC. Evidence that Doublecortin is dispensable for the development of adult born neurons in mice. *PLoS One* 2013 May 7;8(5): e62693

Andreu Z, Kahn MA, González-Gómez P, Negueruela S, Hortiguera R, San Emeterio J, Ferrón SR, Martínez G, Vidal A, Fariñas I, Lie DC, Mira H. The cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 regulates radial stem cell quiescence and neurogenesis in the adult hippocampus. *Stem Cells* 2014, Sep 3. doi: 10.1002/stem.1832

Steib K, Schäffner I, Jagasia R, Ebert B, Lie DC. Mitochondria modify exercise-induced development of stem cell-derived neurons in the adult brain. *J Neurosci* 2014 May 7;34(19): 6624-33

Beckervordersandforth R, Deshpande A, Schäffner I, Huttner HB, Lepier A, Lie DC, Götz M. In Vivo Targeting of Adult Neural Stem Cells in the Dentate Gyrus by a Split-Cre Approach. *Stem Cell Reports* 2014 Feb 6;2(2): 153-62

Ninkovic J et al. The BAF Complex Interacts with Pax6 in Adult Neural Progenitors to Establish a Neurogenic Cross-Regulatory Transcriptional Network. *Cell Stem Cell* 2014 Oct 3;13(4): 403-18

## **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. S. Jessberger, Institut für Hirnforschung, University Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. A. Muotri, Ph.D., Cellular and Molecular Medicine, University of California San Diego, La Jolla: USA

Dr. N. Nagarajan, Systems Biology, Genome Institute Singapore: Singapore

Dr. A. Schinder, Instituto Leloir, Buenos Aires: Argentina

Dr. V. Lefebvre, Department of Cell Biology, Cleveland Clinic, Cleveland: USA

# 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

### Direktor

Prof. Dr. med. Christian Alzheimer

### Ansprechpartner

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

### Forschungsschwerpunkte

- Neuropsychologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen: Biophysik und Funktion von spannungsabhängigen Ionenkanälen
- Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen
- Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentstehung
- 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 Medizinischen Kliniken 1 und 4 sowie aus der Anästhesiologischen und Neurologischen Klinik des UK Erlangen. Im Rahmen langfristiger wissenschaftlicher Kooperationen kommen regelmäßig Gastforscher aus den USA, aus Südkorea, Tschechien, Ungarn und Rumänien in das Institut.

Im Institut arbeiten insgesamt 84 Beschäftigte, davon sind 26 über Drittmittel finanziert. Die Forschung wird von 19 promovierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, 39 Promovierenden und 19 Beschäftigten des technischen Personals bestritten. In der Berichtsperiode wurde eine Wissenschaftlerin des Institutes auf eine W2-Professur für Physiologie am Universitätsklinikum Aachen berufen (Prof. Dr. A. Lampert), eine weitere Wissenschaftlerin wurde mit einer Heisenberg-Professur der DFG ausgezeichnet (Prof. Dr. K. Zimmermann). Das Forschungsspektrum 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 und optischen 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:

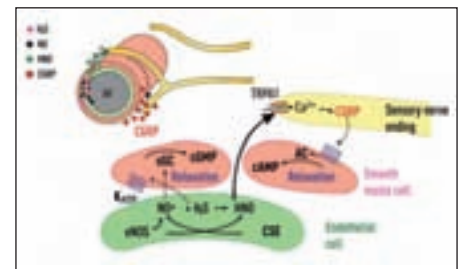
- 1) Rolle von Activin, einem Mitglied der Transforming Growth Factor Familie, als „Master-Molekül“ der glutamatergen und GABAergen synaptischen Übertragung und dessen Bedeutung für kognitive Leistungen, affektives Verhalten und Neuroprotektion;
- 2) Interaktion zwischen einem für die pathologische Amyloidkaskade bei M. Alzheimer wichtigen Enzym (BACE1) und der Aktivität und Expression von neuronalen Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Kanälen.

#### 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 Spinalganglienzellen sowie transfigurierte 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, Metabolite, Toxine und Gasotransmitter sowie deren intrazelluläre Signaltransduktion. Dies schließt

die Untersuchung transgener Mäusestämme ein, denen verschiedene metabotrope und ionotrope Rezeptoren oder thermisch aktivierte Ionenkanäle fehlen (u. a. TRPV1, TRPA1). Spannungsgesteuerte Ionenkanäle (NaV, Kv7.2/7.3, 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.



*HNO-TRPA1-CGRP-Signalweg der neurovaskulären Regulation. Mit TRPA1-Rezeptoren ausgestattete und CGRP freisetzende sensorische Nervenendigungen kommunizieren mit glatten Muskelzellen von arteriellen Gefäßen (AV). Die Endothelzellen produzieren NO und H<sub>2</sub>S, die zu Nitroxyl (HNO) reagieren. HNO kann frei diffundieren und aktiviert TRPA1-Rezeptoren der perivaskulären Nervenendigungen, wobei es durch Ca<sup>2+</sup>-Einstrom zur CGRP-Freisetzung kommt. CGRP aktiviert CGRP-Rezeptoren der glatten Muskelzellen und führt durch cAMP-Erhöhung zur Relaxation. Daneben kann NO über sGC cGMP steigern, und H<sub>2</sub>S kann ATP-sensitive K<sup>+</sup>-Kanäle (KATP) aktivieren, was ebenfalls zur Vasodilatation führt.*

#### 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 Trigeminskern als neurobiologische Grundlage für die Entstehung von Kopfschmerzen. Extrazelluläre Ableitungen von einzelnen Nervenfasern der isolierten Dura mater im Gewebepad 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 zu dieser Aktivierung führen. Zur Erforschung der zentralen Vorgänge bei der Kopfschmerzentscheidung werden die Antworten von Neuronen im spinalen Trigeminuskern sowie die periphere und zentrale Durchblutung registriert. Schließlich wird untersucht, wie bereits angewandte und potentielle therapeutische Prinzipien diese Signalwege 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 schmerzhaften und schmerzlosen Neuropathien untersucht. Insbesondere liegt dabei das Interesse auf Patienten mit definierten Mutationen in Ionenkanälen, deren veränderte Funktionen zu verändertem Schmerzempfinden führen. Es werden Nozizeptoren und Mechanismen untersucht, die zur Schmerzentscheidung, insbesondere dem spontanen neuropathischen Schmerz, beitragen. Verwendete Methoden sind die nicht-invasiven Axon-Reflex-Messungen als indirektes Maß für Neuropeptidfreisetzung und die Psychophysik sowie 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 Schmerzkrankung Erythromelalgie mit und ohne Mutationen in spannungsabhängigen Natriumkanälen;
- 3) Mikroneurographie von C-Fasern und Axon-Reflex-Messung an Patienten mit schmerzhaften 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 Ju-

cken 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

Sachse CC, Kim YH, Agsten M, Huth T, Alzheimer C, Kovacs DM, Kim DY. BACE1 and presenilin/-secretase regulate proteolytic processing of KCNE1 and 2, auxiliary subunits of voltage-gated potassium channels. *FASEB J* 2013, 27: 2458-2467

Vetter I, Hein A, Sattler S, Hessler S, Touska F, Bressan E, Parra A, Hager U, Leffler A, Boukalova S, Nissen M, Lewis R, Belmonte C, Alzheimer C, Huth T, Vlachova V, Reeh P, Zimmermann K. Amplified cold transduction in native nociceptors by M-channel inhibition. *J Neurosci* 2013, 33: 16627-16641

Eberhardt M, Dux M, Namer B, Miljkovic J, Cordasic N, Will C, Kichko TI, de la Roche J, Fischer M, Suárez SA, Bikiel D,

Dorsch K, Leffler A, Babes A, Lampert A, Lennner JK, Schueler M, Messlinger K, Dux M, Neuhuber WL, De Col R. Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain* 2013, 154: 1622-1631

Namer B, Pfeffer S, Handwerker HO, Schmelz M, Bickel A. Axon reflex flare and quantitative sudomotor axon reflex contribute in the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013, 47: 357-363

Kraus T, Kiess O, Hösl K, Terekhin P, Kornhuber J, Forster C. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal – a pilot study. *Brain Stimulation* 2013, Vol 6 (5): 798-804

Jacobi J, Martí MA, Doctorovich F, Högestätt ED, Zygmunt PM, Ivanovic-Burmazovic I, Messlinger K, Reeh P, Filipovic MR. H2S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. *Nat Communications* 2014, 5: 4381

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. S. Bevan, Dr. D. Andersson, King's College, London: UK

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

Prof. Dr. P. Koppainen, University of Turku, Turku: Finland

Prof. Dr. G. Kobal, ALTRIA CS, Richmond: USA

Prof. Dr. E. Jørum, University of Oslo, Oslo: Norway

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

Prof. Dr. S. Werner, ETH Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. Dr. P. Zygmunt, Lund University: Sweden

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

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

Prof Dr. B. Turnquist; Bethel University, St Paul, Minnesota: USA

Prof. Dr. A. Korngreen, Bar Ilan University, Tel Aviv: Israel

Prof. Dr. B. Wallace, Birkbeck College, London: UK

Prof. Dr. E. Fransén, KTH Royal Institute of Technology, Stockholm: Sweden



# 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

### Direktor

Prof. Dr. med. Christoph Korbmacher

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Christoph Korbmacher  
Tel.: +49 9131 8522301  
Fax: +49 9131 8522770  
physiologie2-sekretariat@fau.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 Medizin 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 Arbeitsgruppe angesiedelt, die von dem Extraordinarius Prof. Dr. T. Volk geleitet wird.

Der Forschungsschwerpunkt des Institutes 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 mole-

kularbiologischen 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 Ionen-transportprozessen 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

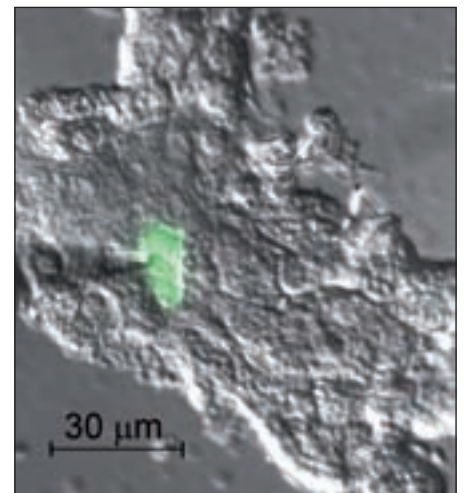
In der Niere und in anderen epithelialen Organen sind Ionenkanäle an der Vermittlung des hochselektiven und regulierten Ionenflusses über die apikale und basolaterale Membran von Epithelzellen beteiligt. Die Ionenkanäle sind bedeutsam für die intrazelluläre Homöostase und für den transepithelialen Elektrolyttransport. 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.

In diesem Kontext werden in dieser Arbeitsgruppe insbesondere 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. Proteasen können die Funktion von Ionenkanälen auch indirekt modulieren. So wurde kürzlich gezeigt, dass der nichtselektive Kationenkanal TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) unter Beteiligung des Protease-aktivierten Rezeptors

vom Typ 2 (PAR2) aktiviert werden kann. TRPV4 ist im distalen Nephron und Sammelrohr stark exprimiert, wobei seine Funktion noch weitgehend unklar ist. TRPV4 gehört zur selben Genfamilie wie die Polycystine (PKD1 und PKD2), deren Mutationen die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) verursachen. Ein Ziel der Arbeitsgruppe ist es, die Funktion und Regulation von TRPV4 im Hinblick auf seine Bedeutung für den tubulären Ionen-transport und das Wachstum von Nierenepithelzysten zu charakterisieren.

Die Arbeitsgruppe verwendet eine Kombination von elektrophysiologischen und molekularbiologischen Methoden, um die funktionelle Interaktion von Ionenkanälen mit verschiedenen Rezeptoren, Agonisten und Regulatorproteinen nachzuweisen und bestimmte molekulare Kanalregionen zu identifizieren, die für die Funktion und Regulation der Kanäle essentiell sind. Die Kenntnis und weitere Erforschung der an der Regulation epithelialer Ionenkanäle beteiligten Mechanismen ist Voraussetzung dafür, die pathophysiologische Bedeutung dieser Prozesse zu verstehen und daraus möglicherweise diagnostische oder therapeutische Konzepte abzuleiten.



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

#### Kardiale Ionenkanäle

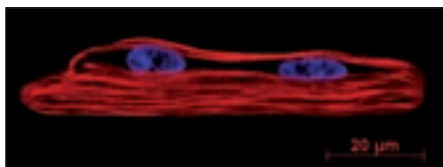
Projektleiter: Prof. Dr. T. Volk

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, bildet sich aber vom Epikard zum Endokard hin zurück.

Dieser wohlorganisierte Ablauf der Erholung von der Erregung ist unter pathologischen Bedingungen, wie beispielsweise einer Herzhypertrophie oder Herzinsuffizienz, empfindlich gestört, was bei diesen Patienten zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod beiträgt. Um die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen, werden in der Arbeitsgruppe an Tier- und Zellkulturmodellen experimentell die an der Steuerung der kardialen Erregungsbildung und -rückbildung beteiligten Ionenkanäle (u. a.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle), ihre Regulation und ihre Pharmakologie untersucht. Im Vordergrund steht dabei die Identifikation von Signalkaskaden, die an der Regulation dieser Ionenkanäle unter pathophysiologischen Bedingungen beteiligt sind. So liegt ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe in der Aufklärung der Rolle des kardialen Mineralokortikoidrezeptors (MR) bei der Regulation kardialer  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Kanäle. 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.



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

## 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 Medizin und

Zahnmedizin und des Bachelorstudienganges 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.

## Ausgewählte Publikationen

Rauh R, Soell D, Haerteis S, Diakov A, Nesterov V, Krueger B, Sticht H, Korbmacher C. A mutation in the beta-subunit of ENaC identified in a patient with cystic fibrosis-like symptoms has a gain-of-function effect. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013, 304: L43-55

Schwoerer AP, Neef S, Broichhausen I, Jacubeit J, Tiburcy M, Wagner M, Biermann D, Didié M, Vettel C, Maier LS, Zimmermann WH, Carrier L, Eschenhagen T, Volk T, El-Armouche A, Ehmke H. Enhanced  $\text{Ca}^{2+}$  influx through cardiac L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels maintains the systolic  $\text{Ca}^{2+}$  transient in early cardiac atrophy induced by mechanical unloading. *Pflügers Arch* 2013, 465(12): 1763-73

Haerteis S, Krappitz A, Krappitz M, Murphy JE, Bertog M, Krueger B, Nacken R, Chung H, Hollenberg MD, Knecht W, Bunnett NW, Korbmacher C. Proteolytic activation of the human epithelial sodium channel by trypsin IV and trypsin I involves distinct cleavage sites. *J Biol Chem* 2014, 289: 19067-19078

Zhao P, Lieu T, Barlow N, Metcalf M, Veldhuis NA, Jensen DD, Kocan M, Sostegni S, Haerteis S, Baraznenok V, Henderson I, Lindström E, Guerrero-Alba R, Valdez-Morales EE, Liedtke W, McIntyre P, Vanner SJ, Korbmacher C, Bunnett NW. Cathepsin S causes inflammatory pain via biased agonism of PAR2 and TRPV4. *J Biol Chem* 2014, 289: 27215-34

Lefèvre CM, Diakov A, Haerteis S, Korbmacher C, Gründer S, Wiemuth D. Pharmacological and electrophysiological characterization of the human bile acid-sensitive ion channel (hBASIC). *Pflügers Arch* 2014, 466: 253-63

Lipid rescue reverses the bupivacaine-induced block of the fast  $\text{Na}^+$  current (I<sub>Na</sub>) in cardiomyocytes of the rat left ventricle. Wagner M, Zausig YA, Ruf S, Rudakova E, Gruber M, Graf BM, Volk T. *Anesthesiology* 2014, 120(3): 724-36

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. N. Bunnett, Ph.D., Monash University (MIPS), Melbourne: Australia

Prof. M.J. Caplan, Yale University, New Haven: USA

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

Prof. D. Alvarez de la Rosa, University of La Laguna, La Laguna, Tenerife: Spain

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

Prof. M.D. Hollenberg, University of Calgary, Calgary: Canada

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

Prof. P. McIntyre, RMIT, Bundoora, Victoria: Australia

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

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

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

# 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

- Genetische Faktoren der geistigen Behinderung
- Genetik komplexer Erkrankungen
- Wachstumsstörungen
- Entwicklungsgenetik

### Struktur der Einrichtung

Das Humangenetische Institut ist in Lehre, Forschung und Krankenversorgung aktiv. Am Institut arbeiteten Ende 2014 insgesamt 54 Beschäftigte, davon 20 wissenschaftliche Beschäftigte (Naturwissenschaftler und Ärzte), 13 Promovierende, 21 technische und administrative Beschäftigte sowie zusätzlich acht Masterstudierende. Zwölf Beschäftigte wurden über Drittmittel finanziert. Neben der genetischen Sprechstunde zur ambulanten Untersuchung, Behandlung und genetischen Beratung von Patienten bietet das Humangenetische Institut verschiedene hochspezialisierte, zytogenetische und molekulargenetische Laborleistungen an. Die Forschung ist in Arbeitsgruppen strukturiert. Beschäftigte des Humangenetischen Institutes sind an verschiedenen Forschungsverbünden (BMBF, Forschergruppen) beteiligt. Der Institutsleiter, Prof. Dr. A. Reis, ist Senatsvorsitzender (FAU) sowie Sprecher des IZKF (Medizinische Fakultät; siehe eigener Bericht). Ferner wurde er 2014 in den Vorstand der Sektion Klinische Genetik der Europäischen Union der Fachärzte gewählt. Prof. Dr. A. Reis betreut die inter fakultäre Core Unit „Ultra-deep Sequencing“ für massiv parallele Sequenzierungen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die klinische und molekulare Syndromologie.

### Forschung

#### Genetische Faktoren der geistigen Behinderung

Projektleiter: PD Dr. R.A. Jamra<sup>1</sup>, PD Dr. C. Zweier<sup>2</sup>, Prof. Dr. A. Reis<sup>3</sup>

Die Aufklärung der genetischen Ursachen der geistigen Behinderung/Intelligenzstörungen ist

ein großer Schwerpunkt am Humangenetischen Institut. Die erste Arbeitsgruppe untersucht autosomal rezessive Formen der Intelligenzstörung in Familien mit blutsverwandten Eltern mittels Autozygotitätskartierung und massiv-paralleler Sequenzierung. Sie identifizierte so mehrere neue Gendefekte und konnte weitere Signalwege identifizieren, die bei dieser genetisch und klinisch sehr heterogenen Erkrankung betroffen sind. So fand sie u. a. hypomorphe Mutationen im PGAP2-Gen, das für ein GPI-Anker-Remodelling Protein kodiert, Mutationen im mitochondrialen Gen C12ORF65 bei Patienten mit milder Intelligenzstörung, spastischer Paraplegie und Strabismus sowie eine Acyl-CoA Reduktasedefizienz als Ursache für eine peroxisomale Erkrankung mit schwerer Intelligenzminderung, Epilepsie und Katarakten. Die zweite und dritte Arbeitsgruppe fokussieren sich auf die Identifikation von Neumutationen als Ursache für Intelligenzstörungen. Funktionsverlust-Mutationen in dem X-gebundenen NAA10-Gen wurden als Ursache für schwere, nicht-syndromische Entwicklungsverzögerung in beiden Geschlechtern identifiziert, ebenso wie Mutationen in CTCF, einem zentralen Molekül der Genomorganisation. Weiterhin trug die zweite Arbeitsgruppe zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patientinnen mit Mutationen in PHF6 und damit wesentlich zur Beschreibung des Phänotypes des Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndroms bei. Für diese Arbeit erhielt die Projektleiterin den Frank-Majewski-Preis 2014. Eine Besonderheit ist die Modellierung der Gendefekte im Tiermodell der Fruchtfliege. So konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass eine veränderte Dosis des Glycoproteins M6A das Lernverhalten in der Fruchtfliege beeinträchtigt, und dass sowohl im Mensch als auch in der Fliege Dosisveränderungen von GPM6A die Cholesterol-Homeostase beeinflussen.

#### Genetik komplexer Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. A. Reis, PD Dr. U. Hüfmeier

Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von meist unbekannten Umwelt- und genetischen Faktoren verursacht. Die Arbeitsgruppen suchen nach genetischen Suszeptibilitätsfaktoren durch Assoziationsstudien an großen Patientenkollektiven. Die Arbeiten wurden teilweise vom BMBF und einem Einzelprojekt der DFG gefördert. An einem bekannten Suszeptibilitätslocus für Spondylitis ankylosans und Zöliakie, der unter anderem das RUNX3-Gen umfasst, wurden weitere Varianten identifiziert, die Suszeptibilitätsfakto-

ren für Psoriasisarthritis darstellen. Bei einer Extremform der Psoriasis, der sogenannten generalisierten pustulösen Psoriasis, die eher mono- oder oligogen vererbt wird, konnte die Arbeitsgruppe bei etwa 40 % der untersuchten Patienten IL36RN-Mutationen nachweisen. Weiterhin konnte ein Patient mit IL36RN-Mutationen erstmals mit Anakinra, einem synthetischen Interleukin-1 Rezeptorantagonist, erfolgreich therapiert werden. Außerdem haben Mitarbeiter des Humangenetischen Institutes in verschiedenen Projekten mit Kollegen aus den Kliniken für Gynäkologie, Chirurgie und Medizin 4 zusammengearbeitet. Themen waren genetische Risikofaktoren bei gynäkologischen Erkrankungen, wie dem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrom, bei Brust- und Ovarialkarzinomen, bei dem Kolonkarzinom und bei chronischen Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter.

#### 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 und genomische Strategien der Positionsklonierung zur Identifikation und funktionellen Charakterisierung von idiopathischem Kleinwuchs und ciliären Wachstumsstörungen durch. Die Arbeiten wurden von DFG, IZKF und ELAN-Fond gefördert. In enger Kooperation mit der Kinderklinik (Prof. Dr. H.G. Dörr) wurde ein großes Patientenkollektiv mit idiopathischen Kleinwuchs aufgebaut, und es wurden in einem genomweiten Ansatz seltene Kopienzahlveränderungen als eine häufige Ursache des Kleinwuchses nachgewiesen. Unter Anwendung der Exom-Sequenzierung gelang es darüber hinaus, MAP4 als Kandidatengen für autosomal-rezessiv vererbten Kleinwuchs zu identifizieren. Defekte in diesem Mikrotubuli-assoziierten Protein führen zu einer Störung der Centrosomen-, Cilien- und Golgi-Bildung.

#### 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 Arbeitsgruppe beschäftigt sich derzeit schwerpunktmäßig mit 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 Erhaltes und der Differenzierung spermatogonaler Stammzellen spielt.

## Lehre

Das Humangenetische Institut ist an der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin und in den Bachelor- und Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie dem Masterstudiengang Zell- und Molekularbiologie beteiligt. Im Berichtszeitraum wurden 15 Abschlussarbeiten (M. Sc.) in Molekularer Medizin sowie Zell- und Molekularbiologie am Humangenetischen Institut angefertigt. Schließlich werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsarbeiten betreut.

## Ausgewählte Publikationen

Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, Hoyer J, Wiesener A, Wieczorek D, Kunstmann E, Reis A, Doerr HG, Rauch A, Thiel CT. Rare copy number variants are a common cause of short stature. *PLoS Genet* 2013, 9(3): e1003365

Gregor A, Oti M, Kouwenhoven EN, Hoyer J, Sticht H, Ekici AB, Kjaergaard S, Rauch A, Stunnenberg HG, Uebe S, Vasileiou G, Reis A, Zhou H, Zweier C. De novo mutations in the genome organizer CTCF cause intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2013, 93(1): 124-31

Körber A, Mössner R, Renner R, Sticht H, Wilsman-Theis D, Schulz P, Sticherling M, Traupe H, Hüffmeier U. Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol* 2013, 133(11): 2634-7

Buchert R, Tawamie H, Smith C, Uebe S, Innes AM, Al Halak B, Ekici AB, Sticht H, Schwarze B, Lamont RE, Parboosingh JS, Bernier FP, Abou Jamra R. A Peroxisomal Disorder of Severe Intellectual Disability, Epilepsy, and Cataracts Due to Fatty Acyl-CoA Reductase 1 Deficiency. *Am J Hum Genet* 2014, 95(5): 602-10

Ekici AB et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int*, 2014, 86(3): 589-99

Popp B, Støve S, Ende S, Myklebust LM, Hoyer J, Sticht H, Azzarello-Burri S, Rauch A, Arnesen T, Reis A. De novo missense mutations in the NAA10 gene cause severe non-syndromic developmental delay in males and females. *Eur J Hum Genet* 2014 doi: 10.1038/ejhg.2014.150

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. A. Schenck, Donders Centre for Neuroscience, Nijmegen: The Netherlands

Prof. A. Barton, University of Manchester, Manchester: UK

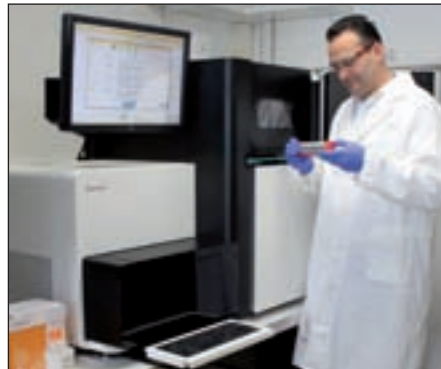
Prof. A. Rauch, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. T. Arnesen, University of Bergen, Bergen: Norway

## Forschungsrelevante Großgeräte

Illumina HiSeq 2500 DNA-Sequenzierautomat

Affymetrix, Genomik-Chip-Plattform



*Laborleiter der Core Unit „Ultradeep Sequencing“, Dr. A. Ekici, mit Sequenziergerät.*



# 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

### Direktor

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Ludwig  
Tel.: +49 9131 8522220  
Fax: +49 9131 8522774  
Andreas.Ludwig@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Mechanismen der kardialen Rhythmogenese und Arrhythmien
- HCN-Kanäle im Nervensystem
- Nierenfunktion bei Sepsis
- 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 (zum 30.6.2013 ausgelaufen) das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als Geschäftsführender Direktor wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie ab. Die Forschungsarbeiten werden durch zwei Professoren, vier habilitierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, sieben promovierende und fünf technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte sind die Funktion verschiedener Ionenkanäle und Austauscher im Herz. Untersucht werden dabei u. a. molekulare Mechanismen der Entstehung des Herzrhythmus. Zudem wird die Rolle von HCN-Kanälen im Nervensystem analysiert. Ein weiterer Schwerpunkt sind Arbeiten zur Nierenfunktion bei Sepsis sowie Bildgebung und Bildanalyse bei Kleintieren.

Es werden molekularbiologische, mausgenetische, elektrophysiologische, Ganztier-Untersuchungsmethoden sowie funktionelle Kernspintomographie eingesetzt. Forschungsförderung besteht u. a. durch die DFG und das BMBF. Zusammen mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie wird ein

Arzneimittelinformationsservice für ärztliche Beschäftigte des UK Erlangen und niedergelassene Ärzte betrieben.

### Forschung

#### Molekulare Mechanismen der kardialen Rhythmogenese und Arrhythmien

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

Die Mechanismen, die der Generierung des Herzrhythmus zugrunde liegen, wurden durch verschiedene Mausmutanten untersucht. Mäuse mit einer Deletion des Natrium/Calcium-Austauschers NCX1 selektiv im Sinusknoten entwickelten eine Bradykardie und Arrhythmien. Mutierte Sinusknotenzellen zeigten irreguläre und seltener auftretende spontane  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale. Die Ergebnisse zeigen, dass NCX1 für die korrekte Rhythmogenese im Sinusknoten erforderlich ist. Eine HCN triple-Mutante (HCN1/2/4-KO) wurde auf elektrophysiologischer Ebene an isolierten Sinusknotenzellen weiter analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass der sinoatriale  $\mu$ -Strom durch die kombinierte Aktivität dreier HCN-Isoformen generiert wird. Wir konnten in früheren Untersuchungen zeigen, dass die Aktivität ventrikulärer HCN-Kanäle bei kardialer Hypertrophie erhöht ist. Die dadurch potentiell erhöhte Arrhythmieeigung isolierter ventrikulärer Myozyten wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. F.U. Müller (Westfälische Wilhelms-Universität Münster) analysiert. In einer Zusammenarbeit mit Prof. K.R. Chien (Karolinska Institut, Stockholm) konnte gezeigt werden, dass der Schrittmacherkanal HCN4 überraschenderweise einen selektiven Marker für das erste Herzfeld in der kardialen Embryonalentwicklung darstellt.



Konditionelle Deletion des Natrium/Calciumaustauschers NCX1 im Sinusknoten. Der Sinusknoten (SAN) ist durch den Nachweis von HCN4 (rot, links) dargestellt. Nach der Gendelektion ist NCX1 (grün, rechts) im Sinusknoten nicht mehr nachweisbar, im restlichen Herz aber unverändert vorhanden.

(Herrmann S, Lipp P, Wiesen K, Stieber J, Nguyen H, Kaiser E, Ludwig A. The cardiac sodium-calcium exchanger NCX1 is a key player in the initiation and maintenance of a stable heart rhythm. *Cardiovasc Res* 2013, 99: 780-8. By permission of Oxford University Press)

#### HCN-Kanäle im Nervensystem

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

Wir konnten zeigen, dass HCN Kanäle bei der Entwicklung von Allodynie und Hyperalgesie bei akuter Inflammation beteiligt sind. Wir haben nun die Rolle von HCN2 in einem chronischen Schmerzmodell untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass das Fehlen von HCN2 in sensorischen Neuronen die Überempfindlichkeit gegenüber Berührung bei chronischer Entzündung vermindert. Die Sensitivität gegenüber Hitzereizen blieb dagegen unverändert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass chronische Entzündung in einer vermehrten Expression von HCN2 in peripheren und spinalen terminalen Endigungen von Nozizeptoren resultiert. Daneben wurde in einer Kooperation mit Prof. Dr. T. Budde (Westfälische Wilhelms-Universität Münster) die Rolle von HCN4 in thalamischen Kerngebieten untersucht.

#### Nierenfunktion bei Sepsis

Projektleiter: Prof. Dr. K. Höcherl

Die Pathophysiologie des akuten Nierenversagens bei Sepsis ist komplex. Eine Hypoperfusion der Nieren aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation scheint dabei ein zentraler pathogenetischer Faktor zu sein. Ein primäres Ziel für die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion bei Patienten könnte deshalb eine Normalisierung der Nierendurchblutung sein. Eine Hyporeaktivität von Vasokonstriktoren, wie z. B. Angiotensin II, wird sowohl bei Patienten als auch in Tiermodellen beobachtet. Das AT1-Rezeptor-assoziierte Protein 1 (Arap1) wird in vaskulären glatten Muskelzellen exprimiert und bedingt eine Erhöhung der Expression des AT1-Rezeptors. Eine Dysregulation von Arap1 könnte deshalb eine Hyporeaktivität von Angiotensin II im Rahmen einer Endotoxinämie verursachen. Wir konnten zeigen, dass nach Injektionen von Lipopolysaccharid (LPS) die Arap1 Expression in Wildtyp-Mäusen verringert ist. Die Injektion von LPS verminderte den arteriellen Blutdruck sowohl in Arap1-KO als auch in Wildtyp-Mäusen, wobei die Sepsis-induzierte Hypotonie in Arap1-KO schneller und ausgeprägter war. Der Endotoxinämie-bedingte Abfall der Arap1 Expression konnte in kultivierten Mesangialzellen durch Inkubation mit pro-inflammatorischen Zytokinen bestätigt werden. Unsere Befunde zeigen, dass eine verminderte Expression von Arap1 zur Entstehung einer Hypotonie im Rahmen einer Endotoxinämie beiträgt, indem die vaskuläre Wirkung von Angiotensin II abgeschwächt wird.

## Pharmakologische Bildgebung und Bildanalyse

Projektleiter: PD Dr. A. Hess

Bildgebung spielt eine immer größere Rolle in Forschung und Klinik, was sich auch in zahlreichen Kooperationen unserer Arbeitsgruppe widerspiegelt. In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 2 konnte der erhöhte Fettgehalt in der Aortenwurzel bei ApoE-defizienten Mäusen nachgewiesen werden. In Zusammenarbeit mit dem Neuropathologischen Institut konnte eine neue Diagnostik der hippocampalen Sklerose etabliert werden, und es konnten Einblicke in das Invasionsverhalten eines Craniopharyngioms gewonnen werden. In einer Kooperation mit Prof. Dr. J. Penninger (Institut für Molekulare Biotechnologie, Wien) wurde bei CLP1 Mausmutanten in der Embryonalentwicklung eine Mikrocephalie nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem die Cortex-Dicke bei CLP1 Mutanten deutlich reduziert ist. Im Rahmen der Emerging Field Initiative der FAU wurden im Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Lebensmittelchemie Arbeiten zu „Neurotrition“ weitergeführt. Es wurde gezeigt, dass für das erhöhte Verlangen nach Chips nicht deren Energiedichte, sondern ein optimales Fett-Kohlenhydratverhältnis der wichtigste Faktor ist. In unserem Hauptforschungsgebiet „Schmerz“ haben wir eine translationale Studie in Kooperation mit Prof. J.S. Mogil (McGill University, Montreal) und Prof. Dr. C. Maihöfner (Klinikum Fürth) durchgeführt. Mittels graph-theoretischer Analyse konnten wir erstmals nachweisen, dass für Schmerz ein spezifisches Interaktionsverhalten der aktivierten Gehirnstrukturen verantwortlich ist. In enger Kooperation mit der Medizinischen Klinik 3 wurde die PreCePRA Studie begonnen. Ziel ist es, unsere Hypothese zu validieren, dass fMRI als früher Prädiktor für den Erfolg einer Anti-TNF Therapie bei rheumatoider Arthritis geeignet ist. Dass prinzipiell fMRI bei der Anti-TNF Therapie als Erfolgsprädiktor sehr gut geeignet ist, konnte eine „proof-of-concept“ Studie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 1 bei Morbus Crohn Patienten zeigen.



Aktivitätsverteilung im Rattengehirn bei Aufnahme von Futter mit optimalem Fett-Kohlenhydrat-Verhältnis (FCH, links) sowie Kartoffelchips (rechts) jeweils im Vergleich zu Standardfutter (STD). Gehirnbereiche, die bei Testfutter stärker aktiviert waren, sind gelb – rot; Areale mit höherer Aktivierung bei Standardfutter grün – blau.

## Lehre

Pharmakologie und Toxikologie wird in den Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Pharmazie gelehrt. Die Ausbildung der Studierenden der Humanmedizin erfolgt durch eine Vorlesung sowie ein Seminar, in dem in Kleingruppen anhand von Fallbeispielen unterrichtet wird. Die Studierenden des Studienganges Molekulare Medizin werden durch eine Vorlesung, ein Seminar sowie F-Praktika unterrichtet. Zudem leistet der Lehrstuhl die Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ gemäß der Approbationsordnung für Apothekerinnen und Apotheker. Das umfasst Vorlesungen in Pharmakologie und Pathophysiologie für Pharmazeuten sowie Seminare und Laborpraktika. Zudem können die Studierenden einen Teil des praktischen Jahres am Lehrstuhl ableisten.

## Ausgewählte Publikationen

Herrmann S, Lipp P, Wiesen K, Stieber J, Nguyen H, Kaiser E, Ludwig A. The cardiac sodium-calcium exchanger NCX1 is a key player in the initiation and maintenance of a stable heart rhythm. *Cardiovasc Res* 2013, 99: 780-8

Mederle K, Schweda F, Kattler V, Doblinger E, Miyata K, Höcherl K, Oike Y, Castrop H. The angiotensin II AT1 receptor-associated protein Arap1 is involved in sepsis-induced hypotension. *Crit Care* 2013, 17: R130

Später D, Abramczuk MK, Buac K, Zangi L, Stachel MW, Clarke J, Sahara M, Ludwig A, Chien KR. A HCN4+ cardiomyogenic progenitor derived from the first heart field and human pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol* 2013, 15: 1098-106

Hoch T, Kreitz S, Gaffling S, Pischetsrieder M, Hess A. Manganesen-enhanced magnetic resonance imaging for mapping of whole brain activity patterns associated with the intake of snack food in ad libitum fed rats. *PLoS One* 2013, 8: e55354

Karaca E et al. Human CLP1 mutations alter tRNA biogenesis, affecting both peripheral and central nervous system function. *Cell* 2014, 157: 636-50

Schnorr S, Eberhardt M, Kistner K, Rajab H, Käßer J, Hess A, Reeh P, Ludwig A, Herrmann S. HCN2 channels account for mechanical (but not heat) hyperalgesia during long-standing inflammation. *Pain* 2014, 155: 1079-90

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. D.M. Chetkovich, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago: USA

Prof. K.R. Chien, Department of Cell and Molecular Biology, Karolinska Institutet: Sweden

Prof. J. Mogil, Department of Psychology, McGill University, Montreal: Canada

Prof. J. Penninger, Institute of Molecular Biotechnology, Vienna: Austria

Prof. A. Tinker, William Harvey Heart Centre, Queen Mary University of London, London: USA

Prof. X. Wehrens, Cardiovascular Research Institute, Baylor College of Medicine, Houston: USA

Prof. K.-W. Yau, School of Medicine, Johns Hopkins University: USA

## Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker, 4,7 Tesla Kleintier-MRT

Zeiss, Konfokales Laserscanning-Mikroskop LSM 5

# Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

## Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

### Adresse

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

### Direktor

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Martin F. Fromm  
Tel.: +49 9131 8522772  
Fax: +49 9131 8522773  
martin.fromm@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Charakterisierung von Arzneimittel-Transportern
- Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen
- Molekulare und klinische Charakterisierung von Therapiezielen im L-Arginin-NO-Nitrat-Stoffwechsel
- Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen
- Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

### 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 (letztere ist zum 30.6.2013 ausgelaufen) das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Als geschäftsführender Direktor des Institutes wechseln sich in zweijährigem Turnus die Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie und für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie ab. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 29 Beschäftigte (davon sechs über Drittmittel finanziert). Die Forschungsarbeiten werden durch sechs promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (davon zwei Fachärzte für Klinische Pharmakologie), zwölf naturwissenschaftliche und medizinische Promovierende und fünf 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 sehr gute 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, Mechanismen von Arzneimittelwechselwirkungen, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), Transporter-Expression und Regulation 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, 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 nicht-steroidale Antiphlogistika oder orale Antidiabetika nicht nur kompetitiv gehemmt, sondern auch durch allosterische Interaktionen beeinflusst werden kann. Gegenwärtig wird mit Hilfe von Struktur-Funktionsbeziehungen untersucht, welche Aminosäuren und Proteinbereiche der Arzneimitteltransporter OATP1B1 und OATP1B3 für Substratbindung und allosterische Modulationen der Transportkinetik verantwortlich sind.

In einer Kooperation mit der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des UK Erlangen wurden weiterhin die Expression sowie die epigenetische Regulation von Arzneimitteltransportern bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches (HNSC-Tumoren) analysiert. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. A. Birkenfeld (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden) konnte der humane, natriumgekoppelte Citrat-Transporter NaCT funktionell charakterisiert werden, dessen mögliche Bedeutung als Zielstruktur für eine Arzneimitteltherapie nun weiter untersucht wird.

#### Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen

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

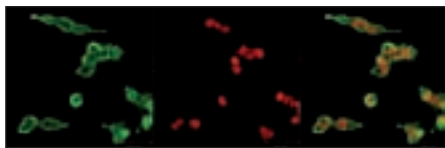
Durch gleichzeitig applizierte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe kann die Transporter-vermittelte Aufnahme oder Elimination von Medikamenten gehemmt werden. Dies führt zu veränderten Plasmakonzentrationen des betroffenen Arzneimittels und kann dessen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen beeinflussen. In Zusammenarbeit mit Kollegen von der Fukushima Medical University (Japan) konnten wir durch in vitro Untersuchungen und eine klinische Studien an gesunden Freiwilligen zeigen, dass grüner Tee zu einer starken Reduktion der Plasmakonzentrationen des  $\beta$ -Blockers Nadolol führt und dass dies vermutlich auf einer Hemmung der Transporter (OATP2A1)-vermittelten Aufnahme von Nadolol durch Inhaltsstoffe (Katechine) des grünen Tees im Dünndarm beruht. In weiteren in vitro und in vivo Untersuchungen am Menschen wurde der Einfluss des Antibiotikums Trimethoprim auf die Pharmakokinetik und die Effekte des sehr häufig eingesetzten Antidiabetikums Metformin untersucht, und zudem wurde der endogene Metabolit N<sup>1</sup>-Methylnikotinamid als möglicher Biomarker für renale, über Kationentransporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen weiter charakterisiert.

#### 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 die Methylarginine ADMA und SDMA, und deren Metabolismus und Transport. In einem IZKF-Projekt untersuchte die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie, des Institutes für Biochemie und des Universitätsklinikums Dresden alternative Metabolisierungswege für Methylarginine. Wir arbeiten zudem an der Identifikation von zellulären Transportmechanismen für Methylarginine. In einem DFG-Projekt konnten wir in Kooperation mit Mitarbeitern vom Institut und von der Poli-

linik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin sowie der Framingham Heart Study (USA) erste prospektive Daten zu erhöhten Nitratwerten im Plasma als Risikomarker für die Gesamtsterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung gewinnen.



Charakterisierung einer Zelllinie mittels konfokaler Laser-scanningmikroskopie, die humanes CAT2A (cationic amino acid transporter 2A) stabil überexprimiert (grün: CAT2A, rot: Zellkerne).

Mit freundlicher Genehmigung durch Springer Science+Business Media: J. Strobel, F. Müller, O. Zolk, B. Endreß, J. König, M.F. Fromm, R. Maas. *Amino Acids, Transport of asymmetric dimethylarginine (ADMA) by cationic amino acid transporter 2 (CAT2), organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1)*, 45, 2013, 989-1002. Mittlerer Teil der Abb. 1d.

## Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen

Projektleiterin: Dr. M. Mieth

In der Einheit für Arzneistoffanalytik 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, Etoposid, Metformin, Clopidogrel, Trimethoprim und einigen  $\beta$ -Lactam Antibiotika, bis hin zu endogenen Substanzen, wie Arginin-derivaten, N<sup>1</sup>-Methylnicotinamid und  $\beta$ -Aminoisobuttersäure. Herausforderungen sind hierbei die teilweise sehr niedrigen Konzentrationen, geringe Probenvolumina und die Bestimmung eines Analyten aus unterschiedlichen Matrices (z. B. LySAT, Plasma, Urin).

## Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

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

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die AMTS. Als Partner von BMG-geförderten Projekten im Rahmen der Aktionspläne für AMTS haben wir die Umsetzung von Maßnahmen zur Verbesserung der AMTS in der Notaufnahme des Klinikums Fürth begleitet. Eine Grundvoraussetzung hierfür war die Schaffung der zur standardisierten Erfassung von unerwünschten Arzneimittelereignissen nötigen Infrastruktur, die jetzt auch über dieses Projekt hinaus zur Verfügung steht und aktuell bereits in mehreren Nachfolgeprojekten genutzt wird. Im BMBF-

Spitzencluster „Medical Valley EMN“ beteiligen wir uns als Projektpartner im Verbund „Therapiesysteme“ an der Entwicklung von Software und chemoinformatischen Datenbanken zur Verbesserung der AMTS in der Psychiatrie. Als Ergebnis von allgemeinem Interesse wurden kritische Inkonsistenzen in offiziellen Verschreibungsinformationen von Arzneimitteln identifiziert und publiziert. Zudem werden in Kooperationsprojekten Fragen der AMTS beim alten Patienten untersucht (z. B. Kombinationen von QT-intervallverlängernden Medikamenten).

## 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, Molekularen Medizin, Pharmazie und des Master-Studienganges Medical Process Management bei. In einem Kooperationsprojekt mit der Technischen Universität München wurde ein Onlinekurs zur Pharmakotherapie häufiger Erkrankungen entwickelt. Studierende der Pharmazie und der Humanmedizin können am Institut einen Teil ihres praktischen Jahres ableisten.

## Ausgewählte Publikationen

König, J., Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev* 2013, 65(3): 944-66

Zolk O, Schnepf R, Muschler M, Fromm MF, Wendler O, Traxdorf M, Iro H, Zenk J. Transporter gene expression in human head and neck squamous cell carcinoma and associated epigenetic regulatory mechanisms. *Am J Pathol* 2013, 182: 234-243

Misaka S, Yatabe J, Müller F, Takano K, Kawabe K, Gläser H, Yatabe MS, Onoue S, Werba JP, Watanabe H, Yamada S, Fromm MF, Kimura J. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2014, 95: 432-438

Kittel A, Müller F, König J, Mieth M, Sticht H, Zolk O, Kralj A, Heinrich MR, Fromm MF, Maas R. Alanine-glyoxylate aminotransferase 2 (AGXT2) polymorphisms have considerable impact on methylarginine and -aminoisobutyrate metabolism in healthy volunteers. *PLoS ONE* 2014, 9: e88544

Schächtele S, Tümen T, Gaßmann K-G, Fromm MF, Maas R. Implementation of warnings from dear doctor letters (Rote-Hand-Briefe): an analysis of medication data from a large cohort of elderly patients. *Dtsch Arztebl Int* 2014, 111: 255-263

Pfistermeister B, Saß A, Criegee-Rieck M, Bürkle T, Fromm MF, Maas R. Inconsistencies and misleading information in

officially approved prescribing information from three major drug markets. *Clin Pharmacol Ther* 2014, 96: 616-624

## Internationale Zusammenarbeit

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

Prof. S. Misaka, Department of Pharmacology, School of Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima: Japan

Prof. S.R. Vasan, MD, Boston University School of Medicine, Boston: 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



# Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz  
(bis Juli 2013)

## Adresse

Krankenhausstraße 9  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8522292  
Fax: +49 9131 8522774  
kay.brune@fau.de

## Leiter (bis Juli 2013)

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

## Ansprechpartnerin

Angelika Münch-Holzmeier  
Tel.: +49 9131 8522293  
Fax: +49 9131 8522774  
Angelika.Muench-Holzmeier@fau.de

## Forschungsschwerpunkte

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

## Struktur der Einrichtung

Die Doerenkamp-Stiftungsprofessur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz bildete mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie sowie dem Lehrstuhl für klinische Pharmakologie und klinische Toxikologie das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie.

Die Doerenkamp-Professur war bis zum 30.06.2013 eingerichtet. Neben dem Vorstand arbeitete eine organisatorische Fachkraft an dieser Stiftungsprofessur. Darüber hinaus bestanden Zusammenarbeiten mit Beschäftigten der anderen Lehrstühle mit Hilfe gemeinsam eingeworbener Drittmittelstellen.

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

## Forschung

### Schmerz- und Rheumamittel (Verbraucherschutz):

#### Missbrauch und Fehlgebrauch

Der erste Schwerpunkt der Doerenkamp-Professur für Innovationen im Tier- und Verbraucherschutz betrifft die Beschäftigung mit den kör-

perlichen Belastungen und Schmerzen beim Ausdauersport. Wir stellten die Theorie auf, dass zahlreiche Menschen vor der Belastung, zum Beispiel durch einen Marathonlauf, die zu erwartenden Schmerzen durch die Vorabnahme von Schmerzmitteln zu vermeiden versuchen. 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. Die Befragung von mehr als 8.000 Teilnehmern des Bonn-Marathons 2010 ergab, dass die Hälfte der Teilnehmer dieses Marathonlaufes typische sogenannte Nicht-Opiat-Analgetika (NSAR, aspirinartige Schmerzmittel, antipyretische Analgetika) bereits vor dem Start eingenommen hatte. Diese Gruppe zeigte im Vergleich zur ähnlich großen und ähnlich konfigurierten Kontrollgruppe eine zwei- bis zehnfach höhere Inzidenz von intestinalen, kardiovaskulären und renalen unerwünschten Wirkungen auf bei kaum verbesserter Leistungsfähigkeit. Magen-Darm-Blutungen, 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. Acetylsalicylsäure (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 im BMJ Open erschienen und hat nicht nur die Öffentlichkeit, sondern auch die Fachkreise aufgeschreckt. Weiterführende Untersuchungen sind in Arbeit. Das Ziel dieser Untersuchungen wird sein festzustellen, ob Sportarten, die ohne die Einnahme von Schmerzmitteln kaum durchzuführen sind, weiterhin als gesundheitsfördernd und empfehlenswert gelten dürfen.

Unsere Forschung lieferte zusätzlich die folgenden Erkenntnisse:

- Paracetamol ist ein selektiver Zykllooxygenase-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 von Paracetamol.
- Die meisten COX-Hemmer mit chronischer Anwendung bei Patienten mit rheumatoider

Arthritis oder Arthrose werden überdosiert, weil der Patient eine akute Schmerzlinderung erwartet, die entsprechenden pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirksubstanzen aber nur ungenügend bei der Dosierung berücksichtigt werden. Die durchgeführten Untersuchungen belegen, dass im Normalfall sehr viel niedrigere Dosierungen als zurzeit üblich ausreichen – vorausgesetzt, Initialdosierungen und ausschleichende Dosisreduktion werden angewendet.

- Die Analyse alter, seit langem verwendeter Wirkstoffe (Metamizol) mit dem von uns entwickelten System zeigt, dass diese Wirkstoffe bei akuten Schmerzen in der Vergangenheit offensichtlich häufig überdosiert wurden.
- Schwere, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) können durch die Bestimmung von Biomarkern (N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid, NT-proBNP) und elektronische Laborkontrolle vermieden bzw. vermindert werden.
- Zusammen mit Dr. M. Küster (Bonn) wurde der Missbrauch von Analgetika bei Laien- und Leistungssportlern aufgedeckt, beschrieben und veröffentlicht.

### 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 gelang es schließlich zu belegen, dass die Anwendung von TNF $\alpha$ -Blockern beim Menschen (Rheumapatienten) als erstes die Schmerzhaftigkeit der entzündeten Gelenke und erst später die Entzündungsreaktion reduziert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Etablierung der funktionellen Kernspin-

tomographie 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.

## Lehre

Die langjährigen Erfahrungen in der Arzneimittelforschung von Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune haben zu zahlreichen Einladungen zu Vorträgen an Fortbildungsveranstaltungen etc. geführt. Er ist darüber hinaus durch viele, allgemein verständliche Artikel, Vorträge und Interviews in Fach- und Laienmedien aktiv gewesen. Zahlreiche derartige Artikel zum Thema Arzneimittelsicherheit (z. B. Deutsche Apothekerzeitung, Deutsches Ärzteblatt, Ärztezeitung, Biospektrum und viele andere mehr) finden sich auf der Homepage des Lehrstuhles. Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune wurde in das Führungsgremium des Weltverbandes der Pharmakologen (IUPHAR) gewählt. Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune wurde im Jahre 2014 erneut für drei Jahre zum Vollmitglied der Arzneimittelkommission in der Deutschen Ärzteschaft berufen.

## Ausgewählte Publikationen

Kuster M, Renner B, Oppel P, Niederweis U, Brune K. Consumption of analgesics before a marathon and the incidence of cardiovascular, gastrointestinal and renal problems: a cohort study. *BMJ Open* 2013 Apr 19;3(4): pii: e002090

Neubert A, Dormann H, Prokosch HU, Bürkle T, Rascher W, Sojer R, Brune K, Criegee-Rieck M. E-pharmacovigilance: development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. *British journal of clinical pharmacology* 2013, 76: 69-77

Stammshulte T, Brune K, Brack A, Augenstein H, Arends G, Gundert-Remy U. Unexpected hemorrhage complications in association with celecoxib. Spontaneously reported case series after perioperative pain treatment in gynecological operations. *Der Anaesthetist* 2014, 63: 958-60

Tiegs G, Karimi K, Brune K, Arck P. New problems arising from old drugs: second-generation effects of acetaminophen. *Expert review of clinical pharmacology* 2014, 7: 655-62

Brune K. Diclofenac: increase of myocardial infarctions at low doses? *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014, 23: 326-8

Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 2014 Nov 27. doi: 10.1002/ejp.621

## Forschungsrelevante Großgeräte

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



Enzyme und metabolische Schritte involviert in die chemische Umwandlung von Paracetamol im menschlichen Körper

(Modifiziert und transponiert von: 'Pharmacogenomics of acetaminophen in pediatric populations: a moving target', Krasniak et al., *Front Genet.* 2014; mit Genehmigung des Verlages. Aus K. Brune: 'Paracetamol: gefährlicher, als man denkt!': ChiuZ, 2015, in Druck).

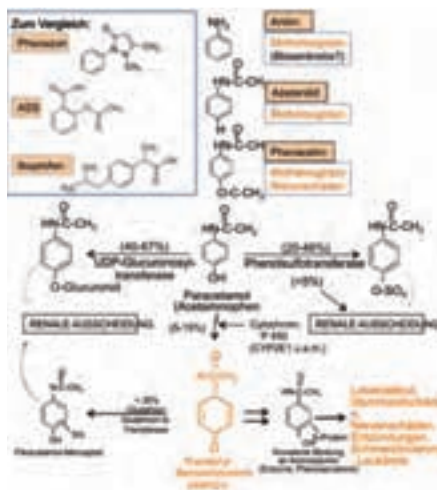
Abkürzungen:

SUL: Enzyme mit sulfatierender Wirksamkeit

UG: Enzyme, die zur Glukuronidierung führen

CYP: Arzneimittel metabolisierende (oxidierende) Enzyme

GS: Glutathion-S-Transferasen



Vom Anilin zum Paracetamol: Der komplexe Ausscheidungswege führt zu zahlreichen Risiken und Problemen (modifiziert und transponiert aus: 'Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions': *Eur J Pain*, 2014; mit Genehmigung des Verlages).

# 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

### Direktor

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

- 200 Jahre UK Erlangen, 1815 – 2015
- Galen-Handbuch und Repertorium der galenischen Schriften
- Rezeptionen antiker Psychopathologie
- Aussatz und frühmoderne Gesundheitspolitik in süddeutschen Reichsstädten
- Ernst Wilhelm Baader (1892 – 1962) und die Arbeitsmedizin im Nationalsozialismus
- Medizinische Verbrechen und soziale Praxis des Terrors – SS-Ärzte in den Konzentrationslagern, 1934 – 1945
- NS -"Euthanasie" in Erlangen – T 4-Aktion und B-Kost
- Die Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie im NS
- Zur Etablierung medizinischer Anwendungen der Röntgentechnik: Strahlenschäden, Strahlenschutz und Strahlentherapie in der ersten Hälfte des 20. Jh.
- Deutsch-Polnische Medizingeschichte
- Hospital- und Krankenhausgeschichte
- Medizingeschichte im Objekt – medizinhistorisches Sammeln und Ausstellen

### Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Geschichte der Medizin bildet zusammen mit der Professur für Ethik in der Medizin (siehe eigener Bericht) 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 18 Beschäftigte, davon 14 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (auch Teilzeitanstellungen). Am Lehrstuhl für Geschichte der Medizin werden zwölf Doktorarbeiten betreut, zwei wissenschaftliche Buchreihen und die Fachzeitschrift „Medizinhistorisches Journal“ herausgegeben.

### Forschung

#### 200 Jahre UK Erlangen, 1815 – 2015

Projektleiter: Prof. Dr. K.-H. Leven, A. Plöger  
Laufzeit: 2013 – 2015

Förderung: UK Erlangen

Zum 200-jährigen Geburtstag des UK Erlangen im Herbst 2015 wird eine historische Gesamtdarstellung (Böhlau Verlag) vorgelegt; die Chronologie der Entwicklung aus kleinen, eher improvisierten Anfängen zum modernen Großklinikum ist ebenso Thema wie die Entwicklung der medizinischen Einzelfächer, die Abfolge bedeutender Fachvertreter, Innovationen und die bauliche Entwicklung. Besonderes Augenmerk wird auf die Erlanger Universitätsmedizin im 20. Jh. gerichtet, inklusive der Zeit des Nationalsozialismus (NS).

#### 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.). Das Galen-Handbuch wird Galen, sein Wirken und seine Wirkung darstellen und in Form eines Repertoriums seine Schriften nach wissenschaftlichen Kriterien erfassen (siehe Kongresse).

#### 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. Hierdurch 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 Problematisierung von Traumbegriffen in Bezug auf die Medizin der byzantinischen Spätantike sowie des 19. Jahrhunderts.

#### Aussatz und frühmoderne Gesundheitspolitik in süddeutschen Reichsstädten

Projektleiter: PD Dr. F. Dross, Dr. A. Kinzelbach  
Das Projekt geht von der paradigmatischen Qualität des Umgangs mit „unreinen“ Personen im Aussatz aus und versucht, auf dieser Grundlage eine vormoderne Gesundheitspolitik frühneuzeitlicher Reichsstädte konzeptionell zu fassen. Ziel sind Aussagen über die Reichweite einer städtischen Gesundheitspolitik in statu nascendi.

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

Projektleiter: Prof. Dr. K.-H. Leven, P. Rauh  
Laufzeit: 2011 – 2013

Förderung: Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft und Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)  
Das Projekt analysierte 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, inklusive der sogenannten „Vergangenheitsbewältigung“. Die abschließende Buchpublikation erfolgte im Mai 2013.

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

Projektleiter: Prof. Dr. K.-H. Leven, P. Rauh  
Förderung: Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, DFG-Projekt 2013 - 2016  
Gegenstand des inhaltlich zweigeteilten Projektes ist die gruppenbiographische Erforschung der Schutzstaffel (SS)-Mediziner, die von 1934 bis 1945 in den NS-Konzentrationslagern (KZ) 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 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.

#### NS -"Euthanasie" in Erlangen – T 4-Aktion und B-Kost

Projektleiter: Prof. Dr. K.-H. Leven, Dr. S. Ude-Koeller

Förderung: Forschungsförderung Medizin am UK Erlangen (2014), Staedtler-Stiftung  
Das Projekt arbeitet die „Aktion T4“ und das

Hungersterben in der Heil- und Pflegeanstalt Erlangen interdisziplinär auf und untersucht dabei die Krankenmordaktionen multiperspektivisch im klinischen und städtischen Kontext. Das Vorhaben erschließt bislang nicht ausgewertete Quellenbestände, untersucht die unterschiedlichen (Tat-)Beiträge aller beteiligten Akteure und Instanzen und rekonstruiert Lebensgeschichten von Opfern der NS-„Euthanasie“.

### **Die Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im NS**

Projektleiter: PD Dr. F. Dross, PD Dr. W. Frobenius, Dr. U. Thoms (ab 2014)  
Das Forschungsprojekt beleuchtet die Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie (DGG) während der NS-Zeit. Von Interesse sind zum einen der Vorgang der Anpassung der Gesellschaft an die neuen Machtverhältnisse und die frühzeitig geäußerten gesundheits-, standes- und rassepolitischen Maßgaben („Gleichschaltung“), sodann das Agieren der Vorstände als Kommunikationskanäle der Reichsleitung innerhalb der Ärzteschaft und als Vertreter fachärztlich-gynäkologischer Interessen in den einschlägigen „Reichsarbeitskreisen“. Deutlich wird dies an der Organisation und Durchführung der großen Tagungen der DGG in den Jahren 1933, 1935, 1937 und 1941 sowie an den Publikationen der DGG, dem „Archiv für Gynäkologie“ sowie dem „Zentralblatt für Gynäkologie“.

### **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 beriet das Siemens MedArchiv bei der Entwicklung und Realisierung des Siemens MedMuseums zur Geschichte der Medizintechnik und kuratierte den Ausstellungsbereich „Strahlenschutz und Strahlentherapie“ (Eröffnung des Siemens MedMuseums am 23. Mai 2014).

### **Deutsch-Polnische Medizingeschichte**

Projektleiter: PD Dr. F. Dross  
Seit 2005 ist der Projektleiter im Vorstand der Deutsch-Polnischen Gesellschaft für Geschichte der Medizin aktiv. Im Zentrum der Aktivitäten stehen abwechselnd in Polen und in Deutschland veranstaltete medizinhistorische Tagungen (siehe Kongresse).

### **Hospital- und Krankenhausgeschichte**

Projektleiter: PD Dr. F. Dross

Im Zentrum stehen übergreifende Fragen der Hospital- und Krankenhausgeschichte aus der Geschichte medizinischer Versorgung durch (Groß-)Institutionen. Im Januar 2014 übernahm der Projektleiter den Vorsitz in der Deutschen Gesellschaft für Krankenhausgeschichte.

### **Medizingeschichte im Objekt – medizinhistorisches Sammeln und Ausstellen**

Projektleiter: PD Dr. F. Dross

Förderung: Universitätsbund Erlangen-Nürnberg  
Die Medizinische Sammlung Erlangen wurde 2000 konstituiert, um in Patientenversorgung, Forschung und Lehre nicht weiter benutzte Instrumente und Geräte zu bewahren und medizinhistorisch zu erschließen.

### **Lehre**

Veranstaltungen:

Kurs der Medizinischen Terminologie (1. Semester Medizin/Zahnmedizin): Grundlagen der medizinischen Fachsprache und Einführung in die Kultur der Medizin auf dem Weg über die Sprache;

Querschnittsbereich Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin (Q 2, 7. Semester Medizin): ausgewählte medizinhistorische und -ethische Themen; Unterrichtsmethoden: Textarbeit, Falldiskussionen, Rollenspiele, Referate, Präsentationen, Exkursionen (in Kooperation mit dem Deutschen Medizinhistorischen Museum Ingolstadt, Prof. Dr. M.M. Ruisinger). „Wissenschaftsgeschichte und Ethik“ (Studiengang Molekulare Medizin), „Medizin des Alterns“ (Q 7), Einführung in die Klinische Medizin, Teil Ethik. Regelmäßige Wahlpflichtfach-Seminare zu „Sterben und Tod in anthropologischer Perspektive“ (mit Lehrstuhl für Anatomie I, Prof. Dr. W. Neuhuber), Einführung in die Methoden der Medizingeschichte.

Beteiligung am Masterstudiengang „Mittelalter- und Renaissance-Studien“ der Philosophischen Fakultät, Seminare in Kooperation mit Dozenten der Philosophischen Fakultät. Mittägliche Vorlesungsreihe „Jenseits des Tellerrands“ (aktuelle Forschungen aus den Themenfeldern Geschichte und Ethik der Medizin) und abendliche „Medizinhistorische Vortragsreihe“ mit auswärtigen Gästen.

### **Ausgewählte Publikationen**

Metzger N. Battling Demons with Medical Authority. Werewolves, physicians and rationalization. In: History of Psychiatry 24 (2013): 341–355

Rauh P, Leven KH. Ernst Wilhelm Baader (1892-1962) und die Arbeitsmedizin im Nationalsozialismus. (= Medizingeschichte im Kontext, Bd. 18). Frankfurt/M., Berlin, Bern: Peter Lang, 2013

Dross F. Hospital / Krankenhaus. In: Europäische Geschichte Online (EGO), hg. vom Leibniz-Institut für Europäische Geschichte (IEG), Mainz 2014-03-20

Metzger N. Railway Spine, Shell Shock and Psychological Trauma. The limits of retrospective diagnosis. In: Trauma and Traumatization in Individual and Collective Dimensions. Insights from Biblical Studies and Beyond, ed. by E.-M. Becker, J. Dochhorn, E. Holt, Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 2014: 43–61

Prüll L, Rauh P (Hg). Krieg und medikale Kultur. Patientenschicksale und ärztliches Handeln in der Zeit der Weltkriege 1914-1945, Göttingen: Wallstein 2014

Ude-Koeller S. „ein bißchen verkrüppelt, aber doch der Alte geblieben.“ Kriegsinvalide im Ersten Weltkrieg. In: Zeitschrift für medizinische Ethik 60 (2014): 259-269

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

19. – 22.09.2013: Medizin und Sprache – die Sprache der Medizin: XIV. Medizinhistorische Gemeinschaftstagung, Magdeburg

03. – 04.10.2013: Fortbildungsseminar des Fachverbands Medizingeschichte „Medizin in der Antike“

17. – 19.10.2013: Internationales Symposium „Galen aus Pergamon. Medizin und Philosophie in der römischen Kaiserzeit“, Erlangen

10. – 12.10.2014: 50 Jahre Deutsche Gesellschaft für Krankenhausgeschichte, Münster





# 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

### Leiter

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
- Medizin und Menschenrechte
- Human Rights in Healthcare (EFI-Projekt)
- Global Health Ethics und Medizinphilosophie

### 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 18 Beschäftigte. Die Forschungen werden durch 16 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler durchgeführt, davon zehn in Teilzeitanstellungen. 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 zehn wissenschaftliche Fachbuchreihen herausgegeben und circa 20 Doktorarbeiten betreut. Die Professur für Ethik in der Medizin ist insbesondere in den Forschungsbereichen „Klinische Ethik und Ethikberatung“, „Medizin und Menschenrechte“ sowie „Global Health Ethics und Medizinphilosophie“ 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 eine zusätzliche institutionelle Verankerung im „Forum Medizin und Menschenrechte“.

Der Forschungsbereich „Global Health Ethics und Medizinphilosophie“ umfasst internationale Fragestellungen gerechter Gesundheitsversorgung und medizinthoretische Fragen des Krankheitsbegriffes sowie ethische Aspekte von Eingriffen zur Erweiterung der Lebensspanne (bis zur „Athanasie“) oder zur Verbesserung kognitiver und emotionaler Fähigkeiten.

### Forschung

#### Klinische Ethik und Ethikberatung

Projektleiter: Prof. Dr. A. Frewer, PD Dr. L. Bergemann, Dr. D. Dörr, L. Fröhlich-Güzelsoy, Dr. K. Krása, Dr. Dr. D. Preuß, A. Koberg

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 sowie die Evaluation von Ethikberatung. Im Projekt „Klinische Ethik und Patientenperspektive“ 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. 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.

#### Medizin und Menschenrechte

Projektleiter: Prof. Dr. A. Frewer, W. Bornschlegel, H. Furtmayr, Dr. K. Krása, M. Mylius, Dr. M. Schmidhuber

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 rechtsbasierten 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 werden eine öffentliche Ringvorlesung organisiert und die Fachbuchreihe „Medizin und Menschenrechte“/„Medicine and Human Rights“ herausgegeben.

#### Human Rights in Healthcare (EFI-Projekt)

Projektleiter: Prof. Dr. A. Frewer (in Kooperation mit Prof. Dr. H. Bielefeldt, UN-Sonderberichterstatter), Dr. M. Schmidhuber, F. Scheller

Das Emerging Fields Projekt „Human Rights in Healthcare“ erforscht für unsere Gesellschaft zentrale Fragen an der Schnittstelle von Menschenrechten und Medizinethik im Gesundheitswesen. Es geht darum, den Umgang mit konfligierenden Ansprüchen auf notwendige Unterstützungsleistungen zur persönlichen Autonomie im Gesundheitswesen praxisnah zu beschreiben als auch normativ aus Sicht von Menschenrechten und Medizinethik zu konturieren. Dies geschieht in interdisziplinärer Kooperation zwischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus den Fachbereichen Medizin, Ethik, Recht, Philosophie, Sozialwissenschaft, Politikwissenschaft und Literaturwissenschaft. Inhaltlich geht es u. a. um Gerechtigkeit bei Dialyse und Transplantation, neuartige Verteilungskonflikte bei internationaler Patienten-Mobilität, gezielte Förderung von Gesundheitsmündigkeit, Beiträge zu „Health-Empowerment“ vulnerabler Gruppen sowie angemessene Hilfestellungen in der Sterbephase.

## Global Health Ethics und Medizinphilosophie

Projektleiter: Prof. Dr. A. Frewer, Dr. A. Reis, Dr. M. Schmidhuber, Dr. S.L. Sorgner  
Das Feld „Global Health Ethics und Medizinphilosophie“ erörtert internationale Fragestellungen gerechter Gesundheitsversorgung sowie moralische Facetten von Medizintheorie und Krankheitsbegriff, die von der Auseinandersetzung mit Fragen der Lebensspanne und der Definition des Krankheitsbegriffes bis hin zur Präimplantationsdiagnostik und der Tiefen Hirnstimulation reichen. Im Rahmen der Forschung laufen u. a. in Kooperation mit der Weltgesundheitsorganisation die internationale Ausstellung „Global Health Ethics“ sowie die Buchreihe „Ars moriendi nova“.

## 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 Altern“ (Q 7) ist das Institut am Modul „Umgang mit dem Alter in Geschichte und Gegenwart“ beteiligt. Darüber hinaus ist die Professur 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 Griechisch-Kenntnisse) 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, Kommunikationskompetenz bei Fehlern, 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, Schmidt K, Bergemann L. (Hrsg.) Fehler und Ethik in der Medizin. Neue Wege für Patientenrechte. JEK 2013, 6. Würzburg

Frewer A, Bruns F. (Hrsg.) Klinische Ethik. Konzepte und Fallstudien. 2013 Freiburg

Emrich IA, Fröhlich-Güzelsoy L, Bruns F, Friedrich B, Frewer A. Clinical Ethics and Patient Advocacy. The Power of Communication in Health Care. HEC Forum 2014, 26(2): 111-24

Frewer A, Reis A, Bergemann L. (Hrsg.) Gute oder vergütete Behandlung? Ethische Fragen der Gesundheitsökonomie. JEK 2014, 7. Würzburg

Frewer A, Schmidt U. (Hrsg.) Forschung als Herausforderung für Ethik und Menschenrechte. Jahrbuch Medizin-Ethik 27, 2014, Köln

Erices R, Frewer A, Gumz A. Testing Ground GDR: Western Pharmaceutical Firms conducting Clinical Trials Behind the Iron Curtain. J Med Ethics 2014 Oct 23. pii: medethics-2013-101925

## Internationale Zusammenarbeit

Dr. A. Reis, World Health Organization, Geneva: Switzerland  
Prof. U. Schmidt, Ph.D., Rutherford College, University of Kent, Canterbury: UK

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

29.05.2013: Workshop des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Warte-„Listen“. Gerechtigkeit und Ethik in der Medizin, Erlangen

12. – 13.09.2013: International Brocher Conference „Research within Bounds“ (Geneva) Professorship for Medical Ethics in Cooperation with University of Kent (GB) and University of Neuchâtel (SUI), Genf

02.11.2013: 12. Ethiktag des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Gute oder vergütete Behandlung? Erlangen

26.04.2014: Kick-Off Workshop des EFI-Projekts „Human Rights in Healthcare“, Nürnberg

21.05.2014: Workshop des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin in Kooperation mit SAKI/BMBF/EFI: „Der überwachte Patient“, Erlangen

18.10.2014: 13. Ethiktag des Klinischen Ethikkomitees und der Professur für Ethik in der Medizin: Demenz und Ethik in der Medizin, Erlangen

21. – 22.11.2014: Tagung „Autonomie und Menschenrechte am Lebensende“, Erlangen EFI-Forscherguppe



# 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

### Direktor

Prof. Dr. rer. nat. Olaf Gefeller

### Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Olaf Gefeller  
Tel.: +49 9131 8522750  
Fax: +49 9131 8522721  
Olaf.Gefeller@imbe.med.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 zehn wissenschaftliche Beschäftigte (neun promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, eine Promovierende) sowie zwei weitere Beschäftigte (Stand Ende 2014). 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 24 Knoten zur Verfügung.

### Forschung

#### Computational Biostatistics

Projektleiter: Dr. W. Adler, Prof. Dr. O. Gefeller, Dr. B. Hofner, Dr. A. Mayr  
Die statistische Analyse hochdimensionaler Daten, die eine große Anzahl an erklärenden Merkmalen enthalten, hat in der biomedizinischen Praxis zunehmend an Bedeutung gewonnen. Folglich werden statistische Methoden benötigt, mit denen Daten mit komplexen Abhängigkeitsstrukturen analysiert werden und mit deren Hilfe informative, erklärende Merkmale für eine Zielgröße von nichtinformativen Merk-

malen getrennt werden können. Boosting ist eine der vielversprechendsten statistischen Methoden, mit der diese Probleme adressiert 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 multipler 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-Merkmalss Selektion. Der neue Boosting-Algorithmus erlaubt die gleichzeitige Merkmalsselektion und die Schätzung der Effekte der selektierten Merkmale. Im Rahmen des Projektes 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 European Surveillance System on Contact Allergies – Data Centre (ESSCA-DC) derartige Daten auf europäischer Ebene gesammelt und analy-

siert, 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 2014 wurde eine Querschnittsstudie („Erkling Sun 2014“) zu Wissen und Verhalten bezüglich Sonnenschutz in Kindergärten der Region durchgeführt, um Ansatzpunkte für Verbesserungen der Primärprävention in diesem Setting zu identifizieren.

#### 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 Institutes 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 ebenso federführender Rolle wie bei einer Untersuchung zur multimodalen Therapie des Rektum-Karzinoms (CAO/ARO/AIO-04) sowie zur Radiochemotherapie lokal weit fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren der Stadien III und IVA-B (PACCIS) und zum Stellenwert einer Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie mit Gemcitabin bzw. FOLFIRINOX (CONKO-007 Studie);
- die Multizentrische „German Chronic Kidney Disease Study“ (GCKD; siehe eigener Bericht) unter federführender Koordination der Medizinischen Klinik 4 des UK Erlangen, gefördert vom BMBF sowie dem Kuratorium für Hemodialyse;
- der Aufbau des Deutschen Gewichtskontrollregisters und die biometrische Begleitung einer multizentrischen Studie zur Therapie von Essstörungen (INTERBED) an der Psychosoma-

tischen und Psychotherapeutischen Abteilung in der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik des UK Erlangen, jeweils gefördert vom BMBF im Rahmen des Kompetenznetzwerkes 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 für Biometrie und Epidemiologie am Querschnittsbereich I der Humanmedizin beteiligt (Vorlesung und Übung in Kleingruppen, je eine Semesterwochenstunde (SWS)). Als Wahlpflichtfach für Studierende der Humanmedizin wird ein Seminar „Planung und Auswertung klinischer und experimenteller Studien“ (zwei SWS) angeboten, das von den Studierenden genutzt werden kann, um die Fragestellung und die statistischen Probleme ihrer Dissertation darzustellen, welche dann von Lehrstuhl-Beschäftigten und anderen Teilnehmern diskutiert und möglichst gelöst werden. Eine Einführung in Biometrie und Epidemiologie (Vorlesung und Übung, je eine SWS) ist zudem curriculärer Bestandteil des Bachelor-Abschnittes im Studiengang Molekulare Medizin, zusammen mit einem curricularen Blockseminar (zwei 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, drei SWS) im Modul 2.2 „Gesundheitsmanagement II“ verantwortlich. Für ein Wahlpflicht-Angebot in der Master-Phase des Studienganges 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

Keller AK, Uter W, Pfahlberg AB, Radespiel-Tröger M, Gefeller O. Seasonality of cutaneous melanoma diagnoses: a comprehensive comparison of results in Bavaria and Northern Ireland. *Melanoma Res* 2013, 23(4): 321-30

Gefeller O, Li J, Uter W, Pfahlberg AB. The impact of parental knowledge and tanning attitudes on sun protection practice for young children in Germany. *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11(5): 4768-81

Mayr A, Schmid M. Boosting the concordance index for survival data--a unified framework to derive and evaluate biomarker combinations. *PLoS ONE* 2014, 9(1): e84483

Mayr A, Binder H, Gefeller O, Schmid M. The evolution of boosting algorithms. From machine learning to statistical modelling. *Methods Inf Med* 2014, 53(6): 419-27

Schwitulla J, Brasch J, Löffler H, Schnuch A, Geier J, Uter W. Skin irritability to sodium lauryl sulfate is associated with increased positive patch test reactions. *Br J Dermatol* 2014, 171(1): 115-23

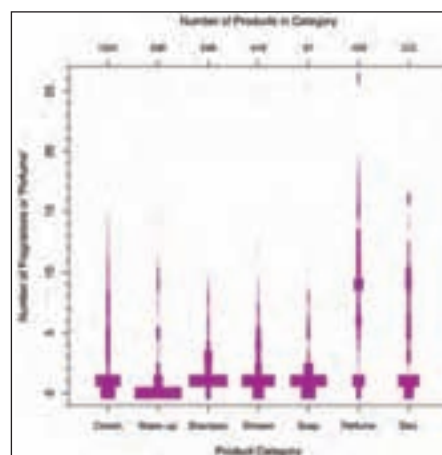
Uter W, Schmid M, Schmidt O, Bock C, Wolter J. Cobalt release from earrings and piercing jewellery – analytical results of a German survey. *Contact Dermatitis* 2014, 70(6): 369-75

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. Duus Johansen, Gentofte Hospital, Copenhagen: Denmark

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

Prof. A.-M. Giménez-Arnau, Hospital del Mar, Barcelona: Spain



Verteilung der Häufigkeit von Duftstoffen in verschiedenen Kategorien kosmetischer Produkte als modifizierter „Violin-Plot“. Dieser berücksichtigt das diskrete Niveau der Zählraten und entspricht einem zentrierten Histogramm. Die untersten Rechtecke stellen beispielsweise den Anteil von Produkten dar, die laut Verpackung keinen der 26 kennzeichnungspflichtigen Duftstoffe oder die Angabe „Perfume“ enthielten.

(Aus: Uter W, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: I. Fragrances. *Contact Dermatitis* 2013, 69: 335–341. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.)



# Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

## Lehrstuhl für Medizinische Informatik

### Adresse

Wetterkreuz 13  
91058 Erlangen-Tennenlohe  
Tel.: +49 9131 8526720  
Fax: +49 9131 8526754  
www.imi.med.uni-erlangen.de

### Direktor

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

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

### Struktur der Einrichtung

Der Stiftungslehrstuhl 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 Nutzung elektronischer Krankenakten, die Integration wissensverarbeitender Funktionen in Krankenhausinformationssysteme, 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 Inhaber des Lehrstuhles 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

#### Prozessunterstützung durch Informationssysteme im Gesundheitswesen

Eine der großen Herausforderungen bei der Konzeption und Ausgestaltung von Informationssystemen des Gesundheitswesens ist deren sektorübergreifende Interoperabilität, um die optimale Prozessgestaltung in der Kooperation der verschiedenen Leistungserbringer des ambulanten und stationären Sektors für die bestmögliche Patientenversorgung zu realisieren. Zur Erhöhung der Patientensicherheit sollen dabei integrierte wissensverarbeitende Funktionen bereitgestellt werden. In letzter Konsequenz muss diese elektronische Vernetzung auch die Patienten mit einbeziehen. Mit der Vision des Shared Decision Making werden z. B. 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 Forschungsarbeiten in Drittmittelprojekten mit nationalen und internationalen Partnern unterstützt der Lehrstuhl Pilotprojekte innerhalb des klinischen Arbeitsplatzsystems SOARIAN® beispielsweise zur vollständigen, Workflow-basierten, elektronischen Tumordokumentation sowie bei der Einführung eines umfassenden Pflegedokumentationssystems.

#### Medizinische Ontologien und Wissensverarbeitung

Im Bereich der medizinischen Wissensverarbeitung 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.

Beim BMBF-Projekt „Personalisierte Pharmakotherapie in der Psychiatrie“ wird ein Softwaremodul zur individualisierten, optimierten Pharmakotherapie für den ambulanten und stationären Bereich konzipiert, prototypisch umgesetzt und in Bezug auf seine Akzeptanz und Nutzbarkeit evaluiert.

Ein weiteres Projekt implementiert wissensba-

sierte Unterstützungsfunktionen 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. In diesem Kontext beschäftigt sich der Lehrstuhl auch mit allen Aspekten der Nutzung von Software als Medizinprodukt.

#### 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. In einer ganzen Reihe größerer und kleinerer Studien und Projekte wurden Methoden, wie Thinking Aloud, oder Fragebögen angewendet, um Anforderungen an IT Systeme und Prozesse zu erheben oder etablierte Prozesse zu evaluieren und zu optimieren.

Damit diese Evaluationen aber nicht nur als Rückschau nach der Einführung einer neuen Technologie vorgenommen werden können, beteiligt sich der Lehrstuhl auch am Spitzenclusterprojekt „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 Daten

Die elektronische Dokumentation im klinischen Behandlungsprozess bietet enorme Potentiale für eine Wiederverwendung der so generierten Daten (Secondary Use) für die medizinische Forschung und Qualitätssicherung. Wir beschäftigen uns in diesem Kontext mit der datenschutzkonformen Speicherung und Bereitstellung von Daten, deren semantischen Analyse/Annotation/Strukturierung sowie der effizienten Abfrage, Präsentation und Visualisierung hochdimensionaler medizinischer Datensätze.

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. Für einen Vortrag über dieses Projekt „Datenschutzkonforme Sekundärnutzung strukturierter und freitextlicher Daten mittels Cloud-Architektur“ wurde I. Leeb der Telemed-Preis 2013 verliehen.

Im BMBF-geförderten IDRT-Projekt (Integrated Data Repository Toolkit) wurden nachhaltig nutzbare Werkzeuge zur optimierten Erschließung und Abfrage biomedizinischer Daten entwickelt.

### **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. Für die Einbindung eines entsprechenden Electronic Data Capture Systems zur webbasierten Erfassung patientenbezogener Forschungsdaten in die jeweiligen Forschungsprozesse hat der Lehrstuhl für Medizinische Informatik für die Polyprobe-Studie, das deutschlandweite Register für chronische Nierenerkrankungen (GCKD) und die CONKO-007-Studie zur Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom die IT-Infrastruktur konzipiert und bereitgestellt.

Weiterhin beschäftigt sich der Lehrstuhl mit der IT-Unterstützung für Biobanken sowie der Wiederverwendung 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-Arbeitsgruppe „Nutzung von elektronischen Patientenakten für die klinische Forschung“.

Die im BMBF-Projekt „KIS-basierte Patientenrekrutierung für klinische Studien“ entwickelten Konzepte und Technologien zur Optimierung der Rekrutierung von Patienten für klinische Studien wurden in verschiedenen Studien der Medizinischen Fakultät eingesetzt und konnten dabei Verbesserungen sowohl in der Anzahl der rekrutierten Patienten als auch hinsichtlich der Spezifität erreichen.

Im durch die EFPIA/IMI unterstützten EHR4CR-Projekt sind wir beteiligt an der europaweiten Konzeption und Entwicklung einer Kliniken-übergreifenden Suite von Technologiekomponenten zur Optimierung der Feasibilityphase, Patientenrekrutierung, Studiendurchführung und Pharmakovigilanz.

### **Translationale Tumorforschung**

Ein besonderer thematischer Schwerpunkt bei der Verarbeitung und Nutzung klinischer Daten stellt für uns die Versorgung von Tumorkranken sowie die translationale Tumorforschung dar. Beispielsweise war mit der Einführung eines neuen Tumordokumentationssystems 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. Hierbei 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.

### **Lehre**

Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik ist in der studentischen Ausbildung für die Humanmedizin (Querschnittsbereich Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie), Informatik (Nebenfach Medizinische Informatik), den Master-Studiengang Medical Process Management sowie die B.Sc./M.Sc. Studiengänge Medizintechnik engagiert.

In diesem Zusammenhang entstanden in den Jahren 2013 und 2014 insgesamt drei Bachelorarbeiten, sechs Masterarbeiten, zwei Diplomarbeiten und vier Dissertationen.

### **Ausgewählte Publikationen**

Zunner C, Bürkle T, Prokosch HU, Ganslandt T. Mapping local laboratory interface terms to LOINC at a German university hospital using RELMA V.5: a semi-automated approach. *J Am Med Inform Assoc* 2013, 20(2): 293-7

Bürkle T, Müller F, Patapovas A, Sonst A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Dormann H, Maas R. A new approach to identify, classify and count drug-related events. *Br J Clin Pharmacol* 2013, 76 Suppl 1: 56-68

Patapovas A, Dormann H, Sedlmayr B, Kirchner M, Sonst A, Müller F, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Vogler R, Maas R, Criegee-Rieck M, Prokosch HU, Bürkle T. Medication safety and knowledge-based functions: a stepwise approach against information overload. *Br J Clin Pharmacol* 2013, 76 Suppl 1: 14-24

Neubert A, Dormann H, Prokosch HU, Bürkle T, Rascher W, Sojer R, Brune K, Criegee-Rieck M. E-pharmacovigilance: development and implementation of a computable knowledge base to identify adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2013, 76 Suppl 1: 69-77

Pfistermeister B, Saß A, Criegee-Rieck M, Bürkle T, Fromm MF, Maas R. Inconsistencies and misleading information in officially approved prescribing information from three

major drug markets. *Clin Pharmacol Ther* 2014, 96(5): 616-24

Köpcke F, Prokosch HU: Employing computers for the recruitment into clinical trials: a comprehensive systematic review. *J Med Internet Res* 2014, 16(7): e161

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. K.-P. Adlassnig, Medical University of Vienna, Vienna: Austria

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

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

Prof. I. Kohane, MD, Ph.D., 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

### Direktor

Prof. Dr. h.c. Willi A. Kalender, Ph.D.

### Ansprechpartner

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

### Forschungsschwerpunkte

- Hochauflösende Brust-Computertomographie
- PET/MR-Hybridbildgebung
- 3D-Bildgebung und -Bildverarbeitung für muskuloskelettale Erkrankungen

### Struktur der Einrichtung

Zum Institut für Medizinische Physik (IMP) gehört neben dem Lehrstuhl für Medizinische Physik auch die Professur für Magnetresonanztomographie (von 2009 bis 2014 besetzt mit Prof. Dr. H.H. Quick). Am IMP arbeiten insgesamt 55 Beschäftigte (davon 38 über Drittmittel finanziert). Die Forschungstätigkeiten der wissenschaftlichen Beschäftigten, davon 21 Promovierende, umfassen ein breites Themenspektrum im Bereich der medizinischen Physik. Die Arbeiten widmen sich einer Reihe von unterschiedlichen Themen zu folgenden Forschungsschwerpunkten:

- Computertomographie
- Dosimetrie und Strahlenschutz
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- medizinische Bildgebung
- medizinische Bildverarbeitung
- präklinische 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 Forschungsförderung (BFS) sowie Kooperationen mit industriellen Partnern erreichen einen Umfang von circa einer Million Euro pro Jahr.

Im Mittelpunkt der zurzeit am IMP durchgeführten etwa 30 Forschungsvorhaben und Kooperationen stehen die Weiterentwicklung und der Einsatz bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik und der bildgestützten Therapie. Neben den Arbeiten auf dem Gebiet der

Computertomographie (CT), auf dem das IMP 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

#### Hochauflösende Brust-Computer - tomographie

Projektleiter: Prof. Dr. h.c. W.A. Kalender, Ph.D.  
Seit 2008 wird, gefördert von der Europäischen Union (FP 7) und durch das BMBF, am Einsatz der CT zur Brustkrebsfrüherkennung durch radiologische Bildgebung gearbeitet. In einigen Teilbereichen wurden bereits sehr gute Ergebnisse erzielt. Insbesondere konnten die Machbarkeit des vorgeschlagenen Gesamtkonzeptes und die angestrebten Leistungsparameter „hohe 3D-Ortsauflösung“ und „niedrige Patientendosis“ belegt werden.

Im Dezember 2014, beim dem weltgrößten Radiologiekongress (RSNA) in Chicago, wurde das Projekt auch auf dem Stand des BMBF „Germany – Land of Ideas“ präsentiert und erfuhr sehr große positive Resonanz. Die erste klinische Erprobung ist mit zwei Brust-CT-Demonstratoren im Jahr 2015 in den Universitätsklinikum Erlangen und Aachen geplant.

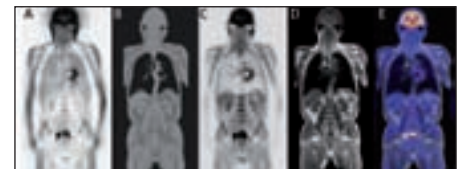
#### PET/MR-Hybridbildgebung

Projektleiter: Prof. Dr. H.H. Quick  
Von April 2010 bis September 2014 stand dem IMP das weltweit erste System zur simultanen PET/MR-Ganzkörper-Hybridbildgebung für Forschungsarbeiten zur Verfügung. Bei dem Hybridsystem (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 wurde am IMP in enger Forschungskooperation mit dem Industriepartner Siemens AG und den klinischen Partnern aus dem UK Erlangen (Nuklearmedizinische Klinik, Radiologisches Institut und Neuroradiologische Abteilung im Radiologischen Institut) betrieben. 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 03/2015) sind weltweit bereits etwa 60 solcher Systeme in Betrieb.

Die Forschungsgruppe MR-Bildgebung am IMP – ein Team, bestehend aus Promovierenden, Diplomanden und Masteranden – beschäftigte sich mit der weiteren Verbesserung dieser Technologie, der Erschließung neuer klinischer Anwendungen der Hybridbildgebung und deren Validierung. Zudem wurden klinische Studien wissenschaftlich begleitet. Das Spektrum der Forschungsthemen umfasste 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 wurden neue Verfahren zur MR-basierten Schwächungskorrektur von PET-Daten entwickelt und angewendet.



Ganzkörper PET/MR-Aufnahme eines Patienten mit Metastasen im Beckenbereich: (A) PET ohne Schwächungskorrektur, (B) MR-basierte Schwächungskorrektur, (C) PET nach Schwächungskorrektur, (D) T1-gewichtete MRT und (E) fusioniertes Ganzkörper PET/MR mit Fusion aus (C) und (D).

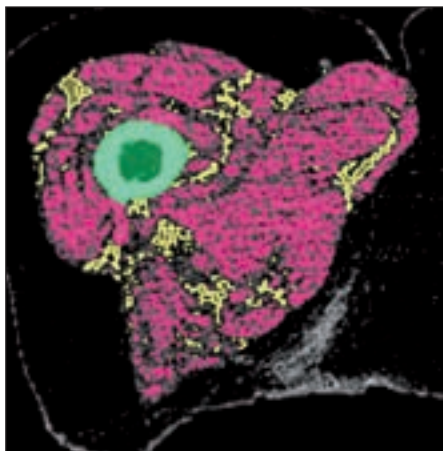
#### 3D-Bildgebung und -Bildverarbeitung für muskuloskelettale Erkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. K. Engelke

Im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung wurden primär muskuloskelettale Fragestellungen auf den Gebieten der Osteoporose, der entzündlichen Krankheiten, der Osteoarthritis und der Sarkopenie untersucht.

Im Rahmen des vom BMBF geförderten Projektes 'Individualisierte Beurteilung und Behandlung von Osteoporose auf biomechanischer Grundlage' (BioAsset 01EC1005D) wurde ein 3D-Segmentierungs- und -Analysemodul für die vollständige thorakolumbale Wirbelsäule entwickelt, das auch die Analyse des Band-

scheibenvolumens und der Form des Wirbelkörpers einschließt. Die Knochenmineraldichte, ein wichtiger Faktor zur Prädiktion des Wirbelkörperfrakturrisikos, kann mit hoher Präzision quantifiziert werden. Die Software ist in ein Modul des 3D Segmentierungs- und Analyse-Toolsets MIAF (Medical Image Analysis Framework) integriert. Innerhalb des ebenfalls vom BMBF unterstützten Projektes 'A Network on Clinics and Pathophysiology of Osteophytes and Ankylosis' (Ankylosis; siehe eigener Bericht) wurde ein weiteres Modul zur Knochendichtemessung am distalen Unterarm und ein Modul zur Bestimmung des Volumens von Knochenerosionen, die insbesondere bei rheumatoider Arthritis beobachtet werden, entwickelt. Große Fortschritte wurden im Rahmen des von der Bayerischen Forschungstiftung geförderten Verbundprojektes 'Folgen eingeschränkter Regeneration im Alter (FORMOSA)' bei der Quantifizierung von Muskelgewebe erzielt. Innovativ war insbesondere der Ansatz, Untersuchungen mit CT statt mit MRI durchzuführen, obwohl der Weichteilkontrast bei MRI wesentlich höher ist. Es konnte gezeigt werden, dass Parameter, die die Muskelstruktur und Fettverteilung im und um den Muskel herum beschreiben, besser zur Frakturvorhersage des Oberschenkels geeignet sind als Muskelvolumen oder Querschnittsfläche. Industriepartner des IMP innerhalb von FORMOSA sind Miha Body Tech GmbH (Augsburg), Siemens Healthcare (Erlangen) und Physiomed Elektromedizin AG (Schnaittach/Laipersdorf). Zurzeit werden die Arbeiten innerhalb von FORMOSA auf Probanden mit Sarkopenie ausgedehnt. Die Arbeitsgruppe erhielt 2014 den Forschergruppenpreis des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Gesellschaften.



CT-Aufnahme, welche die Verteilung des reinen Muskels (pink) und des intermuskulären Fettgewebes (gelb) innerhalb der tiefen Faszie des Oberschenkels zeigt.

## Lehre

Das IMP ist beteiligt an der Ausbildung der Medizinstudierenden im Bereich der medizinischen Bildgebung mit Vorlesungen und Praktika. Die Vorlesung „Grundlagen der Medizinischen Physik“ mit Praktikum richtet sich an Studierende der Naturwissenschaften. Neben diesen grundlegenden Lehrveranstaltungen bietet das IMP regelmäßig Vorlesungen und Übungen zu speziellen Themen in medizinischer Physik, medizinischer Bildgebung und Bildverarbeitung sowie zu Themen der Osteoporoseforschung an. Wesentlicher Bestandteil der Ausbildung am IMP ist die Betreuung von Diplom- und Masterarbeiten unterschiedlicher Fachrichtungen sowie Promotionsstudien zum Grad des Dr. rer. biol. hum.

## Ausgewählte Publikationen

- Engelke K, Libanati C, Fuerst T, Zysset P, Genant HK. Advanced CT based In Vivo Methods for the Assessment of Bone Density, Structure, and Strength. *Curr Osteop Rep* 2013, 11: 246-255
- Quick HH. Integrated PET/MR. *J Magn Reson Imaging* 2014, 39(2): 243-58
- Paulus DH, Thorwath D, Schmidt H, Quick HH. Towards integration of PET/MR hybrid imaging into radiation therapy treatment planning. *Med Phys* 2014, 41(7): 072505
- Oehmigen M, Ziegler S, Jakoby BW, Georgi JC, Paulus DH, Quick HH. Radiotracer Dose Reduction in Integrated PET/MR: Implications from National Electrical Manufacturers Association Phantom Studies. *J Nucl Med* 2014, 55(8): 1361-1367
- Museyko O, Heinemann A, Krause M, Wulff B, Amling M, Püschel K, Glüer CC, Kalender W, Engelke K. A Low Radiation Exposure Protocol for 3D QCT of the Spine. *OI* 2014, 25: 983-992
- Töpfer D, Finzel S, Museyko O, Schett G, Engelke K. Segmentation and quantification of bone erosions in high resolution peripheral quantitative computed tomography images of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2014, 53: 65-71

## Internationale Zusammenarbeit

- Prof. J.-D. Laredo, Assistance Hôpitaux Publique de Paris, Paris: France
- Prof. J.M. Boone, UC Davis Medical Center, Sacramento: USA
- Prof. C.A. Mistretta, University of Wisconsin, Madison: USA

## Forschungsrelevante Großgeräte

- Siemens, Biograph mMR
- CT imaging, Erlangen, In-vivo Micro-CT-Scanner
- Siemens, Somatom Dual-Source CT Scanner Flash



# Institut für Rechtsmedizin

## Lehrstuhl für Rechtsmedizin

### Adresse

Universitätsstraße 22  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8522272  
Fax: +49 91 31 8522274  
www.recht.med.uni-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Peter Betz

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Peter Betz  
Tel.: +49 91 31 8522272  
Fax: +49 91 31 8522274  
peter.betz@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 Metaboliten mittels UPLC/MS-MS

### Struktur der Einrichtung

Das Institut für Rechtsmedizin mit den Abteilungen Forensische Medizin, Forensische Molekularbiologie 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, während 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 Versorgungsebenen 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 Typisierungswerkzeuge entwickelt werden konnten, die für unterschiedlichstes Spurenmaterial geeignet und auch im Zusammenhang mit Abstammungsfragestellungen einsetzbar sind.

Es wurde bereits erwähnt, dass nationale und internationale Datenbanken für DNA-Identifizierungsmuster von Tatortspuren und Tätern sowie eine länderübergreifende Nutzung dieser Daten ein wichtiges Werkzeug polizeilicher Ermittlungen darstellen. Eine europaweite Vereinheitlichung und Erweiterung der in diesen Datenbanken enthaltenen Marker sowie die Etablierung entsprechender Typisierungssysteme ist in diesem Zusammenhang Gegenstand aktueller Diskussionen und Entwicklungen. Im Rahmen unserer Arbeiten 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 Detektionsergebnisse. 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 Metaboliten 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. Einnahmezeit-



punkt, 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 gegebenenfalls 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 Metaboliten (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 Faches Rechtsmedizin nicht, kleinere Kooperationen mit klinischen wie auch theoretischen Disziplinen der Medizin hingegen schon. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit der Teilnahme an Obduktionen, Gerichtsterminen sowie Praktika der forensischen Analytik.

## Ausgewählte Publikationen

Grobosch T, Schwarze B, Felgenhauer N, Riesselmann B, Roscher S, Binscheck T. Eight cases of fatal and non-fatal poisoning with *Taxus baccata*. *Forensic Sci Int* 2013, 227(1-3): 118-26

Topf H-G, Schwarze B, Koehler H, Neubert A, Rascher W. Nasal xylometazoline causes serious side effects. Following

administration of a non-medical prescription to an infant. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2013, 161 (6): 537-541

Buchert R, Tawamie H, Smith C, Uebe S, Innes AM, Al Hallak B, Ekici AB, Sticht H, Schwarze B, Lamont RE, Parboosingh JS, Bernier FP, Abou Jamra R. A peroxisomal disorder of severe intellectual disability, epilepsy, and cataracts due to fatty acyl-CoA reductase 1 deficiency. *Am J Hum Genet* 2014, 95(5): 602-10

## Forschungsrelevante Großgeräte

Applied Biosystems, DNA-Sequenzierautomat

Waters, UPLC/MS-MS

# 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

### Direktor

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
- Biomarker in der Arbeitsmedizin
- Dermatotoxikologie
- Molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung
- Qualitätssicherung der molekularen Expositionserfassung
- Qualitätssicherung in der Gesundheitsförderung
- Versorgungsforschung

### Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin ist eine Einrichtung der Klinisch-Theoretischen Institute, an der 44 Beschäftigte (davon 22 über Drittmittel finanziert) arbeiten. Die Forschungsarbeiten werden durch dreizehn promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, fünf Promovierende und neun technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt. Neben dem Lehrstuhlinhaber beinhaltet das Institut und die Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (IPASUM) eine W2-Professur für Biomarker in der Arbeitsmedizin. 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 IPASUM Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung von Beschäftigten an ihren Arbeitsplätzen und der Allgemeinbevölkerung im Rahmen von Bevölkerungsstudien durchgeführt.

Dem IPASUM ist die Betriebsärztliche Dienststelle der FAU angegliedert, 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 werden. Ebenso werden von dort Maßnahmen der Gesundheitsförderung angeboten. Im IPASUM werden die DFG-Arbeitsgruppen „Grenzwerte in biologischem Material“ und „Analysen in biologischem Material“ zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe koordiniert, und deren wissenschaftlichen Sekretariate sind hier beherbergt. Daneben befindet sich am IPASUM die Organisations- und Zertifizierungsstelle für ein Qualitätssicherungsprogramm für Analysen in biologischem Material (G-EQUAS). Die Laboratorien des IPASUM dienen als Referenzstelle für das G-EQUAS-Programm sowie andere internationale Qualitätssicherungsprogramme.

### Forschung

#### Arbeitsplatzbezogene Gesundheitsforschung

Die Folgeschäden, die sich aus chronischen Belastungen an Arbeitsplätzen bei den Beschäftigten ergeben, verursachen häufig erhebliche sozialmedizinische Probleme. Am IPASUM werden Feldstudien an Arbeitsplätzen durchgeführt mit dem Ziel, 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, z. B. bei der Einführung von neuen Schweißverfahren bei der Aluminiumverarbeitung oder der Umstellung auf alternative Lösemittel. Weiterhin stellen allergische Erkrankungen auch bei deutlich verbesserten arbeitsplatzhygienischen Bedingungen nach wie vor ein großes Problem dar. Ein wichtiger Schwerpunkt der klinischen Arbeitsmedizin ist daher die Quantifizierung der Belastung und Beanspruchung durch toxische, sensibilisierende, mutagene und fortpflanzungsschädigende Arbeitsstoffe. In Felduntersuchungen werden nicht nur die resultierenden Belastungen, sondern auch die relevanten Belastungspfade (inhalative und dermale Expositionen) analysiert. Diese Studien werden von den gesetzlichen Unfallversicherungsträgern, den Landesministerien 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 wird kritisch geprüft. Hier kommt dem IPASUM u. a. 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 oder aromatische Amine in Bekleidungsstoffen, registriert werden. Diese Studien werden durch kommunale Behörden, das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit, das Umweltbundesamt sowie Gesundheitsbehörden anderer Länder gefördert.

#### Biomarker in der Arbeitsmedizin

Projektleiterin: Prof. Dr. S. Schmitz-Spanke  
In dieser Arbeitsgruppe wird die zelluläre Antwort auf Gefahrstoffexpositionen im Niedrigdosisbereich untersucht. An Zellmodellen werden toxikologische Endpunkte (u. a. Zellproliferation, Generierung von Sauerstoffradikalen, Veränderungen des mitochondrialen Membranpotentials, DNA-Schäden) mit Veränderungen auf der Proteom- und Metabolomebene korreliert. Dadurch soll die Abfolge der zellulären Abwehr analysiert und der Punkt charakterisiert werden, an dem sie versagt.

Neben einem breiten Spektrum an molekularbiologischen Methoden werden verschiedene Techniken der „Top-down“ Proteinanalyse, der Anreicherung von Phosphoproteinen und der Separation von Proteinen bzw. Metaboliten angewendet.

Ein in Kooperation mit dem Exzellenzcluster EAM (Engineering of Advanced Materials) an der FAU eingerichteter Forschungsschwerpunkt widmet sich der Wechselwirkung zwischen Nanopartikeln und Proteinen und den möglicherweise daraus resultierenden toxischen Effekten.

#### Dermatotoxikologie

Mehrere Projekte, die die Hautresorption beschreiben und quantifizieren, werden mit verschiedenen in vitro (statische Diffusionskammer, Mikrodialyse an frisch exzidierte menschlicher Haut) und in vivo Modellen (Mikrodialyse an Probanden) durchgeführt. Diese Projekte werden von der DFG sowie von den Berufsgenossenschaften gefördert. Darüber hinaus beteiligen sich mehrere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IPASUM an der Beurteilung der Hautresorption im Rahmen der Stoffbewertung durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG.

Klinische Forschung zur Dermatotoxikologie beschäftigt sich mit Verfahren zur Früherkennung von subklinischen Hautschädigungen und -irritationen. Am IPASUM wurde der Hand Eczema Score for Occupational Screenings (HEROS) entwickelt und validiert.



HEROS – Untersuchung zur Intraobserver-Variabilität des Hand Eczema Score für Occupational Screening im Rahmen einer Feldstudie

### Molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung

In diesem Forschungsbereich werden in mehreren Forschungsprojekten 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 Effektmontoring) 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 Biomarker wird in Studien untersucht, in denen Erkenntnisse über die Spezifität, Sensitivität und das toxikokinetische Verhalten gewonnen werden.

### Qualitätssicherung der molekularen Expositionserfassung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. organisiert das IPASUM das derzeit weltweit umfassendste externe Qualitätssicherungsprogramm für die Bestimmung arbeits- und umweltmedizinischer Biomarker. Im Berichtszeitraum wurde der 54. Ringversuch dieses Programmes abgeschlossen. Derzeit umfasst das Ringversuchsprogramm 151 Analysenparameter; circa 200 Laboratorien weltweit (zwei Drittel davon interna-

tional) nehmen jeweils an dem halbjährlich angebotenen Qualitätssicherungsprogramm teil.

### Qualitätssicherung in der Gesundheitsförderung

Im Rahmen der betrieblichen Gesundheitsförderung (BGF) werden in Betrieben häufig Maßnahmen durchgeführt bzw. angeboten, die zu einer Stärkung der gesundheitlichen Ressourcen oder des Wohlbefindens der Beschäftigten führen sollen. Am IPASUM 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 sowie für Programme ganzer Regionen, wie z. B. des Medical Valley EMN, aufgestellt. Aufgabe der Evaluation von Netzwerk- und Regionalprogrammen ist es, die Ziele der Initiativen auf ihre Konsistenz und Machbarkeit, die eingesetzten Mittel auf ihre Zieltauglichkeit und Effizienz und die BGF-Programme auf ihre Nachhaltigkeit hin zu beurteilen.

### Versorgungsforschung

In diesem Bereich werden u. a. Konzepte zur Wirksamkeitsprüfung von Interventionen nach psychischer Traumatisierung als Folge von Extremereignissen am Arbeitsplatz entwickelt. Betroffene sind Katastropheneinsatzkräfte sowie Beschäftigte der Polizei, des Bank- und Einzelhandels, der Pflege und des öffentlichen Personennahverkehrs (ÖPNV). Zur Bewältigung erlittener psychischer Traumatisierung und zur Verhinderung psychischer Traumafolgeerkrankungen gilt die unmittelbare oder zeitnahe Akutversorgung von Betroffenen als wichtiger Baustein in Präventionskonzepten. Inwieweit diese Konzepte wissenschaftlich evident sind, wird in einem Forschungsprojekt geprüft, in dem die psychosoziale Akutversorgung (Erstbetreuung) von Fahr- und Servicedienstmitarbeitern nach Unfällen, Suiziden und Übergriffen im ÖPNV untersucht wird.

Ein zweiter Aspekt der Versorgungsforschung wird im Rahmen des Projektes „Gesundheitsvorsorge an Schulen in Bayern“ bearbeitet. Ziel ist die Entwicklung des Bedarfes an arbeitsmedizinischer Betreuung an Schulen in Bayern sowie die Entwicklung eines Modelles für eine dezentrale Betreuung aller Schulen. Dieses Projekt wird in Kooperation mit dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU München durchgeführt.

## Lehre

Prof. Dr. H. Drexler ist seit 2006 Studiendekan. Die Lehre in Arbeits- und Sozialmedizin (Vorlesung, Praktikum und E-Learning) erfolgt gemäß der Approbationsordnung. Es besteht eine Koordination der Querschnitte Q3 und Q10.

### Ausgewählte Publikationen

Dennerlein K, Schneider D, Göen T, Schaller KH, Drexler H, Korinth G. Studies on percutaneous penetration of chemicals – Impact of storage conditions for excised human skin. *Toxicol In Vitro* 2013, 27: 708-713

Eckert E, Leng G, Gries W, Göen T. Excretion of mercapturic acids in human urine after occupational exposure to 2-chloroprene. *Arch Toxicol* 2013, 87: 1095-1102

Jäger T, Drexler H, Göen T. Ion pairing and ion exchange chromatography coupled to ICP-MS to determine selenium species in human urine. *J Anal At Spectrom* 2013, 28: 1402-1409

Fromme H, Lahrz T, Kraft M, Fernbacher L, Mach C, Dietrich S, Burkardt R, Völkel W, Göen T. Organophosphate flame retardants and plasticizers in the air and dust in German daycare centers and human biomonitoring in visiting children (LUPE 3). *Environ Int* 2014, 71: 158-163

Göen T, Schramm A, Baumeister T, Uter W, Drexler H. Current and historical individual data about exposure of workers in the rayon industry to carbon disulfide and their validity in calculating the cumulative dose. *Int Arch Occup Environ Health* 2014, 87: 675-683

Pink M, Verma N, Rettenmeier AW, Schmitz-Spanke S. Integrated proteomic and metabolomic analysis to assess the effects of pure and benzo[a]pyrene-loaded carbon black particles on energy metabolism and motility in the human endothelial cell line EA.hy926. *Arch Toxicol* 2014, 88: 913-934

### Internationale Zusammenarbeit

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

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

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

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

Prof. P. Jacobsen, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen: Denmark

Dr. J. Mráz, National Institute of Public Health, Prague: Czech Republic

### Forschungsrelevante Großgeräte

Sciex API 2000, LC-MS/MS-System

Agilent, GC-MS/MS System 7000

Agilent, ICP-MS System 7500 cx

# Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

## Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie

### Adresse

Wasserturmstraße 3/5  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8522281/22551  
Fax: +49 9131 851001  
www.mikrobiologie.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

### Ansprechpartnerin

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch  
Tel.: +49 9131 8522571  
Fax: +49 9131 851001  
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Pathogenese des Q-Fiebers
- Mikrobielle Phosphatasen
- Molekulare Mykologie
- NK Zellen und Therapie bei der Leishmaniose
- Arginase und NO-Synthase bei der Infektionsabwehr
- Regulation angeborener Immunität bei Infektion und Entzündung
- Angeborene Immunität, Granulozyten und Mastzellen
- Immunantwort und Milieufaktoren im Gewebe
- Genetische und bakterielle Faktoren bei chronischer Entzündung

### Struktur der Einrichtung

Das Mikrobiologische Institut erfüllt Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Im Mikrobiologischen Institut befindet sich neben dem Lehrstuhl für Mikrobiologie und Immunologie seit 01.11.2008 die selbstständige Infektionsbiologische Abteilung (siehe eigener Bericht). Am Lehrstuhl sind insgesamt 97 Beschäftigte angestellt (davon 34 über Drittmittel finanziert). Die Forschung wird durch zwölf promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, 25 Promovierende im Bereich der Naturwissenschaften und zehn technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt. In den einzelnen Arbeitsgruppen werden Fragestellungen der angeborenen und erworbenen Infektionsabwehr, der Erregervirulenz und Entzündungsregulation mit immunologischen, zell- und molekularbiologischen Methoden bearbeitet. Untersucht werden Infektionen mit Bakterien (z. B. Coxiellen, Listerien, Mykobakterien), Protozoen (Leishmanien) und Pilzen (Aspergillus). Das Mikrobiologische Institut verfügt über die dafür notwendigen Laboratorien (BSL2, BSL3), Hypoxiekammern für *in vitro* und *in vivo* Analysen, Fluoreszenz- und Konfokalmikro-

skope, 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 Mikrobiologischen Institut ist die Impf- und Reisemedizinische Sprechstunde des UK Erlangen angesiedelt. Die Diagnostikabteilung (Leitung: Dr. C. Schoerner) ist akkreditiert (DAKKS) und Sollwertlabor im Bereich der bakteriologischen, serologischen und mykologischen Diagnostik.

### Forschung

#### Pathogenese des Q-Fiebers

Projektleiterin: Dr. A. Lührmann  
Das obligat intrazelluläre Bakterium *Coxiella burnetii* ist der Erreger des Q-Fiebers. Diese zoonanthropotische Erkrankung tritt durch grippeartige Symptome in Erscheinung, kann aber auch mit einer akuten Lungenentzündung einhergehen. Besonders gefährdet ist das chronische Q-Fieber, welches sich meist als Endokarditis manifestiert. Die Arbeitsgruppe untersucht, wie sich aus einer *C. burnetii*-Infektion eine chronische Entzündung entwickelt. Hierzu werden sowohl Wirtszell- als auch bakterielle Faktoren analysiert, die für die Etablierung der *C. burnetii*-enthaltenden Vakuole und die Erregervermehrung essentiell sind. Weiterhin werden die molekularen Mechanismen von bakteriellen Virulenzfaktoren, insbesondere von solchen mit anti-apoptotischer Wirkung, charakterisiert.

#### Mikrobielle Phosphatasen

Projektleiter: Dr. D. Soulat  
Humanpathogene Erreger benutzen vielfältige Wege zur erfolgreichen Infektion von Wirtszellen. Ein wichtiger Virulenzmechanismus ist die Sekretion von Proteinen, die mit zelleigenen Signalwegen der Wirtszellen interferieren (z. B. mikrobielle Phosphatasen). Phosphatasen, die von Pathogenen freigesetzt werden, sind dazu fähig, die Immunantwort befallener Zellen so zu verändern, dass in den infizierten Wirtszellen eine pathogen-freundliche Umgebung generiert wird. Die Forschergruppe untersucht derzeit Phosphatasen zweier klinisch relevanter humanpathogener Erreger: (a) Lip A, eine PIP- und Tyrosin-Phosphatase des Bakteriums *Listeria monocytogenes*, und (b) Tyrosin-Phosphatasen des Einzellers *Leishmania major*.

#### Molekulare Mykologie

Projektleiter: Prof. Dr. S. Krappmann  
Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus*, insbesondere *A. fumigatus*, stellen eine zunehmende Bedrohung für immunsupprimierte Patienten

dar. Vermutlich wird deren Pathogenität durch das Zusammenwirken mehrerer unspezifischer Faktoren begünstigt. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Identifizierung von Pilzspezifischen Virulenzdeterminanten, wie z. B. dem vielseitigen Stoffwechsel, der es *A. fumigatus* ermöglicht, innerhalb eines infizierten Wirtes zu wachsen. Darüber hinaus ist der jüngst entdeckte sexuelle Vermehrungszyklus von *A. fumigatus* sowie die Entwicklung und Verbesserung molekularer Werkzeuge zur gezielten Manipulation von *Aspergillus* Gegenstand aktueller Forschungen.



Resistenztestung eines rekombinanten, Fluorid-sensitiven *A. fumigatus*-Stammes gegenüber einem etablierten Antimykotikum.

#### NK Zellen und Therapie bei der Leishmaniose

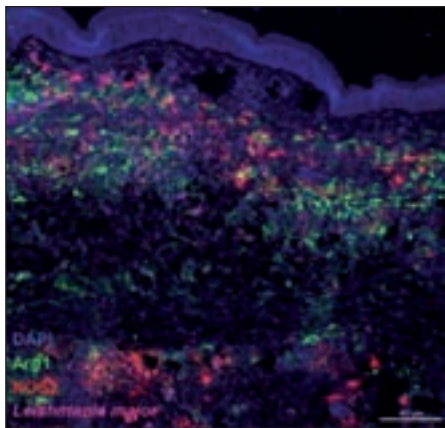
Projektleiterin: PD Dr. U. Schleicher  
Die Aktivierung von Natürlichen Killer (NK)-Zellen ist Teil der frühen Immunantwort gegen Parasiten des Genus *Leishmania*. Die Arbeitsgruppe erforscht, welche Signale zur Stimulation oder Hemmung von NK-Zellen bei der kutanen oder viszeralen Leishmaniose führen, wodurch NK-Zellen zur Erregerkontrolle beitragen und wie sie therapeutisch moduliert werden können. Die Bedeutung der humanen NK-Zellantwort nach Leishmanieninfektion wird *in vitro* und in humanisierten Mäusen studiert. Schließlich untersucht die Gruppe die anti-parasitären, immunregulativen und/oder wundheilungsfördernden Effekte von pharmazeutischem Natriumchlorit, welches in zwei klinischen Studien vielversprechende therapeutische Effekte bei der kutanen Leishmaniose zeigte.

#### Arginase und NO-Synthase bei der Infektionsabwehr

Projektleiter: Prof. Dr. C. Bogdan  
Stickstoffmonoxid (NO), welches in Makrophagen und anderen Zellen durch die induzierbare NO-Synthase (iNOS) aus L-Arginin synthetisiert wird, ist essentiell für die Abwehr von intrazellulären Erregern und ein wichtiger Immunregulator. In Makrophagen wird der Mechanismus der reduzierten iNOS-Proteinsynthese bei Argi-



ninmangel studiert, wie er z. B. nach Induktion des Arginin-abbauenden Enzyms Arginase während einer Infektion auftritt. Neben der Arginase 1 der Wirtszellen wird auch die Rolle der Arginase von Leishmanien untersucht. Ziel ist zu verstehen, inwieweit die beiden Arginasen an der lebenslangen Erregerpersistenz beteiligt sind. Schließlich widmet sich die Gruppe der Frage, ob die antimikrobielle Wirkung von NO darauf beruht, dass dem Erreger Eisen entzogen wird.



Konfokalmikroskopische Untersuchung von Hautläsionen bei C57BL/6 Tumornekrosefaktor-defizienten Mäusen nach Infektion mit  $3 \times 10^6$  *Leishmania major* Promastigoten. Grün: Arginase (Arg) 1; rot: iNOS; Magenta: Leishmanien; blau: Zellkerne. Die Überlagerung von grüner und roter Fluoreszenz (Kolokalisation zwischen Arg1 und iNOS) ergibt gelb.

### Regulation angeborener Immunität bei Infektion und Entzündung

Projektleiter: Prof. Dr. R. Lang

Zentrale Fragestellung ist, wie protektive Immunantworten gegen Infektionserreger erzeugt werden, ohne gleichzeitig pathologische Entzündungen auszulösen. Die Arbeitsgruppe entdeckte, dass der Cordfaktor, ein Glykolipid der mykobakteriellen Zellwand, ein Ligand des C-Typ Lektinrezeptors Mincle ist. Sie charakterisierte die Makrophagenaktivierung sowie die Induktion von Th1/Th17-Antworten durch Mincle. Derzeit wird untersucht, inwieweit der Cordfaktor Makrophagen zum Vorteil des Erregers umprogrammiert. Die Vermeidung von Gewebeschäden erfordert die Kontrolle des angeborenen Immunsystems durch körpereigene „Bremsen“ (z. B. IL-10). Wir haben IL-10-induzierte Gene identifiziert (z. B. Socs3, Dusp1), welche die Signalleitung von Pathogenerkennungs- und Zytokinrezeptoren hemmen. Diese Resultate können für die Modulation von Immunantworten im Rahmen von Impfungen oder bei entzündlichen Erkrankungen von Nutzen sein.

### 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 rheumatoiden Arthritis. Die Arbeiten zielen auf die molekulare Charakterisierung eines Anti-Apoptosefaktors und mögliche therapeutische Anwendungen. In einem zweiten Projekt wird untersucht, inwieweit Mastzellen Bakterien phagozytieren oder abtöten und dadurch zur Infektionsabwehr beitragen.

### Immunantwort und Milieufaktoren im Gewebe

Projektleiter: Dr. J. Jantsch

Sowohl unter physiologischen Bedingungen (z. B. in der Haut und im Darm) 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 Tonzität) steuert und wie ein pathologisch verändertes Milieu (z. B. Hypoxie, interstitielle Hypertonizität) wiederum über entsprechende Transkriptionsfaktoren 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 genetischen Prädispositionsfaktoren und bestimmten Umwelteinflüssen. Obwohl die vom Immunsystem erkannten Autoantigene oftmals ubiquitär im Körper exprimiert werden, verlaufen die Entzündungsprozesse häufig gewebespezifisch. Die Arbeitsgruppe befasst sich zum einen mit genetischen und immunologischen Faktoren, die die Entzündungsantworten im Darm und in der Leber regulieren. Zum anderen wird die Rolle von bakteriellen Antigenen bei der Entwicklung von Autoimmunantworten mit Hilfe von Gendelektionsstrategien untersucht.

### Lehre

Die Beschäftigten des Mikrobiologischen Institutes unterrichten Studierende der Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Bio-

logie und Pharmazie in medizinischer Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, auf dem Gebiet der Infektionsforschung und im Bereich der klinisch-mikrobiologischen Diagnostik und Tropenmedizin. Die Ausbildung findet statt in Form von Seminaren, praktischen Kursen, Vorlesungen, Laborpraktika, Bachelor-, Master- und Dissertationsarbeiten. In Zusammenarbeit mit dem Virologischen Institut wird eine infektiologische Fortbildungsreihe für Ärztinnen und Ärzte organisiert.

### Ausgewählte Publikationen

Amich J, Schaffner L, Haas H, Krappmann S. Regulation of sulphur assimilation is essential for virulence and affects iron homeostasis of the human-pathogenic mould *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathog* 2013, 9: e1003573

Soulut D, del Fresno C, Roth S, Blazek K, Udalovala I, Sancho D, Ruland J, Ardavin C. Interferon-beta production via Dectin-1-Syk-IRF5 signaling in dendritic cells is crucial for immunity to *C. albicans*. *Immunity* 2013, 38: 1176-1186

Eckart RA, Schulze-Luehrmann J, Bisle S, Wittmann I, Jantsch J, Schmid B, Berens C, Lührmann A. The anti-apoptotic activity of the *Coxiella burnetii* effector protein AnkG is controlled by p32-dependent trafficking. *Infect Immun* 2014, 82: 2763-2771

Jebbar AF, Schleicher U, Steiner R, Wentker P, Mahfuz F, Stahl HC, Amin FM, Bogdan C, Stahl KW. Rapid healing of cutaneous leishmaniasis by high-frequency electrocauterization and hydrogel wound care with or without DAC N-055: a randomized controlled phase IIa trial in Kabul. *PLoS Negl Trop Dis* 2014, 8 (2): e2694

Mahnke A, Meier RJ, Schatz V, Hofmann J, Castiglione K, Schleicher U, Wolfbeis OS, Bogdan C, Jantsch J. Hypoxia in *Leishmania major* skin lesions impairs the NO-dependent leishmanicidal activity of macrophages. *J Invest Dermatol* 2014, 134: 2339-2346

Schoenen H, Huber A, Sonda N, Zimmermann S, Jantsch J, Lepenies B, Bronte V, Lang R. Differential control of Mincle-dependent cord factor recognition and macrophage responses by the transcription factors C/EBPbeta and HIF1alpha. *J Immunol* 2014, 193: 3664-75

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. P. Andersen, Statens Serum Institut (SSI), Copenhagen: Denmark

J. P. Gomes, Ph.D., National Institute of Health, Lisbon: Portugal

H. Haas, Ph.D., Innsbruck Medical University, Innsbruck: Austria

K. Hoebe, Ph.D., Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati: USA

Prof. H. Körner, Menzies Research Institute, Tasmania: Australia

L.J. Mota, Ph.D., Instituto de Tecnologia Química e Biológica, Lisbon: Portugal

P. Murray, Ph.D., St. Jude Children's Research Hospital, Memphis: USA

Prof. J. Titze, Vanderbilt University, Nashville: USA

Prof. L. Wicker, University of Cambridge, Cambridge: UK



# 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

### Ansprechpartnerin

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch  
Tel.: +49 9131 8522571  
Fax: +49 9131 851001  
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Immunantworten gegen Wurmparasiten und Allergene
- Funktionalität und Plastizität von „Memory-like“ T-Zellen
- Rolle von Dendritischen Zellen zur Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz
- 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, fünf naturwissenschaftliche Doktoranden und zwei technische Beschäftigte.

### Forschung

#### Immunantworten gegen Wurmparasiten und Allergene

Zentrales Thema ist die Charakterisierung sogenannter 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 die Sekretion der Zytokine IL-4 und IL-13 von basophilen Granulozyten eine wichtige Funktion beim Schutz gegen Infektion mit verschiedenen gastrointestinalen Helminthen haben. Diese Erkenntnis beruht auf Experimenten mit gemischten Knochenmarkschimären. 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. Es konnte gezeigt werden, dass basophile Granulozyten über IgE-Antikörper aktiviert werden müssen, um ihre schützende Funktion auszuüben. Vermutlich existieren nach der Primärinfektion langlebige Antikörper-seziernde Plasmazellen, die ständig basophile Granulozyten sensitivieren können und damit ein immunologisches Gedächtnis darstellen.

#### Funktionalität und Plastizität von „Memory-like“ T-Zellen

Memory-like T-Zellen (TML) entstehen durch homeostatische Proliferation von naiven T-Zellen und stellen eine substantielle T-Zellpopulation in älteren Menschen dar. Ob diese T-Zellen eine normale Funktionalität besitzen und Effektorfunktionen übernehmen können, ist bisher nicht geklärt. Wir haben ein Mausmodell generiert, mit dem wir diese Frage beantworten können. In diesem Mausmodell entsteht eine große Anzahl dieser TML Zellen. Wir untersuchen deren Funktionalität durch Infektion mit Helminthen und Viren.

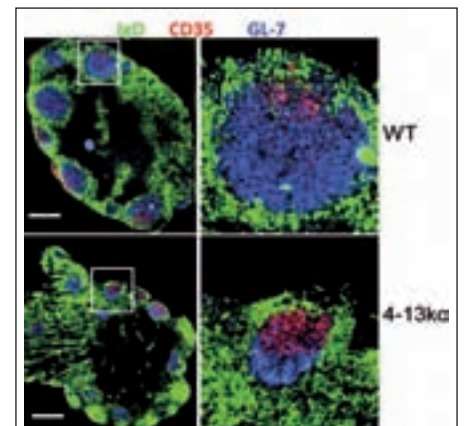
#### Rolle von dendritischen Zellen zur Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz

Dendritische Zellen (DC) spielen eine wichtige Rolle als Antigen-präsentierende Zellen für die Aktivierung naiver T-Zellen. Außerdem können sie immunologische Toleranz durch Deletion autoreaktiver T-Zellen im Thymus oder Inhibition der T-Zellaktivierung in peripheren lymphatischen Organen vermitteln. Wir haben Mäuse hergestellt, die keine DC bilden können und festgestellt, dass diese Mäuse eine systemische autoimmune Erkrankung entwickeln. Diese äußert sich durch Zunahme aktivierter CD4+ T-Zellen, hohe Immunglobulin-Werte im Blut, Bildung von Autoantikörpern, Gewichtsverlust und Infiltration von Leukozyten in verschiedene Organe. Wir arbeiten zurzeit an der Fragestellung, ob regulatorische T-Zellen in diesen Mäusen funktionell beeinträchtigt sind, ob Autoan-

tikörper für die Erkrankung ursächlich sind und ob eine defekte negative Selektion autoreaktiver T-Zellen im Thymus vorliegt.

#### 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 Hammeleerythrozyten 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.



Keimzentrumsreaktion in Helminth-infizierten Mäusen. Histologische Färbungen von Gefrierschnitten von trachealen Lymphknoten aus Wildtyp- (WT) oder IL-4/IL-13-defizienten Mäusen (4-13ko), die zehn Tage zuvor mit dem Helminthen *Nippostrongylus brasiliensis* infiziert worden waren. Die Keimzentren sind blau dargestellt, IgD färbt B-Zellen und CD35 folliculäre dendritische Zellen.

## Lehre

Durch die Assoziation der Infektionsbiologischen Abteilung mit dem Mikrobiologischen Institut 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

Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 362-375

Mchedlidze T, Waldner M, Zopf S, Walker J, Rankin AL, Schuchmann M, Voehringer D, McKenzie ANJ, Neurath MF, Pflanz S, Wirtz S. IL-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* 2013, 39: 357-371

Turqueti-Neves A, Otte M, Prazeres da Costa O, Höpken UE, Lipp M, Buch T, Voehringer D. B-cell-intrinsic STAT6 controls germinal center formation. *Eur J Immunol* 2014, 44: 2130-2138

Schwartz C, Oeser K, Prazeres da Costa C, Layland LE, Voehringer D. T cell-derived IL-4/IL-13 Protects Mice against Fatal *Schistosoma mansoni* Infection Independently of Basophils. *J Immunol* 2014, 193: 3590-3599

Oeser K, Voehringer D. Conditional IL-4/IL-13-deficient mice reveal a critical role of innate immune cells for protective immunity against gastrointestinal helminths. *Mucosal Immunol* 2014 Oct 22. doi: 10.1038/mi.2014.101

Schwartz C, Turqueti-Neves A, Hartmann S, Yu P, Nimmerjahn F, Voehringer D. Basophil-mediated Protection against Gastrointestinal Helminths Requires IgE-induced Cytokine Secretion. *PNAS* 2014, 111: E5169-77

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. R. Locksley, MD, University of California San Francisco, San Francisco: USA

Dr. D. Artis, Weill Cornell Medical College, New York: USA

Prof. R. Maizels, University of Edinburgh, Edinburgh: United Kingdom

Prof. P. Fallon, Trinity College Dublin, Dublin: Ireland

## Forschungsrelevante Großgeräte

Bio-Rad Cell Sorter S3

# Neuropathologisches Institut

## Lehrstuhl für Neuropathologie

### Adresse

Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8526031  
Fax: +49 9131 8526033  
www.neuropathologie.uk-erlangen.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 im Bereich der Epilepsieforschung, der Neuro-Onkologie und bei neuromuskulären Erkrankungen. Dem Neuropathologischen Institut angegliedert ist das Neuropathologische Referenzzentrum für Epilepsiechirurgie, die von der EU geförderte European Epilepsy Brain Bank sowie das Hypophysentumoregister der Arbeitsgemeinschaft Hypophyse und Hypophysentumoren in der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Unsere Beschäftigten nehmen regelmäßig an den neuro- und pädonkologischen Tumorboards des CCC (Comprehensive Cancer Center Erlangen – EMN der Frauenklinik) 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-Forscherguppe 1228 koordiniert (siehe eigener Bericht). Der Lehrstuhl betreibt S1-Laboratorien für die Zellkultur, Molekularbiologie und Histologie. Die Arbeiten werden von insgesamt fünf ärztlichen Beschäftigten, vier promovierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und vier technischen Assistentinnen durchgeführt. Jeder Arbeitsgruppe sind Promovierende zugeordnet, 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 auf die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen. Hierbei interessiert uns die molekulare Pathogenese Epilepsie-assoziiierter Gehirnläsionen, z. B. bei der Hippocampusklerose, bei glio-neuronalen Tumoren und Fokalen Kortikalen Dysplasien (FCD). Unsere Arbeitsgruppe hat bei diesen strukturellen Läsionen systematische Untersuchungen zu zellulären und molekularen Veränderungen in Epilepsie-chirurgisch entfernten Gehirnproben durchgeführt und zusammen mit der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) neue Diagnosestandards etabliert (ILAE-Klassifikation der Hippocampusklerose 2013; ILAE-Klassifikation der FCD 2011). Im Rahmen unserer EU- und DFG-geförderten Forschungskonsortien beschäftigen wir uns auch mit der Frage, ob aberrante epigenetische Chromatinmodifikationen (Methylierung, Acetylierung, miRNAs) als molekulare Schalter der Epileptogenese (d. h. gesteigerte Erregbarkeit des Nervengewebes) eine Rolle spielen und neue Angriffsmöglichkeiten für eine zielgerichtete Therapie darstellen. Hierfür verwenden wir neben humanem Epilepsie-chirurgischem Gehirngewebe auch tierexperimentelle Epilepsiemodelle, bei welchen der Verlauf der Epilepsie durch ein 24h-EEG-Monitoring protokolliert und quantitativ ausgewertet sowie therapeutische Erfolge nach 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 quer-

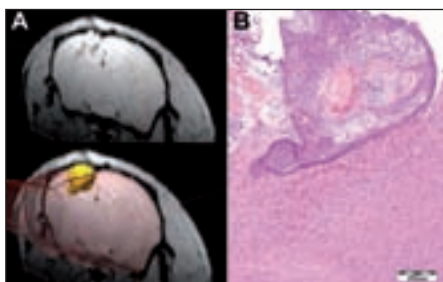
gestreiften Muskelzellen gekennzeichnet sind. Diese sich im Erwachsenenalter manifestierenden und häufig erblichen Muskelerkrankungen zeigen einen fortschreitenden klinischen Krankheitsverlauf und führen meist zu schweren körperlichen Beeinträchtigungen und vorzeitigem Tod. Eine medikamentöse Therapie für diese Erkrankungsgruppe ist derzeit nicht verfügbar. Der aktuelle Themenschwerpunkt ist die Genetisierung 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-assoziierte 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 1228, siehe eigener Bericht), die Else Kröner-Fresenius-Stiftung, die Johannes und Frieda Marohn-Stiftung sowie die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke 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, Kraniopharyngeome) an der Neurochirurgischen Klinik in Erlangen steht uns ein weltweit einzigartiges Patientenkollektiv zur systematischen, molekular-neuropathologischen Untersuchung zur Verfügung. Bei der Untersuchung dieser Tumoren stehen drei zentrale Fragestellungen im Vordergrund:  
(1) molekulare Tumorgenese;  
(2) Mechanismen der Gehirninvasion;  
(3) molekulare Prognosemarker und Therapieziele.

Die Arbeitsgruppe konnte in Kraniopharyngeomen zeigen, dass als treibende Kraft für das infiltrative Wachstum eine potentielle Tumorstammzellpopulation verantwortlich ist. Diese Zellen zeigen eine verminderte Expression des Zelladhäsionsmoleküls Claudin1 und eine Aktivierung des EGFR, dessen Inhibition in vitro einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz darstellt. Zur vollständigen Aufklärung sei-

ner Wirksamkeit ist ein Tiermodell von entscheidender Bedeutung. In den beiden letzten Jahren ist es der Arbeitsgruppe gelungen, ein Protokoll zur Herstellung eines intrakraniellen humanen Kraniopharyngeom-Tiermodells (Xenotransplantationsmodell) zu entwickeln. Neben der Validierung neuer zielgerichteter molekularer Therapiestrategien ermöglicht dieses Modell außerdem bereits etablierte Behandlungsansätze (z. B. Radiotherapie) weiterzuentwickeln und Mechanismen der Rezidivbildung zu entschlüsseln. Die Arbeiten unserer Arbeitsgruppe werden durch die DFG, Dr. Robert-Pfleger-Stiftung, Dr. Ernst und Anita Bauer Stiftung und die Internationale Stiftung Neurobionik unterstützt.



*Kraniopharyngeom Xenotransplantationsmodell*  
Drei Monate nach Transplantation des Tumorgewebes konnten mit Hilfe einer 4,7 Tesla MR Bildgebung subdural lokalisierte Läsionen nachgewiesen werden. Die T1-gewichteten Sequenzen ermöglichten eine dreidimensionale Rekonstruktion des Xenotransplantates, die die Ausbildung von fingerförmigen Tumorausläufern ins umliegende Gehirngewebe in vivo dokumentieren (A). Nach histologischer Aufarbeitung des gleichen Xenotransplantates bestätigten Hämatoxylin Eosin Färbungen das infiltrative Wachstumsmuster des Tumors (B). (Aus: Stache C et al. *Brain Pathol* 2015. Mit freundlicher Genehmigung des Verlags Wiley Company.)

## 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 Repetitorium 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

Blümcke I et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013, 54(7): 1315-29

Kreutzfeldt M, Bergthaler A, Fernandez M, Brück W, Steinbach K, Vorm M, Coras R, Blümcke I, Bonilla WV, Fleige A, Forman R, Müller W, Becher B, Misgeld T, Kerschensteiner M, Pinschewer DD, Merkler D. Neuroprotective intervention by interferon- $\gamma$  blockade prevents CD8 $^{+}$  T cell-mediated dendrite and synapse loss. *J Exp Med* 2013, 210(10): 2087-103

Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan KN, Kiese K, Ziemann M, Khurana I, Fritzsche I, Hauke J, Hahnen E, Coras R, Mühlebner A, El-Osta A, Blümcke I. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. *Acta Neuropathol* 2013, 126(5): 741-56

Coras R, Pauli E, Li J, Schwarz M, Rössler K, Buchfelder M, Hamer H, Stefan H, Blümcke I. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2014, 137(7): 1945-57

Stache C, Hölsken A, Fahlbusch R, Flitsch J, Schlaffer SM, Buchfelder M, Buslei R. Tight junction protein claudin-1 is differentially expressed in craniopharyngioma subtypes and indicates invasive tumor growth. *Neuro Oncol* 2014, 16(2): 256-64

Winter L, Staszewska I, Mihailovska E, Fischer I, Goldmann WH, Schröder R, Wiche G. Chemical chaperone ameliorates pathological protein aggregation in plectin-deficient muscle. *J Clin Invest* 2014, 124(3): 1144-57

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. Engel Jr., David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles: USA

Prof. A. El-Osta, Monash University, Melbourne: Australia

Prof. G. Wiche, University of Vienna, Vienna: Austria

Prof. F. Cendes, University of Campinas, Campinas: Brazil

Dr. U. Bartels, Department of Paediatrics, SickKids – Hospital, Toronto: Canada

Dr. J.P. Martinez-Barbera, UCL, London: UK

Prof. A. Pitkänen, University of Eastern Finland, Kuopio: Finland

Dr. R. Spreafico, IRCCS Foundation Neurological Institute „Carlo Besta“, Milano: Italy

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

16. – 20.09.2013: 1<sup>st</sup> International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2013), Erlangen

10. – 13.06.2014 Molecular insight into muscle function and protein aggregate myopathies. Special Interest Meeting of the German Society for Cell Biology (DGZ), Potsdam

30.08. – 03.09.2014: 2<sup>nd</sup> International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2014), Erlangen



# 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

### Direktor

Prof. Dr. med. Thomas Brabletz

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Thomas Brabletz  
Tel.: +49 9131 8529104  
Fax: +49 9131 8526341  
thomas.brabletz@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Zelluläre Plastizität: eine Triebkraft der Tumorsegmentation und anderer Krankheitsprozesse
- 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 für Experimentelle Medizin I waren in den Jahren 2013 - 2014 im Durchschnitt sieben wissenschaftliche und technische Beschäftigte an Forschung und Lehre beteiligt, davon drei über Drittmittel finanziert. Der Lehrstuhl wurde am 01.04.2011 mit Prof. Dr. D.N. Müller neu besetzt; seit dessen Ausscheiden am 30.09.2012 wurde der Lehrstuhl von Prof. Dr. J. Behrens bis zum 30.04.2014 kommissarisch geleitet. Am 01.05.2014 wurde der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I mit Prof. Dr. T. Brabletz neu besetzt. Bis Ende 2014 ist die Zahl der Mitarbeiter am Lehrstuhl auf acht angestiegen. Zusätzlich leitet Prof. Dr. K. von der Mark (i.R.) weiterhin eine Drittmittel-finanzierte Arbeitsgruppe und übernimmt Lehraufgaben für das Fach Molekulare Medizin. Das Ziel des Lehrstuhles ist es, molekulare Mechanismen der Pathogenese von Krebserkrankungen zu untersuchen, um dadurch neue Wege für die Diagnose, Prognosestellung und Therapie aufzuzeigen.

### Forschung

#### Zelluläre Plastizität: eine Triebkraft der Tumorsegmentation und anderer Krankheitsprozesse

Projektleiter: Dr. M. Stemmler, Dr. S. Brabletz, Prof. Dr. T. Brabletz

Unser Forschungskonzept basiert auf klinisch relevanten Fragestellungen, insbesondere auf den wichtigsten Problemen der heutigen Krebsmedizin. Dazu zählen die Entwicklung einer Therapie-Resistenz, z. B. gegen etablierte Chemotherapeutika bei hämatologischen und soliden Neoplasien, sowie die Metastasierung solider Tumore. Dementsprechend sind die Überwindung der Radio-Chemoresistenz sowie die Entwicklung neuer, gezielter Therapien sowohl gegen Tumor-Dissemination und Metastasierung die zentralen Herausforderungen der translationalen Krebsforschung, denen wir uns stellen. Wir konnten zeigen, dass die besondere Fähigkeit von Krebszellen, sich an unterschiedlichste Bedingungen und Anforderungen anzupassen, einen wesentlichen Triebkraft der Progression bis zu einer Therapie-resistenten, metastatischen Erkrankung ist. Diese Fähigkeit wird als aberrante, zelluläre Plastizität bezeichnet. Dieser zellulären Plastizität liegt ein von uns identifizierter molekularer Motor – der ZEB1/miR-200 Feedback-Loop – zugrunde. Zunehmend wird deutlich, dass erhöhte zelluläre Plastizität, z. B. getrieben vom ZEB1/miR-200 Feedback-Loop, auch in anderen Krankheitsprozessen eine Rolle spielt. Dazu gehören z. B. Organfibrosen (Niere, Leber, Lunge), Entzündungsprozesse und wahrscheinlich auch die Arteriosklerose. Neben dem eigentlichen Forschungsthema „Krebs“ sind daher in Kooperationen auch diese Erkrankungen in das Forschungskonzept einbezogen.

Ziele der wissenschaftlichen Arbeit sind:

1. die Erforschung grundlegender molekularer Mechanismen der Entstehung, Invasion und Metastasierung solider Tumore;
2. darauf aufbauend, die Einbeziehung klinisch relevanter Fragestellungen mit dem Ziel einer verbesserten Prognostik und der Entwicklung neuer therapeutischer Optionen zur Verhinderung von Metastasierung und Überwindung einer Therapieresistenz;
3. die Erforschung der von uns identifizierten Pathomechanismen in anderen Erkrankungen, wie z. B. Organfibrosen, Entzündungsprozessen und Arteriosklerose.

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

Projektleiter: Dr. T. Sasaki, Prof. Dr. K. von der Mark

Fibulin-4, ein extrazelluläres Matrixmolekül, ist – neben Elastin und Fibrillin – essentiell für Aufbau und Funktion von elastischen Fasern im muskuloskeletalen, kardiovaskulären und pul-

monalen Bindegewebe. Patienten mit rezessiven Mutationen im Fibulin-4 zeigen neben Aneurismen und Cutis laxa auch skeletale Dysfunktionen und Wachstumsstörungen. Das Ziel dieses DFG-Projektes ist es, die Struktur-Funktionsbeziehungen der Fibulin-4 Mutationen aufzuklären. Mit Hilfe von rekombinant hergestellten Proteinen wurde der Einfluss der Mutationen auf Sekretion, extrazelluläre Assemblierung, Protease-Sensibilität und die Interaktion mit extrazellulären Komponenten des elastischen Bindegewebes, wie Elastin, Fibrillin, Lysyloxidasen und Latent TGF $\beta$ -Binding Protein (LTBP), untersucht. Weiterhin wurden wichtige Informationen über die Rolle von Fibulin-4 durch morphologische, histologische und biochemische Untersuchungen einer Fibulin-4 defizienten Maus erhalten, die Arachnodaktylie-ähnliche Gelenkontrakturen aufweist. Die Ergebnisse zeigen, dass die Fibulin-4 Defizienz die Struktur, Stärke und Quervernetzung von Kollagenfibrillen in Sehnen und Knochen stark beeinträchtigt; dies ist wahrscheinlich der Hauptgrund für die beschriebenen Bindegewebsschwächen der Patienten mit Fibulin-4 Mutationen.

#### Molekulare Mechanismen der enchondralen Ossifizierung und Skelettentwicklung

Projektleiter: Prof. Dr. K. von der Mark

Während der Entwicklung des Vertebratenskeletts 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 steht im Zentrum des von der DFG geförderten Forschungsprojektes. In der Arbeitsgruppe wurden verschiedene transgene Mausmodelle generiert, in denen



Matrixproteine, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren des hypertrophen Knorpels spezifisch unter einem Typ10 Kollagen Promoter überexprimiert oder deletiert werden können. Die Entwicklung einer BACCO10-spezifischen Cre-Deleter Maus (Prof. Dr. R. Kemler, Max-Planck-Institut Freiburg) ermöglichte die selektive Deletion des  $\beta$ -Catenin Gens in hypertrophen Chondrocyten der Wachstumszone. Mäusen mit dieser  $\beta$ -Catenin Defizienz fehlten fast vollständig die Knochentrabekel in der primären Spongiosa. Mit Hilfe von histologischen und molekularbiologischen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass dieser Phänotyp durch eine erhöhte Osteoklastenaktivität aufgrund einer Aktivierung der RANKL Expression in  $\beta$ -Catenin defizienten hypertrophen Chondrocyten verursacht wird. Damit konnte zum ersten Mal die zentrale Funktion von hypertrophen Chondrocyten und  $\beta$ -Catenin in der Regulation der Knochentrabekelentwicklung gezeigt werden. Weitere Studien über die Mechanismen der Knorpel-Knochen Umwandlung ergaben den unerwarteten Befund, dass hypertrophe Chondrocyten am Ende der fötalen Wachstumsfuge entgegen der bisherigen Auffassung nicht vollständig durch Apoptose eliminiert werden, sondern in der Lage sind, zu Osteoblasten zu differenzieren. Dies wurde durch genetische Markierung von hypertrophen Chondrocyten mit Reporter genen und cytologische Analyse der entstehenden Knochenmarkszellen und Osteoblasten festgestellt. Dieser Befund stellt gängige Lehrmeinungen über die Differenzierungsmechanismen von Chondrocyten und Osteoblasten in Frage und wirft neue Aspekte zu unserem Verständnis der Plastizität des zellulären Phänotyps auf.

## 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 Tumorbiologie und Entwicklungsbiologie. Der Unterricht wird auch von Studierenden der Humanmedizin sowie von Biologen in Anspruch genommen.

## Ausgewählte Publikationen

Brabletz T, Lyden D, Steeg PS, Werb Z. Roadblocks to translational challenges on metastasis. Nat Med 2013, 19: 1104-9

Siebzehnrübl F, Silver DJ, Tugertimur B, Deleyrolle LP, Siebzehnrübl D, Sarkisian MR, Devers KG, Yachnis AT, Kupper MD, Neal D, Nabils NH, Kladde MP, Suslov O, Brabletz S, Brabletz T Reynolds BA, Steindler DA. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance. EMBO Mol Med 2013, 5: 1196-212

Vannier C, Mock C, Brabletz T, Driever W. ZEB1 regulates E-Cadherin and Epcam expression to control cell behavior in early zebrafish development. J Biol Chem 2013, 288: 18643-59

Golovchenko S, Hattori T, Hartmann C, Gebhardt M, Gebhardt S, Hess A, Pausch F, Schlund B, von der Mark K. Deletion of beta catenin in hypertrophic growth plate chondrocytes impairs trabecular bone formation. Bone 2013, 55(1): 102-12

Puisieux A, Brabletz T, Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. Nat Cell Biol 2014, 16: 488-94

Zhou X, von der Mark K, Henry S, Norton W, Adams H, de Crombrughe B. Chondrocytes transdifferentiate into osteoblasts in endochondral bone during development, post-natal growth and fracture healing in mice. PLoS Genet 2014, 10(12): e1004820

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. G. Goodall, University of Adelaide: Australia

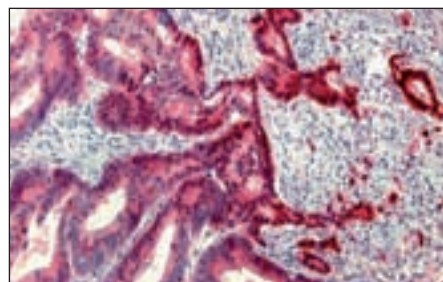
Prof. Dr. R. Fodde, Erasmus University, Rotterdam: The Netherlands

Prof. Dr. G. Berx, VIB and University of Ghent: Belgium

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

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

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



Plastizität von Tumorzellen im Darmkrebs

# 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

### Direktor

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens

### Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Behrens  
Tel.: +49 9131 8529109  
Fax: +49 9131 8529111  
juergen.behrens@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Onkologie des Wnt-Signalweges
- Amer-Proteine
- Rolle von Conductin als negativer Regulator des Wnt-Signalweges
- Tumorsuppressor APC
- Funktionelle Genomik von Nierenzellkarzinomen

### Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II ist am NFZ angesiedelt und beschäftigt sich mit zell- und molekularbiologischer Grundlagenforschung im Bereich der Tumorbologie. Am Lehrstuhl arbeiten promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Promovierende, technische Assistentinnen und eine Sekretärin. Unser Ziel ist es, molekulare Mechanismen der Tumorentstehung und -progression zu verstehen, 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  $\beta$ -Catenin im Zytoplasma und Zellkern, wo es mit TCF-Transkriptionsfaktoren interagiert und Zielgene aktiviert. Der Abbau von  $\beta$ -Catenin wird in einem Multiproteinkomplex aus der von uns entdeckten Gerüstkomponente Conductin, der Serin/Threonin-Kinase GSK3 $\beta$  und dem Tumorsuppressor APC (Adenomatöse Polyposis Coli) durch Phosphorylierung induziert. Das Wnt-Signal inhibiert die Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin und führt somit zu

dessen Stabilisierung. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC, Conductin oder Mutationen der Serin/Threonin-Phosphorylierungsstellen im  $\beta$ -Catenin zur Stabilisierung von  $\beta$ -Catenin und lösen dadurch ein konstitutives Signal im Zellkern aus. Solche  $\beta$ -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 weiter charakterisiert. Darüber hinaus haben wir herausgefunden, dass die Aktivität von Conductin/Axin2 als negativer Wnt Regulator auf einer verminderten Sensitivität gegenüber der Hemmung durch Wnt Signale beruht. Wir haben weiterhin unsere Struktur-Funktionsanalysen des Tumorsuppressors APC im Wnt Signalweg fortgesetzt.

#### Amer-Proteine

Projektleiterin: Dr. 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. Amer1 und Amer2 hemmen den Wnt-Signalweg; über das dritte Mitglied der Familie, Amer3, war bisher nichts bekannt. Wir fanden, dass Amer3 wie Amer1 und Amer2 an die armadillo repeat Domäne vom APC bindet und auch mit Conductin/Axin2 sowie Amer1 interagiert. Während Amer1 und Amer2 über ihre N-terminale Domäne an die Plasmamembran binden, fehlt diese Domäne bei Amer3, und es lokalisiert im Cytoplasma und Zellkern von epithelialen Zellen, wobei spezifische nukleäre Export- und Importsequenzen eine Rolle spielen. Funktionell konnten wir zeigen, dass exogenes Amer3 die Expression eines  $\beta$ -Catenin/T-cell factor-abhängigen Reportergens erhöht und dass knockdown von endogenem Amer3 die Wnt Zielgenexpression in kolorektalen Krebszellen verringert. Dies zeigt, dass Amer3 als Aktivator des Wnt-Signals wirkt – im Gegensatz zu Amer1 und Amer2, die inhibitorische Aktivität besitzen. Damit ergibt sich eine nicht-redundante Funktion der Amer-Proteine bei der Regulation des Signalweges. Unsere Daten, zusammen mit denen anderer Arbeitsgruppen, ergeben ein zusammenfassendes Bild der Ähnlichkeiten und Unterschiede in der Amer-Proteinfamilie.

#### Rolle von Conductin als negativer Regulator des Wnt-Signalweges

Projektleiter: Dr. M. Hadjihannas, Dr. D. Bernkopf

Axin und Conductin sind strukturell verwandte Inhibitoren des Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweges, die den Abbau von  $\beta$ -Catenin bewirken. Während Axin konstitutiv exprimiert wird, ist Conductin ein Wnt-Zielgen und damit wahrscheinlich Teil eines negativen Rückkopplungsmechanismus im Wnt Weg. Wir fanden, dass Axin und Conductin sich in ihrer funktionellen Interaktion mit der „upstream“ im Signalweg gelegenen Komponente Dvl unterscheiden. Conductin zeigt gegenüber Axin eine reduzierte Bindung an Dvl, und der durch Conductin herbeigeführte  $\beta$ -Catenin Abbau wird nur geringfügig durch Dvl gehemmt im Gegensatz zu dem Axin-vermittelten Abbau, der vollständig gehemmt wird. Wir nehmen deshalb an, dass die Insensitivität von Conductin gegenüber Dvl dessen Rolle als negativer Rückkopplungsfaktor erst ermöglicht.

#### Tumorsuppressor APC

Projektleiter: Dr. J. Schneikert

Mutationen des APC-Gens in kolorektalen Karzinomen führen zu Verkürzungen des APC-Proteins und bewirken die konstitutive Stabilisierung von  $\beta$ -Catenin und eine unkontrollierte Zellproliferation. Wir fanden, dass kolorektale Tumorzellen neben APC das APC Paralog APC-like (APCL or APC2) exprimieren, welches jedoch nicht mutiert ist. RNA Interferenz-Experimente zeigten, dass APCL  $\beta$ -Catenin negativ reguliert, aber dies weniger effizient als APC tut. Dies könnte erklären, warum in Tumoren keine Mutationen im APCL nachzuweisen sind. APCL besitzt im Gegensatz zu APC keine der 15 Aminosäure-Repeats, die eine Bindungsstelle für phosphoryliertes  $\beta$ -Catenin darstellen und wichtig für die Funktion von APC im  $\beta$ -Catenin Abbau sind. Wir fanden durch Immunpräzipitationen, RNA Interferenz und Austausch von Domänen zwischen APCL und APC, dass APCL an APC bindet und für den Abbau von  $\beta$ -Catenin dessen 15 Aminosäurerepeats nutzt.

#### Funktionelle Genomik von Nierenzellkarzinomen

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

Wir entdeckten in früheren Arbeiten, dass Activin B, ein Mitglied der TGF $\beta$ -Familie, in Nierentumoren gegenüber normalen Nieren auf Grund von Mutationen im VHL Tumorsuppressor drastisch hochreguliert ist und dass es essenziell für das Wachstum von Nierentumorzellen in vivo Transplantaten ist. 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. Wir konnten zeigen, dass RhoA die durch Activin B induzierte Auflösung der Actin Stressfasern, mesenchymale Zellmorphologie und Invasivität blockiert. Umgekehrt hemmt Activin B RhoA, was auf einen antagonistischen Zusammenhang der beiden Signalwege hinweist. Weiterhin fanden wir, dass Rac1 eine dem RhoA entgegengesetzte Wirkung hat, d. h. wie Activin B Stressfasern auflöst und Invasion induziert. Außerdem waren die Activin B Effekte abhängig von Rac1. Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass Activin B über die Hemmung von RhoA wirkt und dass für die Activin B Funktion ein angeschalteter Rac Weg notwendig ist.

## Lehre

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

## Ausgewählte Publikationen

Schneikert J, Vijaya Chandra SH, Ruppert JG, Ray S, Wenzel EM, Behrens J. Functional comparison of human adenomatous polyposis coli (APC) and APC-like in targeting catenin for degradation. *PLoS one* 2013, 8: e68072

Brauburger K, Akyildiz S, Ruppert JG, Graeb M, Bernkopf DB, Hadjihannas MV, Behrens J. Adenomatous polyposis coli (APC) membrane recruitment 3, a member of the APC membrane recruitment family of APC-binding proteins, is a positive regulator of Wnt-catenin signaling. *The FEBS journal* 2014, 281: 787-801

Knaup KX, Monti J, Hackenbeck T, Jobst-Schwan T, Klanke B, Schietke RE, Wacker I, Behrens J, Amann K, Eckardt KU, Warnecke C, Wiesener MS. Hypoxia regulates the sperm associated antigen 4 (SPAG4) via HIF, which is expressed in renal clear cell carcinoma and promotes migration and invasion in vitro. *Mol Carcinog* 2014, 53: 970-978

Kriz V, Pospichalova V, Masek J, Kilander MB, Slavik J, Tanneberger K, Schulte G, Machala M, Kozubik A, Behrens J, Bryja V. -arrestin promotes Wnt-induced low density lipoprotein receptor-related protein 6 (Lrp6) phosphorylation via increased membrane recruitment of Amer1 protein. *J Biol Chem* 2014, 289: 1128-1141

Schneikert J, Ruppert JG, Behrens J, Wenzel EM. Different Roles for the axin interactions with the SAMP versus the second twenty amino acid repeat of adenomatous polyposis coli. *PLoS one* 2014, 9: e94413

Wacker I, Behrens J. Activin B antagonizes RhoA signaling to stimulate mesenchymal morphology and invasiveness of clear cell renal cell carcinomas. *PLoS one* 2014, 9: e111276

## Internationale Zusammenarbeit

Dr. V. Bryja, University of Brno, Brno: Czech Republic

Dr. E. Wenzel, The Norwegian Radium Hospital, Oslo: Norway

## Forschungsrelevante Großgeräte

Dako Cytomation, MoFlo – Zellsortiergerät Applied Biosystems

# 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 Tumorphathologie
  - Gastrointestinale Tumoren
  - Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren
  - Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches
- Klinische und prädiagnostische 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. 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 molekularer Methoden durchgeführt. Neben der histologischen Begutachtung von ca. 45.000 Einsendungen werden ca. 3.000 molekularpathologische Untersuchungen durchgeführt.

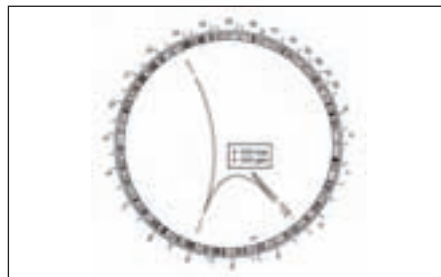
Die diagnostischen Schwerpunkte liegen in der urogenitalen und gynäkologischen Pathologie, sowie der Mammopathologie, in der Diagnostik von Weichteiltumoren und gastrointestinalen Tumorerkrankungen sowie von Tumoren aus dem Kopf-Hals-Bereich.

### Forschung

#### Diagnostische Molekularpathologie

Projektleiter: Prof. Dr. F. Haller, Dr. E.A. Moskalev  
Das Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung und funktionelle Validierung neuer diagnostischer, prognostischer und prädiagnostischer molekularer

Marker am Tumorgewebe, wobei sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen erforscht werden. Die erfolgreiche Etablierung und Anwendung moderner Sequenzier-Technologien (sogenannte Next-Generation-Sequenzierung) ermöglichte im vergangenen Jahr die Identifizierung neuer und bisher unbekannter Tumor-auslösender Ereignisse in verschiedenen seltenen Weichteiltumoren. Durch die Sequenzierung von kompletten Tumor-Genomen konnten so z. B. aktivierende Mutationen des  $\beta$ -Catenin Gens in sinonasalen Hämangioperizytomen sowie eine epigenetische Inaktivierung des Succinat-Dehydrogenase Komplexes in kindlichen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) als diagnostisch und potentiell therapeutisch relevante, onkogene Ereignisse identifiziert werden. Eine weitere Anwendung der Next-Generation-Sequenzierung in der Arbeitsgruppe ist die parallele Sequenzierung großer Panels von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen an Lungenkarzinomen und urologischen Tumoren. Des Weiteren ist es ein erklärtes Ziel der Arbeitsgruppe, die im Tumorgewebe neu identifizierten, genetischen und epigenetischen Veränderungen auch funktionell im Zellkultursystem abzubilden und genauer zu charakterisieren, so dass mittel- und langfristig auch therapeutische Optionen aus den beobachteten Veränderungen entwickelt werden können.



Circos Plot Darstellung einer Genfusion und von DNA-Kopienzahlveränderungen in einem Weichteiltumor, die durch eine Genomsequenzierung der Tumor-DNA ermittelt wurden.

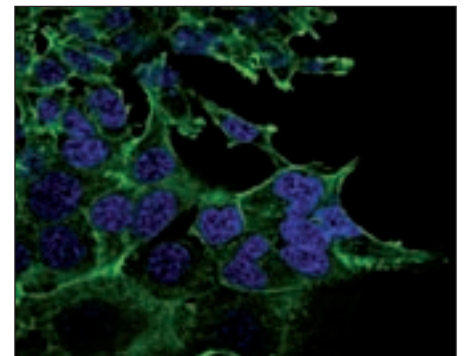
#### Experimentelle Tumorphathologie

##### - Gastrointestinale Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. R. Schneider-Stock, Dr. T. Rau, Dr. Katharina Erlenbach-Wünsch, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. A. Agaimy

Ein wesentlicher Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe 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 von Zelltodmechanismen in normalen und malignen Epithelzellen des

Darms nach oxidativer DNA-Schädigung im Mittelpunkt. Ziel ist es, neue valide Biomarker zu identifizieren, die eine Tumortransformation in der kolorektalen Karzinogenese anzeigen und somit mögliche neue Targets für eine therapeutische Anwendung darstellen. Dieser translationale Ansatz spiegelt sich in zahlreichen Forschungsprojekten wider, in denen wir uns vor allem für epigenetische Veränderungen und ihre Bedeutung bei der Entzündung und Tumorentwicklung sowie ihre funktionellen Konsequenzen im intestinalen Epithel interessieren. Experimentelle Mausmodelle zur Untersuchung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, wie der Colitis ulcerosa, sind etabliert (in enger Kooperation mit der Medizinischen Klinik 1, Prof. Dr. M. Neurath, Dr. C. Neufert). Seit vielen Jahren beschäftigen wir uns erfolgreich mit der Testung der Wirksamkeit von pflanzlichen Inhaltsstoffen auf das Überleben von kolorektalen Tumorzellen.



Ko-Immunfluoreszenz-Färbung von HCT116 Kolontumorzellen für F-Aktin (Phalloidin, grün) und DAPI (blau) zum Nachweis zytoskelettaler Veränderungen während der Migration. Konfokale Mikroskopie (x63) von Dr. J. Ivanovska

#### - Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. A. Agaimy, Dr. D. Wachter, Dr. J. Strehl, Dr. K. Brunner, R. Erber

Der zweite wesentliche Schwerpunkt liegt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe (Prof. Dr. M. Beckmann, Prof. Dr. P. Fasching) 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 Tumormarker von großen multizentrischen Therapiestudien untersucht.



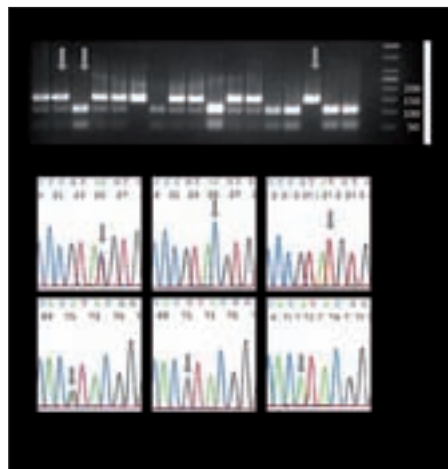
## – Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches

Projektleiter: Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. R. Schneider-Stock, Prof. Dr. A. Agaimy, Dr. D. Wachter, Dr. J. Strehl, Dr. K. Brunner, Prof. Dr. R. Rieker  
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.c. Iro) und der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. F.W. Neukam). Ziel 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 Tumorstadien im Bereich der Schleimhäute des Kopf-Hals-Bereiches.

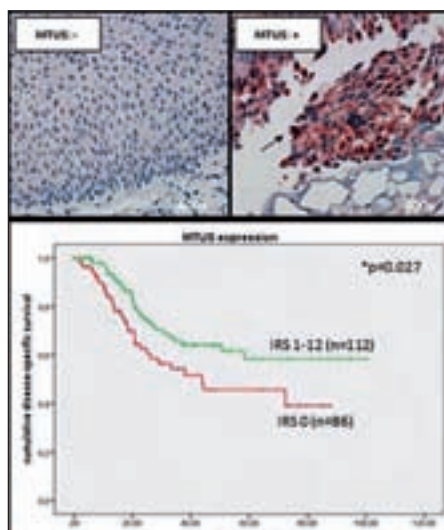
## Klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. A. Hartmann, PD Dr. R. Stöhr, Dr. C. Stöhr, Dr. J. Giedl, Dr. S. Bertz, Dr. I. Polifka

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 (Prof. Dr. B. Wullich, Prof. Dr. H. Taubert) sowie mit zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationspartnern. Ziel ist die Identifizierung genomischer sowie epigenetischer Veränderungen im Urothelkarzinom der Harnblase bzw. in Nierentumoren, um neue diagnostische Marker zur Früherkennung sowie neue therapeutische Zielmoleküle zu identifizieren.



a) Genotypisierung von jungen Patienten mit Harnblasenkarzinom für den Polymorphismus rs3242 mittels RFLP. Validierung der Ergebnisse der high throughput-Methode mittels Sanger-Sequenzierung (Rogler et al, Int J Clin Exp Pathol 2013, 6(10): 1984-1998).



b) Die Expression von MTUS1 (microtubule-associated tumor suppressor 1) konnte als neuer, für das Harnblasenkarzinom relevanter, prognostischer Marker identifiziert werden. Expressionsverlust ist in fortgeschrittenen Tumoren mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (IRS: immunreaktiver Wert: 0: keine Expression, 12: sehr starke Expression; Rogler et al, BMC Cancer 2014, 14: 214).

## Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen in der Tumorentstehung

Projektleiter: PD Dr. M. Büttner-Herold, Prof. Dr. A. Hartmann, Dr. C. Geppert

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 (kolorektales Karzinom, Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom, Hodgkin-Lymphom) untersucht. Ziel ist die Identifizierung von Mechanismen, mit denen die Tumorzellen der Immunantwort des Organismus entgehen können, und die Charakterisierung des intratumoralen Entzündungszellinfiltrates zur Prognose- und Therapieprädiktion.

## 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 Tumorbio-logie (Literatureseminar) sowie Schwerpunkte der molekularen Pathologie angeboten.

## Ausgewählte Publikationen

Chakilam S et al. Death-associated protein kinase controls STAT3 activity in intestinal epithelial cells. Am J Pathol 2013, 182(3): 1005-20

Barthelmeß S, Gedder H, Boltze C, Moskalev E, Bieg M, Sirbu H, Brors B, Wiemann S, Hartmann A, Agaimy A, Haller F. Solitary fibrous tumors (SFTs)/haemangiopericytomas (HPCs) with different variants of the NAB2-STAT6 gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. Am J Pathol 2014, 184: 1209-18

Agaimy A, Koch M, Lell M, Semrau S, Dudek D, Wachter DL, Knöll A, Iro H, Haller F, Hartmann A. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: A novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms. Am J Surg Pathol 2014, 38(9): 1274-81

Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stöhr R, Link S, Hofstädter F, Hartmann A. Combination of CK20 and Ki-67 Immunostaining Analysis Predicts Recurrence, Progression, and Cancer-Specific Survival in pT1 Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 2014, 65(1): 218-26

Tudor CS, Bruns H, Daniel C, Distel LV, Hartmann A, Gerbitz A, Buettner MJ. Macrophages and dendritic cells as actors in the immune reaction of classical Hodgkin lymphoma. PLoS One 2014, 9(12): e114345

Geppert CI, Rümmele P, Sarbia M, Langer R, Feith M, Morrison L, Pestova E, Schneider-Stock R, Hartmann A, Rau TT. Multi-colour FISH in oesophageal adenocarcinoma – predictors of prognosis independent of stage and grade. Br J Cancer 2014, 110: 2985-2995

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. M. Jasiulionis, University Sao Paulo, Sao Paulo: Brazil

Prof. Dr. S. Jarmalaite, Vilnius University, Vilnius: Lithuania

Prof. Dr. T. Ørntoft, Aarhus University Hospital Skejby, Aarhus: Denmark

Dr. D. Theodorescu, University of Colorado Cancer Center, Denver: USA

Dr. M. Michal, O. Hes, University Plzen: Czech Republic

Dr. P. Real, Dr. N. Malats, CNIO, Madrid: Spain

Prof. Dr. W. EL-Rifai, Vanderbilt University, Memphis: USA

Dr. T. Rau, I. Zlobec, Universität Bern: Schweiz

Prof. Dr. J. Galon, F. Paget, INSERM Paris: France

Dr. E. Zavadova, Institute of Radiation Oncology, Prague: Czech Republic

## Forschungsrelevante Großgeräte

Stratifyer, Automatisiertes DNA-RNA-Isolationsgerät BD Biosciences

Durchflußzytometer, Roche

GS Junior, 454 Sequencing Technology

PALM Laser-Mikrodissektions-Mikroskop, Zeiss

Laser-Mikrodissektions-Mikroskop, Zeiss

Laser Scanning Mikrosko, Decon Science Tec GmbH

Mikroskop Life-cell-Migrationseinheit, Sysmex

Grandmaster, Automatisierte Tissue Microarray-Erstellung, Next-generation Tissue Microarray TMA Grandmaster, 3D-Histech, Sysmex Europe GmbH

Digital Slide Scanner, Panoramic 250 FLASH, 3D-Histech, Sysmex Europe GmbH



# 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
- Die Rolle der Komplementaktivierung in der Pathogenese von Hypertonieentstehung und Nierenschädigung bei reduzierter Nephronenzahl
- Zellzykluskontrolle bei Podozyten als therapeutischer Ansatz bei Nierenerkrankungen
- Pathomechanismen und Modulation der gestörten Angiogenese bei chronischer Niereninsuffizienz
- Die Rolle der DPP4 bei chronischen Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Schädigungen
- Die Rolle des PAR-2 Rezeptors bei der Vermittlung entzündlicher und profibrotischer Prozesse
- Mechanismen kardialer Schädigung und Regeneration
- Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herzentwicklung
- Kardiale Gewebeersatztherapie
- Zellzykluskontrolle in chronischen Herzerkrankungen
- Terminale Differenzierung von Herzmuskelzellen

### 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 fünf Drittmittel-finanziert. Die Forschung wird durch den Laborleiter, zwei Promovierende und vier technische Beschäftigte (TA) durchgeführt. Seit Oktober 2012 ist die zur Abteilung gehörende W2-Professur „Experimentelle Nieren- und Kreislaufforschung“ durch

Prof. Dr. F.B. Engel besetzt, der in seinem Labor zusätzlich neun Beschäftigte (sieben Drittmittel-finanziert, zwei Postdocs, drei Promovierende, einen Bio-Ingenieur, drei TA) hat.

Die Abteilung für Nephropathologie ist verantwortlich für die Nierenbiopsiediagnostik des UK Erlangen (Medizinische Klinik 4 und Kinder- und Jugendklinik) sowie von 90 externen Einsendern. Die Nierenbiopsiediagnostik wird mittels modernster lichtmikroskopischer, immunhistologischer, elektronenmikroskopischer und molekularer Methoden durchgeführt. Diesbezüglich besteht eine enge Anbindung an die entsprechenden Strukturen des Pathologischen Institutes.

### Forschung

#### Klinische und experimentelle Nephropathologie

Klinische und experimentelle Kooperationen sind etabliert mit den klinischen Partnern (Medizinische Klinik 4 und Kinder- und Jugendklinik), zahlreichen Arbeitsgruppen des UK Erlangen bzw. der FAU sowie externen Kooperationspartnern, die im Bereich der Nierenforschung aktiv sind. Aufgabe der Abteilung für Nephropathologie ist überwiegend die Überprüfung molekularer Hypothesen am tierexperimentellen und humanen Nierenmaterial. Daneben stehen insbesondere auch Methoden der quantitativen Gewbeanalysen für die renale Phänotypisierung von transgenen und knock-out-Tiermodellen zur Verfügung.

#### Die Rolle der Komplementaktivierung in der Pathogenese von Hypertonieentstehung und Nierenschädigung bei reduzierter Nephronenzahl

Hier wird in Zusammenarbeit mit PD Dr. K. Benz (Kinder- und Jugendklinik) in einem Tiermodell der genetisch reduzierten Nephronenzahl (GDNF<sup>+/−</sup> Mäuse) und in anderen Modellen für chronische Nierenerkrankungen untersucht, inwiefern die Strukturanomalie der Niere eine Voraussetzung für die Komplementaktivierung und Entstehung von Bluthochdruck und Nierenerkrankungen darstellt.

Förderung: Hochdruckliga

#### Zellzykluskontrolle bei Podozyten als therapeutischer Ansatz bei Nierenerkrankungen

Podozyten sind hochspezialisierte Zellen, die in den Nierenkörperchen wesentlich an der Filtration des Blutes beteiligt sind. Diese Zellen sind terminal differenziert, d. h. sie können sich nicht mehr teilen (um zu regenerieren) oder geschädigte Podozyten ersetzen.

Bei den meisten Nierenerkrankungen beobachtet man einen fortschreitenden Podozytenverlust. Die Zellen treten trotz ihrer terminalen Differenziertheit in den Zellzyklus ein, können diesen jedoch nicht bis zur Zellteilung durchlaufen und sterben ab. In diesem Projekt soll das Durchlaufen des Zellzyklus bei Podozyten blockiert werden, um so das Absterben dieser Zellen und die Fortschreitung der Nierenerkrankung zu verhindern.  
Förderung: Emerging Fields Initiative: CYDER

#### Pathomechanismen und Modulation der gestörten Angiogenese bei chronischer Niereninsuffizienz

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. 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. In Kooperation mit Prof. Dr. K.F. Hilgers (Medizinische Klinik 4) werden an einem etablierten Tiermodell der CKD die Mechanismen der gestörten Angiogenese untersucht.

Förderung: IZKF

#### Die Rolle der DPP4 bei chronischen Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Schädigungen

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. S. von Hörsten (Experimentell-Therapeutische Abteilung) wird die Hypothese untersucht, ob das Fehlen oder die Inhibition der Dipeptidylpeptidase IV (DPP4) die Entwicklung einer CKD und die daraus resultierenden kardiovaskulären Schäden reduziert. Dazu soll in einem Modell für CKD in der Ratte untersucht werden, wie sich das Fehlen der DPP4 auf den Verlauf der Nierenerkrankung und die Schädigung der Gefäße und des Herzens auswirkt. Dazu werden DPP4-defiziente Ratten im Vergleich zu Wildtyp-Tieren untersucht.

Förderung: ELAN-Fond

#### Die Rolle des PAR-2 Rezeptors bei der Vermittlung entzündlicher und profibrotischer Prozesse

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 se-

kreiert werden. Es soll untersucht werden, ob PAR-2 ein potentielles Target zur Behandlung von entzündlichen und fibrosierenden Organschäden darstellt. Unter Verwendung von PAR-2-defizienten Mäusen wird die pathogenetische Rolle dieses Rezeptors in zwei Tiermodellen untersucht, in denen sich sowohl entzündliche als auch fibrosierende pathologische Veränderungen in der Niere, dem Herzen und an den Gefäßen beobachten lassen.  
Förderung: Marohn-Stiftung

### Mechanismen kardialer Schädigung und Regeneration

Der Verlust an Herzmuskelzellen nach einer Herzverletzung kann durch konventionelle Behandlungsmethoden bislang nicht korrigiert werden. Interessanterweise können Zebrafische und Lurche ihr Herz durch Induktion von Zellteilung existierender Herzmuskelzellen regenerieren. Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. F.B. Engel versucht die molekularen Mechanismen aufzuklären, welche die Proliferation von Herzmuskelzellen während der embryonalen Entwicklung in Säugern steuern und die es dem Zebrafisch erlauben, sein Herz zu regenerieren. Das Wissen über die molekularen Zusammenhänge soll zur Entwicklung einer Therapie für Patienten mit Herzinsuffizienz nutzbar gemacht werden.

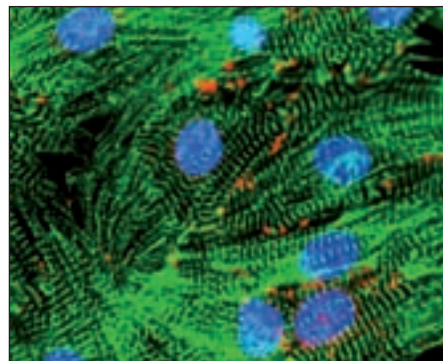
### Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herzentwicklung

Nach der Entdeckung, dass der Adhäsions GPCR Gpr126 eine wichtige Rolle bei der Herzentwicklung spielt, konnte gezeigt werden, dass Gpr126 im Endokard exprimiert wird. Adhäsions GPCR sind charakterisiert durch große N-Termini und einem GPS Motif, an dem sie autophoretolytisch in ein C-terminales und N-terminales Fragment (NTF) gespalten werden. Die Deletierung von Gpr126 in der Maus sowie im Zebrafisch resultierte in einer stark verminderten Herzfunktion. Die Überexprimierung verschiedener Gpr126 Fragmente legte nahe, dass NTF und CTF voneinander unabhängige Funktionen besitzen. Diese Daten unterstützen ein Modell, in dem endokardiale Zellen die Trabekulierung des Herzens durch die Bindung des NTF-Gpr126 an einen unbekannten Rezeptor auf Herzmuskelzellen reguliert.  
Förderung: DFG

### Kardiale Gewebeersatztherapie

Es werden Materialien hinsichtlich der Generierung von künstlichem Herzgewebe für die Gewebeersatztherapie getestet. In enger Kollaboration mit Prof. Dr. A.R. Boccacini (Lehrstuhl für Biomaterialien, Technische Fakultät) wurde eine

neuartige Mischung von Poly (Glycerin sebacat) (PGS) und Poly (butylen-co-butylen dilinoleate) (PBS-DLA) getestet. Die Zugabe von PBS-DLA zu PGS verbesserte deutlich die mechanischen Eigenschaften. Zudem zeichnete sich das Material durch geringe Toxizität und gute Adhäsionseigenschaften für Herzmuskelzellen aus und stellt damit ein vielversprechendes Biomaterial für die kardiale Gewebeersatztherapie dar.  
Förderung: ELAN-Fond



Analyse des Wachstums von Herzmuskelzellen auf neuartigen Materialien für die Gewebeersatztherapie.

### Zellzykluskontrolle in chronischen Herzerkrankungen

Chronische Herzerkrankungen führen oft zur Re-expression fetaler Gene und Reaktivierung der Zellzyklusmaschinerie. Es wurde daher in Krankheitsmodellen getestet, ob Gene, die in der embryonalen Entwicklung die Proliferation von Herzmuskelzellen regulieren, eine negative Rolle spielen. Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine tödliche Krankheit, oft aufgrund rechtsventrikulärem Herzversagen. Wir konnten zeigen, dass TWEAK (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) die Proliferation von neonatalen Herzmuskelzellen stimuliert und Fn14, der Rezeptor von TWEAK, in PAH stark exprimiert ist. Darüber hinaus weisen Fn14 knock-out Mäuse eine wesentlich reduzierte Fibrose und Dysfunktion nach PAH auf. Weitere in vivo und in vitro Experimente deuten darauf hin, dass Fn14 ein endogener Schlüsselregulator in der Herzfibrose ist und identifizieren diesen Rezeptor als potentielles neues Ziel für therapeutische Interventionen bei Herzinsuffizienz.  
Förderung: Alexander von Humboldt Stiftung

### Terminale Differenzierung von Herzmuskelzellen

Herzmuskelzellen von Säugern differenzieren und werden postmitotisch. Daher können sie ihr Herz nicht, wie z. B. Zebrafische, durch die Proliferation von Herzmuskelzellen regenerieren.

Wir haben Daten für einen bisher unbekannten Mechanismus angesammelt, der den Unterschied der proliferativen Eigenschaften von Säuger- und Zebrafisch-Herzmuskelzellen erklären könnte. In Säugern verlieren Herzmuskelzellen die Integrität ihrer Zentrosome kurz nach der Geburt. Dieser Verlust ist gekoppelt mit der Relokalisierung verschiedener Zentrosom-Proteine an die Kernhülle.  
Förderung: Emerging Fields Initiative: CYDER

### Lehre

Die Abteilung für Nephropathologie beteiligt sich an der curricularen Lehre des Pathologischen Institutes. Darüber hinaus werden regelmäßige nephropathologische Konferenzen mit den klinischen Abteilungen des UK Erlangen sowie externen Einsendern abgehalten. Schließlich beteiligt sich die Abteilung für Nephropathologie an der curricularen Lehre der Abteilung für Entwicklungsbiologie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät sowie der Ausbildung von Bachelor- und Masterstudenten am Lehrstuhl für Biomaterialien der Technischen Fakultät.

### Ausgewählte Publikationen

- Novoyatleva T, Schymura Y, Janssen W, Strobl F, Swiercz JM, Patra C, Posern G, Wietelmann A, Zheng TS, Schermuly RT, Engel FB. Deletion of Fn14 receptor protects from right heart fibrosis and dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2013, 108: 325
- Goldwich A, Burkard M, Olke M, Daniel C, Amann K, Hugo C, Kurts C, Steinkasserer A, Gessner A. Podocytes are non-hematopoietic professional antigen-presenting cells. *Journal of the American Society of Nephrology. JASN* 2013, 24: 906-916
- Schlote J, Schroder A, Dahlmann A, Karpe B, Cordasic N, Daniel C, Hilgers KF, Titz J, Amann K, Benz K. Cardiovascular and renal effects of high salt diet in GDNF<sup>+/+</sup> mice with low nephron number. *Kidney & blood pressure research* 2013, 37: 379-391
- Patra C, van Amerongen MJ, Ghosh S, Ricciardi F, Sajjad A, Novoyatleva T, Mogha A, Monk KR, Mühlfeld C, Engel FB. Organ-specific function of adhesion G protein-coupled receptor GPR126 is domain-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110: 16898-903
- Wang Z, Grigo C, Steinbeck J, von Horsten S, Amann K, Daniel C. Soluble DPP4 originates in part from bone marrow cells and not from the kidney. *Peptides* 2014, 57: 109-117
- Novoyatleva T, Sajjad A, Pogoryelov D, Patra C, Schermuly RT, Enge, FB. FGF1-mediated cardiomyocyte cell cycle reentry depends on the interaction of FGFR-1 and Fn14. *FASEB J* 2014, 28: 2492-503

# 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. Klaus Überla

### Ansprechpartnerin

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 arbeiteten während der zurückliegenden zwei Jahre zehn eigenständige Projektgruppen. In den Forschungsschwerpunkten werden Fragestellungen der Infektionsbiologie, der Onkogenese-Forschung, der Vektor- und Therapieentwicklung, der Erforschung von nativer und adaptiver Immunität, der Analyse von Signaltransduktion und der Epigenetik untersucht. Mit der Berufung von Prof. Dr. K. Überla wird zukünftig ein weiterer Forschungsschwerpunkt zur Entwicklung viraler Impfstoffe etabliert.

Die Mehrzahl der wissenschaftlichen Beschäftigten sind Drittmittel-geförderte Promovierende und Postdocs der Biologie, Molekularen Medizin, Biochemie und Humanmedizin.

Die Sektion Klinische Diagnostik am Virologischen Institut bietet ein breites Spektrum an infektionsserologischen und molekularbiologischen Methoden zum Nachweis von Viruserkrankungen an. Dies schließt Genotypisierungen sowie Untersuchungen zum Nachweis von Resistenzen gegen Virostatika für Immundefizienzviren, Herpes- und Hepatitisviren ein. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der Retrovirus-Diagnostik, wo das Institut für Laboratorien aus dem gesamten Bundesgebiet die Abklärung unklarer Befundkonstellationen sowohl bei der Diagnosestellung von HIV- und HTLV-Infektionen als auch bei Untersuchungen zur Virostatika-Resistenz übernimmt. In den letzten beiden Jahren wurde das diagnostische Angebot in der molekularen Diagnostik deutlich erweitert, z. B. durch die Einführung von Real-Time PCRs für den Nachweis von

Hepatitis-E-Virus und Enteroviren sowie die Entwicklung von Testsystemen zum Nukleinsäure-nachweis tropischer Viren (Dengueviren, Chikungunyaviren, West-Nil-Virus).

### Forschung

#### Retroviren

Projektleiter: Prof. Dr. U. Schubert<sup>1</sup>, Prof. Dr. T. Gramberg<sup>2</sup>, Dr. A. Thoma-Kreß<sup>3</sup>

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 steht hierbei die zellbiologische und molekulare Analyse intrazellulärer Restriktionsfaktoren, wie z. B. TRIM Proteine oder des kürzlich entdeckten Restriktionsfaktors SAMHD1, welches die reverse Transkription von Retroviren, wie HIV-1, inhibieren kann.

Im Fokus der dritten Arbeitsgruppe stehen innerhalb des SFB 796 (siehe eigener Bericht) die molekularen Mechanismen der Zell-Zell-Transmission des Humanen T-Zell-Leukämievirus Typ 1 (HTLV-1). Dabei steht vor allem die Modulation des Zytoskeletts durch virale Proteine im Vordergrund. Zudem werden die neuartigen Funktionen des viralen Onkoproteins Tax erforscht, die zur Entstehung der adulten T-Zell-Leukämie führen können.

#### $\beta$ -Herpesviren

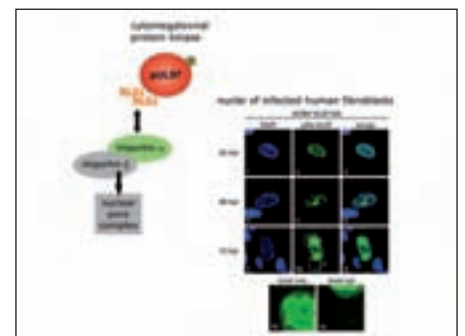
Projektleiter: Prof. Dr. M. Mach<sup>1</sup>, Prof. Dr. T. Stamminger<sup>2</sup>, Prof. Dr. M. Marschall<sup>3</sup>, Prof. Dr. A. Ensser<sup>4</sup>

Die erste Arbeitsgruppe beschäftigt sich, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. T. Winkler (Lehrstuhl für Genetik, Technische Fakultät), mit den Schutzmechanismen der humoralen Immunantwort gegen Cytomegaloviren (CMV). Im Mausmodell werden die Schutzmechanismen von Antikörpern in immunsupprimierten Wirtorganismen untersucht. Im humanen System werden Antigene, die für die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern wichtig sind, charakterisiert. Ihre Ergebnisse widerlegen klar die bis

her vorherrschende Meinung, dass für den Schutz vor einer CMV-Infektion in den Risikogruppen Antikörper keine Rolle spielen.

Die zweite Arbeitsgruppe charakterisiert den Mechanismus herpesviraler Regulatorproteine, die Schlüsselfunktionen für den Replikationszyklus ausüben und sich somit als Zielmoleküle für neue antivirale Therapieansätze eignen. Sie entdeckte einen neuartigen intrinsischen Immunmechanismus gegen Herpesviren, der darüber entscheidet, ob die Infektion einer Zelle lytisch oder latent verläuft und durch virale Effektorproteine moduliert wird. In Kollaboration mit Prof. Dr. Y. Muller (Lehrstuhl für Biotechnik, Technische Fakultät) gelang ihr die Aufklärung der Kristallstruktur eines viralen Antagonisten der intrinsischen Immunität. Damit konnte die Basis für ein molekulares Verständnis des Antagonisierungsmechanismus sowie ein rationales Design interferierender Medikamente gelegt werden. 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. Auf der Basis von Proteinkinase-Inhibitoren soll 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 adoptive Immuntherapie der CMV-Infektion.



Nukleäre Translokation der Proteinkinase pUL97 des humanen Cytomegalovirus. Die virale Proteinkinase pUL97 wird über die Aktivität der zwei nukleären Lokalisationssequenzen, NLS1 und NLS2, in den Zellkern virusinfizierter Zellen transportiert. Dies erfolgt über die direkte Bindung an einen prominenten Transporter der zellulären Importmaschinerie des Kernporenkomplexes, nämlich an Importin- $\alpha$ . Die intranukleäre Lokalisation von pUL97 umfasst das gesamte Zellkernlumen, mit spezifischer Akkumulation in viralen Replikationszentren (siehe inset nuc) und mit geringerer Intensität an der Zellkernhülle.

## DNA-Tumoviren

Projektleiter: PD Dr. F. Neipel<sup>1</sup>, PD Dr. B. Biesinger<sup>2</sup>, Prof. Dr. A. Ensser<sup>3</sup>, Prof. Dr. W. Doerfler<sup>4</sup>

Das Kaposi-Sarkom-assoziierte 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 mit der Ephrin-Rezeptortyrosinkinase A2 (EphA2) ein neuer Rezeptor für HHV-8 identifiziert werden. 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 Signaltransduktionswege, 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 ateles reguliert werden. Gegenstand dieser Untersuchungen sind insbesondere die Signalkaskaden, die zur Aktivierung von NF- $\kappa$ B führen bzw. die durch Tyrosinkinasen der Src-Familie reguliert werden, und deren Zielgene.

Die von Tip angeregten, zellendifferenzierenden und proliferativen Signalwege werden auch in der dritten Arbeitsgruppe im Rahmen des SFB 796 untersucht (siehe eigener Bericht). Außerdem werden die Replikation und Chromatinstruktur latenter Herpesvirusgenome in T- und B-Zellen analysiert. In Kooperation mit Prof. Dr. T. Stämmer wurden neuartige intrinsische Immunmechanismen gegen Gammaherpesviren gefunden. 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, Life Science Engineering und auch Pharmazie. Darüber hinaus engagiert sich die Virologie in den Studiengängen der Molekularen 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 Vertiefungsmodule durchgeführt. Den Studierenden aller Studiengänge werden Spezialvorlesungen angeboten, welche Hintergrundwissen zu den Forschungsgebieten vermitteln. Darüber hinaus beteiligten sich die Mitarbeiter des Institutes wesentlich an den Seminaren, Workshops und jährlichen Retreats des GK 1071 (siehe eigener Bericht).

## Ausgewählte Publikationen

de Jong SJ, Albrecht JC, Giehler F, Kieser A, Sticht H, Biesinger B. Noncanonical NF- $\kappa$ B activation by the oncoprotein Tio occurs through a nonconserved TRAF3-binding motif. *Sci Signal* 2013, 6(272): ra27

Bolduan S, Hubel P, Reif T, Lodermeier V, Höhne K, Fritz JV, Sauter D, Kirchhoff F, Fackler OT, Schindler M, Schubert U. HIV-1 Vpu affects the anterograde transport and the glycosylation pattern of NTB-A. *Virology* 2013, 440(2): 190-203

Mohr CF, Kalmer M, Gross C, Mann MC, Sterz KR, Kieser A, Fleckenstein B, Kress AK. The tumor marker Fascin is induced by the EBV-encoded oncoprotein LMP1 via NF- $\kappa$ B signals in lymphocytes and contributes to their invasive migration. *Cell Commun Signal* 2014, 12: 46

Scherer M, Klingl S, Sevvana M, Otto V, Schilling EM, Stump JD, Müller R, Reuter N, Sticht H, Müller YA, Stämmer T. Crystal structure of cytomegalovirus IE1 protein reveals targeting of TRIM family member PML via coiled-coil interactions. *PLoS Pathog* 2014, 10(11): e1004512

Milbradt J, Kraut A, Hutterer C, Sonntag E, Schmeiser C, Ferro M, Wagner S, Lenac T, Claus C, Pinkert S, Hamilton ST, Rawlinson WD, Sticht H, Couté Y, Marschall M. Proteomic analysis of the multimeric nuclear egress complex of human cytomegalovirus. *Mol Cell Proteomics* 2014, 13(8): 2132-46

Full F, Jungnickl D, Reuter N, Bogner E, Brulois K, Scholz B, Stürzl M, Myoung J, Jung JU, Stämmer T, Ensser A. Ka-

posi's sarcoma associated herpesvirus tegument protein ORF75 is essential for viral lytic replication and plays a critical role in the antagonization of ND10-instituted intrinsic immunity. *PLoS Pathog* 2014, 10(1): e1003863

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. A. Balasubramanyam, Baylor College of Medicine, Houston: USA

Prof. W. Britt, University of Alabama at Birmingham, Birmingham: USA

Prof. J. Chen, Vanderbilt University Medical Center, Nashville: USA

Prof. S. Chou, Oregon Health and Science University, Portland: USA

Dr. Y. Couté, INSERM U1038/UJF, CEA, Grenoble: France

Prof. T. Fossen, University of Bergen: Norway

Prof. S. Jonjic, Dr. T. Lenac, University of Rijeka: Croatia

Prof. J. Ung Jung, University of Southern California, Los Angeles: USA

Dr. J.-M. Péloponèse, CNRS- UMR5236, Montpellier: France

Prof. W. D. Rawlinson, University of New South Wales, Sydney: Australia

Prof. B. Ray, University of Burdwan, West Bengal: India

Dr. Y. Reissand, Dr. I. Alroy, Proteologics Ltd., Rehovot: Israel

Prof. K. Strebel, National Institutes of Health (NIH), Bethesda: USA

Prof. Y. Yarden, The Weizmann Institute of Science, Rehovot: Israel

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

12.03.2014: Technologien für zellbasierte Therapien, Erlangen

## Forschungsrelevante Großgeräte

ABI, Prism 3100 Genetic Analyzer and Data Bank (bis 2014)

BD Biosciences, Flow Cytometer LSR II

Illumina, MiSeq Desktop Next Generation Sequencer

Leica, TCS SP5 Confocal Microscope



# 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

### Ansprechpartnerin

Dr. rer. nat. Anja Schulze-Krebs  
Tel.: +49 9131 8523566  
Fax: +49 9131 8523502  
Anja.Schulze-Krebs@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Phänotypisierung und Therapiestudien in Tiermodellen für humane neurodegenerative und neuropsychiatrischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer (AD), Chorea Huntington (HD), Morbus Parkinson, Schizophrenie, Stress-induzierte Krankheitsbilder, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) insbesondere mit Fokus auf enzymvermittelte Proteinmodifikationen und zelluläre Funktionen durch Dipeptidyl-Peptidasen und Glutaminy-Zyklasten

### Struktur der Einrichtung

Die selbstständige Experimentell-Therapeutische Abteilung ist im Präklinisch-Experimentellen Tierzentrum der FAU (PETZ; siehe eigener Bericht) angesiedelt. Unser Ziel ist eine grundlagenorientierte sowie präklinische Forschung. Die Experimentell-Therapeutische Abteilung trägt in diesem Rahmen zur neurobiologischen, immunbiologischen und metabolischen Charakterisierung und präklinischen-translationalen Nutzung von Tiermodellen bei.

Unsere Forschungsschwerpunkte werden unter Nutzung spezifischer Tiermodelle verfolgt: Morbus Alzheimer (McGill-R-Thy1-APP Ratten), Chorea Huntington (BACHD Mäuse, tgHD Ratten), Morbus Parkinson (tgPD Mäuse, tgPD Ratten), Schizophrenie (tgSca17 Ratten), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (SHR Ratten), Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) als ein neuartiges pharmazeutisches Ziel für stressvermittelte Indikationen (DA DPP4mut-Ratten) und Glutaminy-Zyklasten (QC- und isoQCko Mäuse).

### Forschung

Phänotypisierung und Therapiestudien in Tiermodellen für humane neurodegenerative und neuropsychiatrischen Erkrankungen (Morbus

Alzheimer (AD), Chorea Huntington (HD), Morbus Parkinson, Schizophrenie, Stress-induzierte Krankheitsbilder, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) insbesondere mit Fokus auf enzymvermittelte Proteinmodifikationen und zelluläre Funktionen durch Dipeptidyl-Peptidasen und Glutaminy-Zyklasten.

Die Experimentell-Therapeutische Abteilung beschäftigt sich mit der Charakterisierung und therapeutischen Intervention in Tiermodellen humaner neurodegenerativer Erkrankungen. Schwerpunkte liegen gegenwärtig auf der translationalen Nutzung transgener Ratten- und Mausmodelle für Polyglutaminerkrankungen (Chorea Huntington, SCA17), Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer sowie Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen und stressvermittelte Indikationen. Diese Tiermodelle werden in speziellen Testverfahren im Hinblick auf ihren Phänotyp eingehend charakterisiert und anschließend translationalen Forschungsansätzen zugeleitet. So werden zurzeit Substanzen gegen die Alzheimer- sowie HD-Erkrankung (z. B. QC-Inhibitoren, Cholinesterase-Inhibitoren) auf einen möglichen therapeutischen Nutzen mit Hilfe geeigneter Testverfahren (siehe unten) eingehend im Tiermodell charakterisiert. Die im Folgenden kurz dargestellten Methoden erlauben eine genaue Charakterisierung transgener Ratten- und Mausmodelle humaner neurodegenerativer Erkrankungen.

1. Analyse von Motorfunktion und Koordination (Accelerod-Testverfahren, Catwalk-Test, Open Field)

Im Catwalk-Test werden die Schrittfolgen sowie der Fussaufftritt der Versuchstiere auf Veränderungen analysiert, die auf Bewegungsstörungen, wie z. B. Ataxien, hinweisen können. Untersucht werden Schrittlänge, -breite und -winkel in Relation zu Körpergröße, Körpermasse und Alter der Tiere.



Catwalk XT System (Firma Noldus)

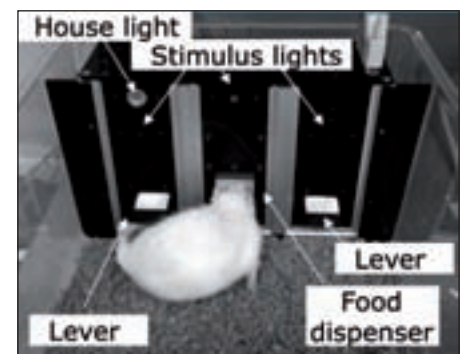
2. Analyse des Senso-Motorischen Gatings/der Senso-motorischen Signalverarbeitung (Startle Response, Prepulse Inhibition (PPI))

3. Analyse von Emotionalität/Ängstlichkeit (Social Interaction Test, Elevated Plus-Maze)

4. Analyse von Lernen und Gedächtnis (Radial-Maze Test, Novel Object Recognition Test, operante Konditionierung)

Kognitive Fähigkeiten der Versuchstiere können ebenfalls mit Hilfe der „operanten Konditionie-

rung“ nach Skinner überprüft werden, bei der bestimmte Verhaltensweisen durch Belohnung gefördert werden. Bei diesem automatisiertem Test werden Testapparaturen für Operantes Lernen (Versuch+Irrtum-Lernen) in Form von spezifischen Testwänden in den Nestkäfig eingesetzt, die mit zwei einziehbaren Hebeln, Lichtsignalen sowie einem Pellet-Dispensor ausgestattet sind. Sie ermöglichen die automatisierte Durchführung verschiedener operanter Lern-Paradigmen.



Ratte vor operanter Testwand (TSE Systems)

5. Automatisiertes Verhaltensmonitoring ethologischer Verhaltensweisen in Nestkäfigumgebung (PhenoTyper, IntelliCage, und PhenoMaster (PM))

6. Telemetrische Messsysteme zur Erfassung physiologische Parameter, wie Körperkerntemperatur, Blutdruck, EKG, EEG.

Neben den Phänotypisierungstechniken werden auch klinisch-chemische und hämatologische Parameter erfasst und mit biochemischen (Western Blot, Co-Immunpräzipitation), molekularbiologischen (Echtzeit-PCR) und immunhistochemischen Methoden (Immunhistochemie, Immunfluoreszenz) kombiniert, um die Pathophysiologie der Erkrankungen zu charakterisieren oder Therapiemöglichkeiten zu validieren.

### Lehre

Seminar Versuchstierkunde und Reproduktionsbiologie „Systeminteraktionen Neuro-Endokrino-Immunologie: Von der Anatomie zur Pathologie“ (SYSVER) im Studiengang Molekulare Medizin:

Das Seminar vermittelt und vertieft zunächst Kenntnisse zu Aufbau und Funktion von Nerven-, Neuroendokrino- und Immunsystem. Anschließend werden die vielfältigen Kommunikationswege zwischen diesen Körpersystemen im Rahmen von Anpassungsprozessen des Körpers herausgearbeitet, deren Veränderungen in den großen Erkrankungsgruppen Allergien (Asth-

ma), Autoimmunität (Multiple Sklerose), metabolische Störungen (Diabetes mellitus), Neoplasie (Tumormetastasierung) und neurodegenerative Erkrankungen (Chorea Huntington, Alzheimer'sche Erkrankung) herausgearbeitet sowie deren Translation in Tiermodelle kritisch beleuchtet. 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 Masterstudienganges 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

Tasic T, Stephan M, von Hörsten S, Pabst R, Schmiedl A. Differential OVA-induced pulmonary inflammation and un-specific reaction in Dark Agouti (DA) rats contingent on CD26/DPPIV deficiency. *Immunobiology*, 2014, 219(11): 888-900

Dimitrijević M, Aleksić I, Vujić V, Stanojević S, Pilipović I, von Hörsten S, Leposavić G. Peritoneal exudate cells from long-lived rats exhibit increased IL-10/IL-1 $\beta$  expression ratio and preserved NO/urea ratio following LPS-stimulation in vitro. *Age (Dordr)* 2014, 36(4): 9696

Schmiedl A, Grützner D, Hoffmann T, von Hörsten S, Stephan M. DPP4 inhibitors increase differentially the expression of surfactant proteins in Fischer 344 rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2014, 212(3): 248-61

Urbach YK, Raber KA, Canneva F, Plank AC, Andreasson T, Ponten H, Kullingsjö J, Nguyen HP, Riess O, von Hörsten S. Automated phenotyping and advanced data mining exemplified in rats transgenic for Huntington's disease. *J Neurosci Methods* 2014, 234: 38-53

Wang Z, Grigo C, Steinbeck J, von Hörsten S, Amann K, Daniel C. Soluble DPP4 originates in part from bone marrow cells and not from the kidney. *Peptides* 2014, 57: 109-17

Hupa KL, Schmiedl A, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Maternal deprivation decelerates postnatal morphological lung development of F344 rats. *Anat Rec (Hoboken)* 2014, 297(2): 317-26.

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. A. Petersen, University of Lund, Lund: Sweden

Prof. H.-P. Lipp, ETH Zurich, Zurich: Switzerland

A.P. Osmand, Ph.D., University of Tennessee, Knoxville: USA

Prof. O. Stiedl, Ph.D., Neuroscience Campus Amsterdam, Amsterdam: The Netherlands

Prof. Dr. C. Cuello, MD, McGill University, Montreal: Canada

### Forschungsrelevante Großgeräte

TSE Systems GmbH, PhenoMaster

New Behavior AG, IntelliCage

# Institut für Biomedizin des Alterns

## Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatric)

### Adresse

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

### Direktor

Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber

### Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Robert Kob  
Dr. rer. nat. Barbara Fischer  
Tel.: +49 911 5302 96150  
Fax: +49 911 5302 96151  
Robert.Kob@fau.de  
Barbara.Fischer@fau.de

### Forschungsschwerpunkte

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

### Struktur der Einrichtung

Das Institut für Biomedizin des Alterns (IBA) ist Teil des Lehrstuhles für Innere Medizin – Geriatrie und wird von Prof. Dr. C. C. Sieber geleitet. Weitere Hochschullehrer im Hauptamt sind Prof. Dr. D. Volkert (Theo und Friedl Schöller Stiftungsprofessur für klinische Ernährung im Alter) und Prof. Dr. C. Bollheimer. Prof. Dr. C. C. Sieber und Prof. Dr. C. Bollheimer sind im Rahmen einer im Jahr 2013 geschlossenen Kooperation zwischen der FAU und dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg als Chefarzt bzw. stellvertretender Chefarzt an der dortigen Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie tätig.

Die Forschung des Lehrstuhles ist sowohl klinisch-epidemiologisch als auch experimentell ausgerichtet und konzentriert sich auf die Bereiche der Ernährung und des Stoffwechsels im Alter, des altersbedingten Muskelschwundes (Sarkopenie) und der Gebrechlichkeit (Frailty). Der Bereich der ernährungsmedizinischen Forschung wird von Prof. Dr. D. Volkert geleitet, für den Bereich der Bewegungsforschung ist PD Dr. E. Freiburger verantwortlich.

Der Bereich der geriatrisch-translationalen Laborforschung wird von Prof. Dr. C. Bollheimer, Dr. R. Kob und Dr. B. Fischer abgedeckt. Das IBA ist Teil des Interdisziplinären Centrums für Alternsforschung (ICA; siehe eigener Bericht) der FAU.

### Forschung

#### Klinische Ernährung im Alter

Projektleiterin: Prof. Dr. D. Volkert  
Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten im Bereich der klinischen Ernährung liegt in der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Ernährung und körperlicher Funktionalität, Leistungsfähigkeit bzw. Gebrechlichkeit bei älteren Menschen in verschiedenen Gesundheits- und Lebenssituationen. Im Berichtszeitraum wurden Projekte zur Ernährung bei Demenz im häuslichen Umfeld, zur Ernährungssituation von geriatrischen Patienten mit hüftnaher Femurfraktur und deren Einfluss auf den post-operativen Verlauf sowie zum Zusammenhang zwischen Adipositas und Funktionalität durchgeführt. Dabei konnte ein enger Zusammenhang zwischen Mangelernährung einerseits und funktionellen Einschränkungen bzw. Gebrechlichkeit andererseits gezeigt werden. Adipositas war hingegen erstaunlicherweise weder bei relativ selbstständigen noch bei pflegebedürftigen Senioren mit einem schlechteren Funktionsstatus assoziiert, was zukünftig weiterer Untersuchungen bedarf. Neben diesen Forschungsprojekten wurden in einer Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) unter Leitung von Prof. Dr. D. Volkert bestehende Leitlinien der deutschen und europäischen ernährungsmedizinischen Fachgesellschaften (DGEM, ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) zur enteralen und parenteralen Ernährung in der Geriatrie zusammengeführt und in Einklang mit allgemein anerkannten Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) als S3-Leitlinie aktualisiert und erweitert. Die neue Leitlinie „Klinische Ernährung in der Geriatrie“ beinhaltet 60 evidenzbasierte Empfehlungen, um der Entstehung von Mangelernährung vorzubeugen bzw. diese zu behandeln. Sie thematisiert in der aktuellen Fassung erstmals auch strukturelle und organisatorische Anforderungen für eine fachgerechte geriatrische Ernährungsversorgung. Auf Grundlage dieser Leitlinie wird seit März 2013 in einer internationalen Arbeitsgruppe von ESPEN eine spezifische Leitlinie zur klinischen Ernährung bei Demenz erarbeitet.

#### Einfluss von fettreicher Diät und Adipositas auf die Entstehung von Sarkopenie

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

Sarkopenie ist definiert als ein über die Altersnorm hinausgehender Verlust an Muskelmasse,

-kraft und/oder -ausdauer. Adipositas wurde in den letzten Jahren in der Literatur zunehmend als Risikofaktor für diesen Abbau der physischen Funktionalität diskutiert. Am Tiermodell der alternden Hochfetteratte wird die Pathophysiologie der „sarcopenic obesity“ auf molekularer Ebene erforscht und mittels Magnetresonanztomographie, Muskelmorphometrie und Körperfettverteilung verfolgt. Ziel dieser Forschung ist die Suche nach neuen metabolischen Biomarkern für die ernährungsinduzierte Sarkopenie. Mit Hilfe der Gaschromatographie/Massenspektrometrie konnten die Fettsäureprofile in Blut, Muskel, Herz und Leber der untersuchten Ratten dargestellt werden. Damit konnte ein umfassender Einblick in die Speicherung und in den Metabolismus der verschiedenen Fettsäurespezies gewonnen werden. Zusätzlich wurden die Veränderungen des Muskels durch eine kontinuierliche Hochfetterattnahrung auf biochemischer, molekularbiologischer und histologischer Ebene näher charakterisiert. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine neue tierexperimentelle Studie geplant und begonnen. Hierbei liegt der Fokus stärker auf der Entwicklung des Muskels während der jung-adulten Phase. Zusätzlich werden Parameter der Muskelkraft und Muskelleistung erhoben. Dieses Forschungsprojekt ist in den bayrischen Forschungsverbund „Muskelschwund (Sarkopenie) und Osteoporose – Folgen eingeschränkter Regeneration im Alter“ (FORMOSA) eingebunden.

Die bestehende apparative Ausstattung konnte durch Einwerbung von Drittmitteln um die notwendigen Gerätschaften zur Etablierung der Zellkultur aufgewertet werden. Darüber hinaus wurden dem Institut dank Co-Finanzierung durch das Krankenhaus „Barmherzige Brüder Regensburg“ neue Laborräumlichkeiten im ehemaligen AEG-Gelände zur Verfügung gestellt.

#### Bewegung im Alter

Projektleiterin: PD Dr. E. Freiburger

Gezielte Bewegungsförderung kann die Leistungsfähigkeit und gesellschaftliche Teilhabe im Lebenslauf erheblich verbessern und den Erhalt der Selbstständigkeit unterstützen. Ziele entsprechender Interventionen reichen von der physischen über die psychische bis hin zur sozialen Ebene. Über den Interventionsrahmen hinaus steht die Hinführung zu und Bindung an körperlich-sportliche Aktivität im Mittelpunkt. Bewegungsbezogene Interventionen führen bei Älteren zu positiven Effekten auf physische Funktionsparameter, wie Kraft und Gleichgewicht, und reduzieren das Sturzrisiko (PreFall ID – Sturzprävention für Menschen mit geistiger

Behinderung). Dabei sind spezifische Zielgruppen besonders gefährdet und neue Interventionsmethoden gefordert (FORMOSA). Auch Menschen mit geistiger Behinderung sehen sich dem Alternsprozess mit entsprechenden Herausforderungen gegenüber, und in diesem Bereich fehlen noch grundlegende wissenschaftliche Erkenntnisse (PreFall ID). 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 Bewegung, Gesundheit und Soziales zu verbessern, um das Bewegungsangebot für ältere Menschen ausbauen und optimieren zu können (EUNAAPA – European Network for Action on Ageing and Physical Activity). Besonders die Bindung an körperliche Aktivität ist für den älteren Menschen zum Erhalt der Selbstständigkeit von hoher Bedeutung, und eine Verringerung der sitzenden Tätigkeit reduziert das Mortalitätsrisiko (DEDIPAC – Determinants of Diet and Physical Activity Choice, SPRINTT – Sarcopenia and Physical Frailty in Older People: Multicomponent Treatment Strategies). Das Institut für Biomedizin des Alterns ist auf vielen Ebenen der Bewegungsförderung und des Erhaltes der Funktion/Selbstständigkeit bei älteren Menschen aktiv und national sowie international eingebunden.

### Neurodegenerative Aspekte der Sarkopenie

Projektleiter: Dr. M. Drey

Das Institut für Biomedizin des Alterns beteiligte sich an einer durch die Firma Danone Research finanzierten, internationalen, multizentrischen, klinischen Studie mit einem spezifischen Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung der Sarkopenie. Die Ergebnisse dieser Studie sind im Rahmen einer Publikation zusammengefasst und wurden publiziert.

Im Rahmen eines EU-Verbundprojektes (Förderkennzeichen: 01QE1107B) wurde unter anderem die Hypothese überprüft, ob der Verlust von Motoneuronen in der Genese der Sarkopenie eine Rolle spielt. Mit Hilfe einer elektrophysiologischen Methode (Motor Unit Number Index – MUNIX) konnte gezeigt werden, dass eine geringe Anzahl von Motoneuronen im Rückenmark mit dem Auftreten von Sarkopenie assoziiert ist. Darüber hinaus konnten Hinweise gesammelt werden, dass eine Inaktivierung des aus den Motoneuronen stammenden Proteo-

glycan Agrin die neuromuskuläre Endplatte destabilisiert und somit zu Muskelverlust führt. Der in diesem Zusammenhang etablierte Biomarker CAF (C-terminales Agrin Fragment) weist gegenwärtig noch eine zu geringe Spezifität auf und bedarf deshalb der Weiterentwicklung. Darüber hinaus scheint die Abhängigkeit der CAF-Konzentration von der Kreatininkonzentration CAF als Marker für die Nierenfunktion zu qualifizieren.

### Lehre

Die Vorlesung Geriatrie (Q 7) der Inneren Medizin vermittelt den Studierenden die Medizin des alten Menschen. Das Wahlpflichtfach Ernährungsmedizin beschäftigt sich mit Fragen der klinischen Ernährung.

### Ausgewählte Publikationen

Bollwein J, Diekmann R, Kaiser M, Bauer JM, Uter W, Sieber CC, Volkert D. Dietary quality is related to frailty in community dwelling older adults. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2013, 68: 483-489

Buettner R, Ascher M, Gäbele E, Hellerbrand C, Kob R, Bertsch T, Bollheimer LC. Olive oil attenuates the cholesterol-induced development of nonalcoholic steatohepatitis despite increased insulin resistance in a rodent model. *Horm Metab Res* 2013, 45: 795-801

Freiberger E, Blank WA, Salb J, Geilhof B, Hentschke Ch, Landendoerfer P, Halle M, Siegrist M. Effects of a multimodal intervention on fall risk in the general practitioner setting: a cluster randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2013, 8: 1079-1088

Volkert D, Bauer J, Frühwald T, Gehrke I, Lechleitner M, Lenzen-Großimlinghaus R, Wirth R, Sieber C. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG: Klinische Ernährung in der Geriatrie. Teil des laufenden S3-Leitlinienprojektes Klinische Ernährung. *Aktuell Ernährungsmed* 2013, 38: e1-e48

Fellner C, Schick F, Kob R, Hecht C, Vorbuchner M, Büttner R, Hamer OW, Sieber CC, Stroszczyński C, Bollheimer LC. Diet-induced and age-related changes in the quadriceps muscle: MRI and MRS in a rat model of sarcopenia. *Gerontology* 2014, 60: 530-538

Rapp K, Freiberger E, Todd C, Klenk J, Becker C, Denking M, Scheidt-Nave C, Fuchs J. Fall incidence in Germany: results of two population-based studies, and comparison of retrospective and prospective falls data collection methods. *BMC Geriatr* 2014, 14: 105-112

### Internationale Zusammenarbeit

European Academy for Medicine of Ageing (EAMA), Gent: Belgium

EUNAAPA (European Network for Action on Aging and Physical Activity)



# 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

### Direktor

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

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

### Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl arbeiten neben dem Klinikdirektor, Professor Dr. R. Forst, vier weitere ärztliche Beschäftigte. Die Forschung wird durch zwei promovierte ärztliche Beschäftigte, 50 Promovierende und zwei Study Nurses durchgeführt. In der Endoprothetik-Arbeitsgruppe werden neben den standardisierten klinischen und radiologischen Langzeituntersuchungen zur Qualitätssicherung nach navigierter und nicht-navigierter Hüft- und Knieendoprothetik periprotektische 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 Muskelatrophien, Postpoliosyndrom, Muskeldystrophien) bei Kindern und Erwachsenen evaluiert. Im Bereich der infantilen Zerebralparese werden insbesondere die Ergebnisse der Therapie mit Botulinum-Toxin mit dem Ziel untersucht, Behandlungsstrategien zu optimieren, die Patientenversorgung zu verbessern und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen.

Klinische Schwerpunkte sind:

- Knie-, Hüft- und Schulterendoprothetik,
- Wirbelsäulenchirurgie,
- Kinderorthopädie,
- Fußchirurgie,
- Tumororthopädie,
- arthroskopische Operationen.

### Forschung

#### Röntgen-Stereometrie-Analyse (RSA) nach Hüft- und Knieendoprothetik

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 Hüft- und Kniegelenkes ermöglicht. Messungen an konventionellen Röntgenbildern haben eine Genauigkeit von 1-5 mm bzw. 1°-6°, je nach verwendeter 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 Skelettabschnitten und markerbesetzten Gittern. Die präzise Messung der Röntgenbilder und die computergestützte Berechnung ermöglicht eine dreidimensionale Analyse der Mikrobewegung. Die Genauigkeit der RSA beträgt 1-250 µm und 0.03°- 0.6°. Seit 1998 werden in Erlangen insgesamt 200 Patienten nach totaler Hüftgelenkersatz-Operation mit 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 Dysplasie-coxarthrose;
- vergleichende Messung der Primärstabilität von zementfrei implantierten, acetabulären Komponenten mit Pfanneneinsätzen aus Keramik und Polyethylen;
- Messung der Migration zementierter, femoraler Komponenten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Zementiertechniken;
- Messung der Migration zementfrei implantierter, femoraler Komponenten nach frühzeitiger Lastaufnahme.

In experimentellen RSA-Studien werden weltweit einzigartige Knieendoprothesen aus Vollkeramik und somit erstmals überhaupt metall-freie Implantate mit RSA untersucht. Die RSA-Messung der femoralen Knieendoprothesen-Komponente ist dabei genauso ein Novum wie die

RSA-Untersuchung in der seitlichen Bildprojektion des Kniegelenkes.

### Neuromuskuläre Erkrankungen

Projektleiter: Prof. 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 neuromuskulärer Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen. Das Ziel ist die Optimierung der Behandlungsstrategien, Verbesserung der Patientenversorgung und Erhöhung der Lebensqualität der Betroffenen. Besonderer Schwerpunkt gilt den Vorderhornzellerkrankungen, 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 des UK Erlangen dient der Untersuchung der Besonderheiten bei Narkosen und bei der Schmerztherapie von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. In gemeinsamen Projekten mit der Abteilung für Kinderkardiologie und dem Radiologischen Institut wird die Beteiligung der Herzmuskulatur bei Duchenne-Muskeldystrophie untersucht. Weitere Kooperationen bestehen mit der Kinder- und Jugendklinik, der Neurologischen Klinik und dem Lehrstuhl für Neuropathologie.

Zweiter Schwerpunkt ist die komplexe Behandlung von Patienten mit infantiler Zerebralparese. Hier werden insbesondere die Ergebnisse der Therapie mit dem Botulinum-Toxin untersucht.

### 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 Knie-totalendoprothese mittels dreidimensionaler CT osteodensitometrische Messungen am periprothetischen Lager in vivo durchgeführt. Hierzu werden Softwarewerkzeuge (CAPPa postOP, CAS Innovations AG, Erlangen) verwendet, welche eine selektive Betrachtung des femoralen und acetabulären Knochens ermöglichen. CT-Untersuchungen werden 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 Knochendichteentwicklung wird unter Berücksichtigung verschiedener Implantationsverfahren (zementiert/zementfrei), Beschichtungen (Hydroxylapatit-beschichtet/unbeschichtet), Designs (Schenkelhals erhaltend/Standard) und Operationstechniken (navigiert/nicht-navigiert) zur Qualitätssicherung evaluiert.

### **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**

Schilling L, Forst R, Forst J, Fujak A. Orthopaedic Disorders in Myotonic Dystrophy Type 1: descriptive clinical study of 21 patients. BMC Musculoskelet Disord 2013, 14: 338

Fujak A, Raab W, Schuh A, Richter S, Forst R, Forst J. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. BMC Musculoskelet Disord 2013, 14: 283

Wierer T, Forst R, Mueller LA, Sesselmann S. Radiostereometric migration analysis of the Lubinus SP II hip stem: 59 hips followed for 2 years. Biomed Tech (Berl) 2013, 58(4): 333-41

Sumer J, Schmidt D, Ritt P, Lell M, Forst R, Kuwert T, Richter R. SPECT/CT in patients with lower back pain after lumbar fusion surgery. Nucl Med Commun 2013, 34(10): 964-70

Haaker G, Forst J, Forst R, Fujak A. Orthopedic management of patients with Pompe disease: a retrospective case series of 8 patients. ScientificWorldJournal 2014, 2014: 963861

Mauerer A, Lange B, Welsch GH, Heidenau F, Adler W, Forst R, Richter RH. Release of Cu<sup>2+</sup> from a copper-filled TiO<sub>2</sub> coating in a rabbit model for total knee arthroplasty. J Mater Sci Mater Med 2014, 25(3): 813-21

### **Internationale Zusammenarbeit**

Institute Duchenne de Boulogne, Poitiers: France

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

# 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
- Mechanismen der Knorpelzelldifferenzierung und enchondralen Ossifikation

### 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 die klinischen 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 Gelenkinnenhaut, wie der pigmentierten villonodulären Synovitis, evaluiert. Zwei Mitarbeiter der Orthopädisch-Rheumatologischen Abteilung sind Hauptoperateure des Endoprothetik-Zentrums. Untersuchungen zur endoprothetischen Versorgung bei degenerativ- und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen erfassen hierbei nicht nur unterschiedliche prä-

operative 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 (Knorpelzelldifferenzierung).

### Forschung

#### Arthroskopische Synovektomie

Projektleiter: Prof. 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 ist.

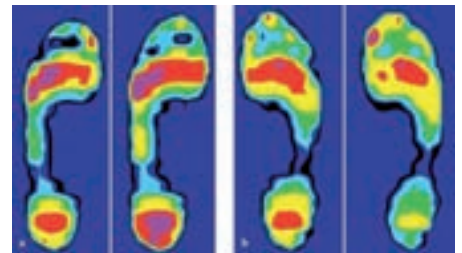
#### Dynamische Pedobarographie

Projektleiter Prof. Dr. H.-D. Carl, Dr. T. Hotfiel  
Die dynamische Pedobarographie stellt ein computergestütztes Messverfahren dar, um die Lastverteilung an der Kontaktfläche Fußsohle-/Schuhsohle zu bestimmen. Diese Technik wird klinisch und wissenschaftlich für verschiedenste Fragestellungen bei gesunden und erkrankten Probanden eingesetzt:

- Vergleich der Pedobarographie-Werte von sensorbeladenen Einlagen und plattform-basierten Messungen;
- Überwachung der Compliance bei Patienten nach Hüft- und Knieendoprothesen und postoperativer Teilbelastung des operierten Beines;
- Fußbelastung im Leistungsfußball (A-Kader sowie diverse Jugendmannschaften);
- Evaluation orthopädiesschuhtechnischer Hilfsmittel zur Druckreduktion von Fußregionen.



Graphische Darstellung des Druckspitzenmittelwertes (kPa) eines Profi-Fußballspielers mit asymmetrischer Druckverteilung im Bereich des lateralen Mittelfußes.



Änderung des plantaren Spitzendrucks (kPa) bei freier Kniebeweglichkeit (linke Bildhälfte) und 45 Grad Streckdefizit (rechte Bildhälfte)

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

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

Bei Patienten mit primär degenerativen Erkrankungen, wie z. B. der Osteoarthritis, sowie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, wird in klinischen Studien das Behandlungsergebnis von Gelenkersatzoperationen an Hüft- und Kniegelenk untersucht. Mit Hilfe von rein patientenbezogenen Outcome-Parametern wird das Behandlungsergebnis in sechsmonatigen Intervallen bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren postoperativ erfasst, um unterschiedliche Verläufe in diesen unterschiedlichen Patientengruppen festzuhalten.

Zusätzlich wurde eine retrospektive Studie zum Ergebnis nach hybrider bikondylärer Knieendoprothese bei Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung durchgeführt, bei der die Gelenkfunktion über einen Zeitraum von durchschnittlich knapp zwölf Jahren nachuntersucht wurde.

#### Mechanismen der Knorpelzelldifferenzierung und enchondralen Ossifikation

Projektleiter: PD Dr. K. Gelse

Die Erforschung der Mechanismen der Knorpelzelldifferenzierung und der enchondralen Ossifikation stellt einen ganz entscheidenden Faktor dar, um neue Wege zur Knorpelreparatur und Arthrosetherapie zu etablieren. Vergleichende Whole-Genome Genexpressionsanalysen zwischen transienten Knorpel von Osteophyten und permanenten Gelenkknorpel zeigten, dass der Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) einer der am deutlichsten differenziell exprimierten Faktoren zwischen diesen beiden Knorpeltypen ist. In weiterführenden Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass PEDF insbesondere in terminal differenzierten Knorpelzellen in Wachstumsfugen, Osteophyten und Reparaturknorpel exprimiert wird. PEDF stimuliert in Knorpelzellen die Expression von Knorpelma-

trix-abbauenden Enzymen (insbesondere MMP13) und induziert über Fas ligand (FasL) auch die Apoptose. Diese Mechanismen deuten darauf hin, dass PEDF entscheidend am Vorgang der enchondralen Ossifikation beteiligt ist. Daher könnte PEDF einen möglichen therapeutischen Faktor darstellen, um die Ossifikation und Knochenheilung zu fördern, wohingegen die Hemmung der PEDF-Aktivität im Knorpelreparaturgewebe den Knorpelzellphänotyp in günstiger Weise stabilisieren könnte.

## 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

Klinger P, Beyer C, Ekici A, Carl H.D., Schett G, Swoboda B, Hennig F, Gelse K. The transient chondrocyte phenotype in human osteophytic cartilage: A Role of Pigment Epithelium-Derived Factor? *Cartilage* 2013, 4: 249-255

Kluger AK, Carl HD, Jendrissek A, Swoboda B, Hotfiel T. Introduction of a neutral shoe to assess reference values for dynamic pedobarography. *Biomed Tech (Berl)* 2014, 59(3): 213-7

Hahn T, Carl HD, Jendrissek A, Brem M, Swoboda B, Rummel P, Pauser J. Assessment of plantar pressure in hindfoot relief shoes of different designs. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014, 104(1): 19-23

Carl HD, Pauser J, Swoboda B, Jendrissek A, Brem M. Soccer boots elevate plantar pressures in elite male soccer professionals. *Clin J Sport Med* 2014, 24(1): 58-61

Reiss L, Stolle J, Carl HD, Swoboda B. [Recovery of knee function after total knee arthroplasty: different outcomes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 2014, 73(6): 559-64

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. T. Kirsch, Ph.D., Musculoskeletal Research Center NYU Hospital for Joint Diseases, New York City: USA

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

22.06.2013: „Aktuelles aus internistischer und orthopädischer Rheumatologie“, Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen

19.07.2014: „Aktuelles aus internistischer und orthopädischer Rheumatologie“, Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen



# Allgemeinmedizinisches Institut

## Lehrstuhl für Allgemeinmedizin

### Adresse

Universitätsstraße 29  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8531140  
Fax: +49 9131 8531141  
www.allgemeinmedizin.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Thomas Kühlein

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Thomas Kühlein  
Tel.: +49 9131 8531140  
Fax: +49 9131 8531141  
allgemeinmedizin@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Klinische Qualitätssteuerung
- Kompetenzentwicklung in der Aus- und Weiterbildung Allgemeinmedizin
- Ärztliche Entscheidungsfindung in der Hausarztpraxis
- Quartäre Prävention in der Patientenversorgung
- Klassifikationen in der Primärversorgung

### Struktur der Einrichtung

Im Oktober 2013 wurde das Allgemeinmedizinische Institut als erster regulärer Lehrstuhl für Allgemeinmedizin in Bayern unter der Leitung von Prof. Dr. T. Kühlein eingerichtet. Gleichzeitig ist Prof. Dr. T. Kühlein ärztlicher Leiter des Medizinischen Versorgungszentrums (MVZ) Eckental. Träger des MVZ Eckental ist die Gesundheitsdienstleistungs-GmbH Universitätsklinikum Erlangen, eine Tochter des UK Erlangen. Damit steht erstmalig in Deutschland ein ländliches MVZ unter der Leitung einer allgemeinmedizinischen universitären Einrichtung. Mit einem Team aus drei Ärzten und fünf Medizinischen Fachangestellten werden im MVZ Eckental in jedem Quartal etwa 2.300 Patienten hausärztlich versorgt. Die Verbindung aus universitärer Forschung und hausärztlicher Patientenversorgung ermöglicht die frühe Umsetzung von Innovationen in der Primärmedizin und ist in dieser Kombination für Deutschland beispielgebend.

Als akademische Einrichtung verfügt das Allgemeinmedizinische Institut über Expertise in der Hochschuldidaktik und Versorgungsforschung. Leitbild ist eine starke Primärmedizin, die auf eine transparente, kosteneffektive und patientenorientierte Medizin abzielt und ein attraktives Arbeitsfeld darstellt. Ein Team, aktuell bestehend aus drei Ärzten, einer Psychologin und einer Assistentin, zeichnet verantwortlich für die Aufga-

ben in Forschung und Lehre. Forschungsschwerpunkte sind die klinische Qualitätssteuerung, Kompetenzentwicklung in der Allgemeinmedizin sowie die Komplexität ärztlicher Entscheidungsfindung. Auch ist Prof. Dr. T. Kühlein ein international vernetzter Experte auf den Feldern der Quartären Prävention und der primärmedizinischen Klassifikationen. Prof. Dr. T. Kühlein wurde als Vertreter der Weltorganisation der Hausärzte (WONCA) in den Beirat der „WHO-Family of International Classifications“ (WHO-FIC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) berufen.

### Forschung

#### Klinische Qualitätssteuerung

Ziel des Projektvorhabens ist die Nutzung, Ergänzung und Analyse von Routinedaten für eine klinische Qualitätssteuerung zur Verbesserung der Versorgungsqualität. Dazu werden eine besondere Dokumentationsstruktur und eine andere Klassifikation (International Classification of Primary Care; ICPC-2) in elektronische Praxisverwaltungsprogramme eingeführt, um eine bessere Abbildung von Versorgungsabläufen und ihrer Qualität zu ermöglichen. Die Ergebnisse und Möglichkeiten zur Verbesserung der Versorgung werden in Feedbackschleifen den teilnehmenden Praxen widergespiegelt, und gemeinsam wird an einer Verbesserung der Versorgungsqualität gearbeitet. In einem ersten Projekt soll die Umsetzung im eigenen MVZ Eckental erprobt und zur Praxisreife entwickelt werden. Im Anschluss soll das Projekt in einem großen Arztnetz (MainArzt) in die Fläche getragen werden.

#### Kompetenzentwicklung in der Aus- und Weiterbildung Allgemeinmedizin

Der Nachwuchsmangel bedroht die hausärztliche Versorgung in Deutschland. Die zu Grunde liegenden Ursachen sind vielschichtig. In verschiedenen Projekten sollen Lösungsansätze entwickelt und erprobt werden, um dieser zunehmenden Herausforderung entgegenzutreten. Es sollen unterschiedliche Methoden der Kompetenzentwicklung in der studentischen Ausbildung und fachärztlichen Weiterbildung entwickelt und auf deren Praxisauswirkung geprüft werden. Die Ansätze zielen darauf ab, das Arbeitsfeld für zukünftige Ärzte attraktiv zu machen, die Kompetenzentwicklung zu verbessern und einen Beitrag zur Lösung des Nachwuchsmangels zu leisten. Parallel dazu werden in qualitativen Ansätzen individuelle Karriereentscheidungen von Studierenden und jungen Ärzten begleitet. Die Ergebnisse sollen Anhaltspunkte

zur Verbesserung des Images der Allgemeinmedizin und zu gezielten Förderinitiativen liefern. Erste Teilprojekte zu diesem Forschungsfeld werden bereits durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege, den Bayerischen Hausärzterverband und den Verein Oberfranken Offensiv e.V. finanziell gefördert.

#### Ärztliche Entscheidungsfindung in der Hausarztpraxis

Die Besonderheiten der Hausarztmedizin liegen vor allem in einem unselektionierten Patientengut und der Arbeit im Niedrigprävalenzbereich. Im Gegensatz zur stationären Medizin ist der Hausarzt in der ambulanten Medizin häufiger mit unspezifischen Symptomen, Krankheitsbildern in frühen Stadien und daraus resultierender diagnostischer Unsicherheit konfrontiert. Unter Berücksichtigung dieser Besonderheiten wollen wir Einflussfaktoren ärztlicher Entscheidungsfindung untersuchen. Erste Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss der arztseitigen Ambiguitätstoleranz, der Einschätzung der klinischen Symptomatik bei ausgewählten Diagnosen und der Berücksichtigung wissenschaftlicher Evidenz im Entscheidungsprozess. Des Weiteren werden in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB) Versorgungsdaten analysiert.

#### Quartäre Prävention in der Patientenversorgung

Quartäre Prävention bedeutet die „Verhinderung unnötiger und potenziell schädlicher Medizin“. Ziel ist es, diejenigen Patienten, die von Überversorgung bedroht sind, zu identifizieren und zu schützen. Dazu sollen Versorgungsprozesse, die keinen oder nur geringen Nutzen haben, erkannt werden. Quartäre Prävention wird als eine zentrale Aufgabe des Hausarztes angesehen. In einer ersten Studie gehen wir der Frage nach, wie Hausärzte mit dem Phänomen der Überversorgung im Gesundheitswesen umgehen.

#### Klassifikation von Krankheiten in der Primärversorgung

Prof. Dr. T. Kühlein ist seit 2006 Mitglied des WONCA International Classification Committee (WICC) und seit 2012 Mitglied des Executive Committee. Das WICC ist unter anderem mit der Aktualisierung und Weiterentwicklung der International Classification of Primary Care (ICPC) beschäftigt. Seit Oktober 2014 ist Prof. Dr. T. Kühlein in das Expertengremium „Family of International Classifications Network“ der WHO berufen. In einer Forschungsk Kooperation mit den Universitäten in Gent (Belgien) und

Nijmegen (Niederlanden) werden zwei gemeinsame Studien bearbeitet.

## Lehre

Das Allgemeinmedizinische Institut trägt die Verantwortung für die gesamte curriculare Lehre im Fach Allgemeinmedizin. Im ersten klinischen Semester findet die Vorlesungsreihe Allgemeinmedizin statt. Darauf aufbauend schließen sich das Blockpraktikum Allgemeinmedizin und das fakultative Wahlterial Allgemeinmedizin im Praktischen Jahr an. Zur Vermittlung hausärztlicher Inhalte kann das Allgemeinmedizinische Institut auf die Kooperation mit über 90 Lehrpraxen zurückgreifen. In regelmäßigen Fortbildungsveranstaltungen für die Lehrärzte wird die Ausbildungsqualität für die Menge von Lehrpraxen gesichert.

In der Ausbildung von Medizinstudierenden liegt dem Allgemeinmedizinischen Institut neben der Lehre medizinischer Inhalte auch die Entwicklung von Kompetenzen im Bereich der Kommunikation und klinischen Entscheidungsfindung auf wissenschaftlicher Basis am Herzen. Diese werden in speziellen Wahlfächern den Studierenden angeboten.

Im Jahr 2014 wurden zehn Doktorarbeiten der Humanmedizin und drei Masterarbeiten des Studienganges Medical Process Management betreut. Dazu finden am Lehrstuhl regelmäßige Forschungskolloquien statt, in denen die einzelnen Projekte vorgestellt und diskutiert werden. Zudem werden die Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens gelehrt.

## Ausgewählte Publikationen

Kuehlein T, Freund T, Joos S. Patientenorientierte Medizin: Von der Kunst des Weglassens. Dtsch Arztebl 2013, 110(48): A 2312-4

Roos M, Krug D, Pfisterer D, Joos S. Professionalität in der Allgemeinmedizin in Deutschland – eine qualitative Studie zur Annäherung an das Kompetenzfeld. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2013, 107(7): 475-83

Leutgeb R, Laux G, Hermann K, Gutscher A, Szecsenyi J, Kuehlein T. Die medizinische Versorgung in einer kassenärztlichen Bereitschaftsdienstzentrale – Eine deskriptive Studie aus dem CONTENT-Projekt. Gesundheitswesen 2014, 76(12): 836-9

Leutgeb R, Szecsenyi J, Kuehlein T, Laux G. Charakteristika primärärztlicher Versorgung von Patienten außerhalb regulärer Sprechstundenzeiten im Vergleich zur Routineversorgung. Gesundheitswesen 2014, Nov 5

Roos M, Kadmon M, Kirschfink M, Koch E, Jünger J, Strittmatter-Haubold V, Steiner T. Developing medical educators--a mixed method evaluation of a teaching education program. Med Educ Online 2014, 19: 23868

Roos M, Watson J, Wensing M, Peters-Klimm F. Motivation for career choice and job satisfaction of GP trainees and newly qualified GPs across Europe: a seven countries cross-sectional survey. Educ Prim Care 2014, 25(4): 202-10

## Internationale Zusammenarbeit

P. Boeckxstaens MD, Ph.D., und D. Schrans, MD, Ghent University: Belgium

K. van Boven, MD, Radboud University Nijmegen: The Netherlands

Prof. M. Klinkman, MD, University of Michigan, Ann Arbor: USA



# Anästhesiologische Klinik

## Lehrstuhl für Anästhesiologie

### Adresse

Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533677  
Fax: +49 9131 8539191  
www.anaesthesie.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@kfa.imed.uni-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie
- Lehr- und Lernforschung
- Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren
- Experimentelle Schmerzforschung: Pathomechanismen der Kältehyperalgesie und Kälteallodynie
- Klinische Schmerzforschung 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 kardiopulmonaler Funktionsdiagnostik und eine Schmerzüambulanz. Die Klinik betreibt zwei interdisziplinäre operative Intensivstationen mit insgesamt 36 Betten und führt gemeinsam mit der Neurologischen Klinik das Zentrum für Interdisziplinäre Schmerztherapie. Weiterhin unterhält die Klinik eine Schmerzstation mit vier Betten im Bereich Anästhesiologische Stationäre Schmerztherapie. Der Direktor der Klinik hat die ärztliche Leitung des Notarztdienstes für die Stadt Erlangen, den Landkreis Erlangen-Höchstädt und den Standort Herzogenaurach inne. 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. Die Anästhesiologische Klinik umfasst den Lehrstuhl für Anästhesiologie (Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler), das Extraordinariat für Experimentelle Anästhesiologie (Prof. Dr. Dr. H. Schwilden) sowie eine Heisenberg-Professur für experimen-

telles Schmerzforschung (Prof. Dr. K. Zimmermann). 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 115 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, 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 lag der Schwerpunkt der Forschung auf der Pharmakokinetik und -dynamik von Hydromorphon und Sufentanil bei kardiochirurgischen Patienten auf der Intensivstation unter besonderer Berücksichtigung der Proteinbindung. In Kooperation mit dem Department of Anesthesiology der Wenzhou Medical University (China) wurde die Pharmakokinetik des  $\alpha$ -2 Adrenozeptor-Agonisten Dexmedetomidin bei pädiatrischen chinesischen Patienten mittels populationsanalytischer Methoden analysiert, mit dem besonderen Fokus auf der interindividuellen Variabilität und dem Einfluss von Kovariaten.

#### Lehr- und Lernforschung

Die Anästhesiologische Klinik 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 Anästhesiologischen Klinik ermöglicht, des Weiteren wurden wichtige Impulse für die Zusatzbezeichnungen Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin eingebracht. Ein wichtiger Beitrag war hierbei die Entwicklung eines Curriculums für ein simulationsbasiertes Training von 25 Einsätzen zum Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin („NASIM25“-Konzept).

Im Rahmen einer Kooperation mit der Firma Dräger wurde ein Projekt ins Leben gerufen, das sich mittels der Unterstützung moderner Visualisierungsmethoden für pharmakologische Medikamentenverläufe dem Lernprozess von Narkosedosierungen widmet und so eine Brücke zwischen Klinischer Forschung und Lehrforschung schlägt.

Im Bereich Ärztliche Weiterbildung wurde in den letzten Jahren ein Konzept für ein eintägiges, simulatorbasiertes, interprofessionelles und interdisziplinäres Zwischenfalltraining für alle Beschäftigten der Anästhesiologischen Klinik über mehrere Wochen mit großem Erfolg ins Leben gerufen. Zuletzt konnte dieses Konzept auch interdisziplinär durch eine Beteiligung der Kinder- und Jugendklinik erfolgreich umgesetzt werden. Dabei wurden auch mehrere Aspekte der Sicherheitskultur einer Klinik wissenschaftlich untersucht.

Als Produkt einer ELAN-Finanzierung wurde gemeinsam mit der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik ein Projekt zur Steigerung der Notfallkompetenz von Zahnmedizinern erfolgreich umgesetzt. Nach einer multiperspektivischen Bedarfsanalyse und der Entwicklung einer e-learning-Plattform wurde nun erstmals auch ein dreitägiges Kurskonzept realisiert, wodurch eine Lücke in der zahnmedizinischen Ausbildung geschlossen werden konnte.

#### Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren

Im Rahmen des Nationalen Spitzenclusters 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 Opioidkonzentration im Blutplasma entwickelt, und es wurde 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 Anwendungszentrum (METEAN; siehe eigener Bericht) 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 Blutdruckes unter Alltagsbedingungen. Ein weiteres Forschungsziel stellte die Modellierung der arteriellen Pulscurve mit Hilfe mathematisch-statistischer Methoden dar.

### **Experimentelle Schmerzforschung: Pathomechanismen der Kälte- hyperalgesie und Kälteallodynie**

Im Bereich Experimentelle Schmerzforschung wird seit Mai 2014 eine Heisenberg-Professur von der DFG gefördert. Forschungsthema dieses Programmes sind die Pathomechanismen der Kältehyperalgesie und Kälteallodynie, deren molekulare Mechanismen im somatischen und im trigeminalen System untersucht werden sollen. Zwei präklinische Teilprojekte beschäftigen sich u. a. mit der Rolle spezieller Natriumkanal-subtypen bei der Entstehung der Kälteallodynie durch bestimmte Fischgifte (Ciguatoxine) sowie mit der Rolle des TRPC5-Rezeptorkanals bei Dentinüberempfindlichkeit und Pulpitis. Ein weiteres, translational angelegtes Projekt untersucht genetische Faktoren, die für die Entwicklung einer schmerzhaften Kälteüberempfindlichkeit, z. B. nach einer antineoplastischen Therapie mit Platinderivaten oder durch die durch Ciguatoxine verursachte Ciguatera-Erkrankung, prädisponieren bzw. protektiv wirken.

### **Klinische Schmerzforschung in der perioperativen und palliativen Medizin**

Im Bereich Schmerzforschung in der Palliativmedizin liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt auf der Optimierung der Schmerztherapie stationärer und ambulanter Tumor-Patienten.

Gegenstand eines weiteren Forschungsbereiches der perioperativen Medizin ist die Untersuchung der postoperativen Schmerzen bei Patienten mit M. Crohn unter Einbeziehung genetischer Methoden.

## **Lehre**

Im Bereich der curricularen Lehre betreut der Lehrstuhl für Anästhesiologie organisatorisch und inhaltlich die drei Querschnittsbereiche Q8, Q12 und Q14. Die Organisation des Querschnittsbereiches Q8 Notfallmedizin erfolgt durch ein professionelles Lehrteam der Anästhesiologischen Klinik unter Umsetzung neuer Lehrkonzepte, wie den Einsatz von Simulatoren im Simulations- und

Trainingszentrum der Anästhesiologischen Klinik. Dabei wurde im Berichtszeitraum der Querschnittsbereich Q8 neu überarbeitet, und es wurde eine longitudinale Struktur im klinischen Abschnitt geschaffen, welche eine hohe notfallmedizinische Kompetenz mit Eintritt in das Praktische Jahr erzielt. 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 Anästhesiologische Klinik 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 Anästhesiologische Klinik ist einer der europäischen Gastgeber für die mündliche Prüfung zum europäischen Diplom Anästhesie und Intensivmedizin (EDA).

### **Ausgewählte Publikationen**

Heinrich S, Birkholz T, Irouschek A, Ackermann A, Schmidt J. Incidences and predictors of difficult laryngoscopy in adult patients undergoing general anesthesia : a single-center analysis of 102,305 cases. J Anesth 2013, 27: 815-21

Breuer G, Schweizer K, Schüttler J, Weiß M, Vladut A. „Jump in at the deep end“: simulator-based learning in acute care. Anaesthesist 2014, 63: 16-22

Jeleszcov C, Saari TI, Ihmsen H, Mell J, Fröhlich K, Krajcinovic L, Fechner J, Schüttler J. Population pharmacokinetic modeling of hydromorphone in cardiac surgery patients during postoperative pain therapy. Anesthesiology 2014, 120: 378-91

Mattei C, Vetter I, Eisenblätter A, Krock B, Ebbecke M, Desel H, Zimmermann K. Ciguatera fish poisoning: A first epidemic in Germany highlights an increasing risk for European countries. Toxicon 2014, 91: 76-83

Saari TI, Ihmsen H, Mell J, Fröhlich K, Fechner J, Schüttler J, Jeleszcov C. Influence of intensive care treatment on the protein binding of sufentanil and hydromorphone during pain therapy in postoperative cardiac surgery patients. Br J Anaesth 2014, 113: 677-87

Schaffer T, Hensel B, Weigand C, Schüttler J, Jeleszcov C. Evaluation of techniques for estimating the power spectral density of RR-intervals under paced respiration conditions. J Clin Monit Comput, 2014, 28: 481-6

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. S. Brauchi, University Austral de Chile, Valdivia: Chile

Prof. R. Lewis, Dr. I. Vetter, University of Queensland, Brisbane: Australia

Prof. Q. Lian, Medical University, Wenzhou: China

Prof. S. Rees, Aalborg University, Aalborg: Denmark

Prof. T. Saari, University of Turku, Turku: Finland

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

Prof. Y. Tian, Huazhong University for Science and Technology, Wuhan: China

Prof. B. Yu, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai: China



# 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, Ph.D.

### Ansprechpartner

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

### Forschungsschwerpunkt

- Immunpathogenese bei Lungentumoren und allergischem Asthma

### Struktur der Einrichtung

Die Molekular-Pneumologische Abteilung in der Anästhesiologischen Klinik besteht aus zwölf Beschäftigten, die durch die Anästhesiologische Klinik, den SFB 643 (Role of NFAT family members in allergic asthma and lung tumor; siehe eigener Bericht), ein GK (Role of BATF in allergic asthma), eine Europäische Forschungsförderung (Post-infectious reprogramming and its association with persistence and chronicity of respiratory allergic diseases, PreDicta), das Comprehensive Cancer Center Erlangen (CCC) und ein IZKF Projekt (Role of Interleukin 10 in lung cancer) finanziert werden. Die Forschung wird von zwölf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern betrieben (neben der Leiterin gibt es einen Post-Doktoranden, fünf Promovierende und fünf 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 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, molekular-therapeutische Strategien für die Heilung von Lungentumoren erstellt. Zusätzlich erhielten wir 2010 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 kooperieren wir mit einigen europäischen Arbeitsgruppen sowie mit der Kinder- und Jugendklinik (Prof. Dr. Dr. h.c. W. Rascher, Prof. Dr. T. Zimmermann, Dr. V. Melichar). Zur Untersuchung der isolierten und gereinigten Immunzellen aus der Lunge werden einige molekulare und zelluläre Methoden angewendet. Dank zahlreicher Kooperationen 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 Lungen - tumoren und allergischem Asthma

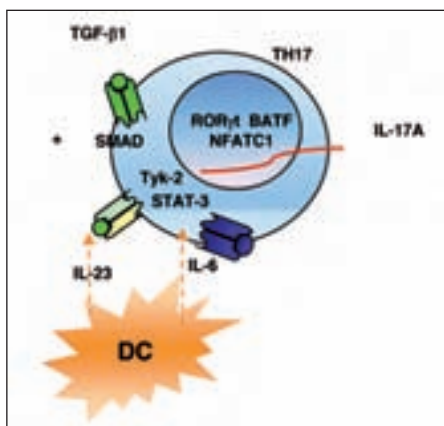
Das Labor identifizierte während der letzten fünf Jahre einige Gene, die eine protektive oder pathogenetische Rolle in der Immunregulation bei der Entstehung von Lungentumoren spielen. Einige Beispiele dieser Gene werden im Folgenden beschrieben:

- 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 APC (Antigen-präsentierende Zellen) exprimiert wird. In einer von uns publizierten 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 (IFN- $\gamma$ ) kontrolliert. Regulatorische T-Zellen sind ebenso bekannt als T-Suppressor-Zellen, da sie die Immunantwort hemmen und ihre 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 (FoxP-3) die Population der regulatorischen T-Zellen charakterisiert.

- Des Weiteren beschrieben wir die Reduktion der mRNA-Expression von Nuclear Factor of Activated T-cells-2 (NFATc2) in der Lunge von Patienten mit bronchialen Adenokarzinomen. Die Komplexbildung 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  $\gamma$ -Produktion in den Atemwegen, hob die Suppression durch regulatorische T-Zellen auf und kostimulierte 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 einzugreifen. Wir haben kürzlich beschrieben, dass die gezielte Deletion von T-bet, welcher der wichtigste Transkriptionsfaktor für die Induktion von IFN- $\gamma$  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 untersuchen 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- $\beta$  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-Moleküles und konnten so die Entzündung in der Lunge und den erhöhten Atemwegswiderstand in behandelten Mäusen unterdrücken, was einer Behandlung mit Steroiden gleichkommt. Als nächstes fanden wir heraus, dass das zielgerichtete Ausschalten von T-bet in experimentellem Asthma in der Ausbildung 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<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> regulatorischen T-Zellen mit einer gesteigerten immunsuppressiven Kapazität. Auf diese Weise fanden wir heraus, dass sich die lokale Hemmung der IL-6-Signalkaskade 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-9 und IL-17 eingreift und untersuchen deshalb nun den molekularen Mechanismus, der an dieser Dysregulation beteiligt ist. Kürzlich konnten wir zeigen, dass die Inaktivierung von NFATc1 in T-Lymphozyten zu einer Verbesserung der allergischen Symptome des Asthmas führte. Außerdem fanden wir vor kurzem heraus, dass die Deletion von BATF Asthmasymptome im experimentellen Asthmamodell verbesserte. Demzufolge scheinen NFATc1 und BATF neue Zielfaktoren zu sein für eine Anti-Allergie Intervention.



Signalwege und Schlüsseltranskriptionsfaktoren, die die Th17 Differenzierung in der Lunge regulieren.

## Lehre

Die Molekular-Pneumologische Abteilung in der Anästhesiologischen Klinik ist in die Lehre der Immunologie an der Molekular-Immunologischen Abteilung, in der Medizinischen Klinik 3 und am Mikrobiologischen Institut eingebunden.

den. Um Studierende in die Forschungsthematik einzuführen, finden wöchentlich Seminare statt, bei denen elektronische Medien eingesetzt werden.

## Ausgewählte Publikationen

Koch S, Mousset S, Graser A, Reppert S, Übel C, Reinhardt C, Zimmermann T, Rieker R, Lehr HA, Finotto S. IL-6 activated integrated BATF/IRF4 functions in lymphocytes are T-bet-independent and reversed by subcutaneous immunotherapy. *Sci Rep* 2013, 3: 1754

Übel C, Mousset S, Trufa D, Sirbu H, Finotto S. Establishing the role of tyrosine kinase 2 in cancer. *Oncoimmunology*. 2013, 2(1): e22840

Balabko L, Andreev K, Burmann N, Schubert M, Mathews M, Trufa DI, Reppert S, Rau T, Schicht M, Sirbu H, Hartmann A, Finotto S. Increased expression of the Th17-IL-6R/pSTAT3/BATF/RorγT-axis in the tumoural region of adenocarcinoma as compared to squamous cell carcinoma of the lung. *Sci Rep* 2014, 4: 7396

Übel C, Graser A, Koch S, Rieker RJ, Lehr HA, Müller M, Finotto S. Role of Tyk-2 in Th9 and Th17 cells in allergic asthma. *Sci Rep* 2014, 4: 5865

Schicht M, Rausch F, Finotto S, Mathews M, Mattil A, Schubert M, Koch B, Traxdorf M, Bohr C, Worlitzsch D, Brandt W, Garreis F, Sel S, Paulsen F, Bräuer L. SFTA3, a novel protein of the lung: three-dimensional structure, characterisation and immune activation. *Eur Respir J* 2014, 44(2): 447-56

Übel C, Söpel N, Graser A, Hildner K, Reinhardt C, Zimmermann T, Rieker RJ, Maier A, Neurath MF, Murphy KM, Finotto S. The activating protein 1 transcription factor basic leucine zipper transcription factor, ATF-like (BATF), regulates lymphocyte- and mast cell-driven immune responses in the setting of allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133(1): 198-206

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. S.T. Weiss, Channing Division of Network Medicine, Boston: USA

Prof. N.G. Papadopoulos, National and Kapodistrian University of Athens (NKUA), Athens: Greece

Dr. T. Vuorinen, MD, University of Turku, Turku: Finland

Dr. T. Jartti, MD, Hospital District of Southwest Finland, Turku: Finland

Prof. M.L. Kowalski, Medical University of Lodz, Lodz: Poland

Dr. C. Bachert, University of Ghent, Ghent: Belgium

Prof. S. Johnston, Imperial Healthcare NHS Trust, London: United Kingdom

Prof. Dr. C. I. Ho, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston: USA

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

# 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

- Ethische Fragestellungen
- Angehörige in der Palliativversorgung
- Versorgungsforschung
- Palliativbedarf bei Patienten mit Herz- und Lungenerkrankungen sowie neurologischen Erkrankungen

### Struktur der Einrichtung

Die Palliativmedizinische Abteilung widmet sich mit einem Team aus geschulten Ärzten, Pflegenden, Psychologen, Seelsorgern, Physiotherapeuten, Sozialarbeitern sowie Musik- und Kunsttherapeuten am UK Erlangen schwer kranken Menschen. Ziel ist es, Patienten mit unterschiedlichen, fortgeschrittenen Erkrankungen und ihren Angehörigen auf der Palliativstation, in der Hochschulambulanz und über den Palliativmedizinischen Dienst auf allen Stationen des UK Erlangen bei der Auseinandersetzung mit der Erkrankung zu helfen und deren Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern. Dies erfordert eine möglichst individuelle Behandlung, Pflege und Begleitung. Unterstützung kann u. a. für die Bereiche Symptomlinderung, palliative Pflege, psychosoziale Unterstützung, Beratung bei Anpassung des Therapiezieles, Aufklärung sowie Klärung der weiteren Versorgung angefordert werden.

### Forschung

#### Ethische Fragestellungen

Projektleiter: Dr. C. Klein  
Die palliative Sedierung kann als Behandlung bei Patienten mit therapierefraktären Symptomen und hohem Leidensdruck eine wichtige Option darstellen. Trotz ethischer Implikationen wird die palliative Sedierung mittlerweile als fester Bestandteil der Palliativmedizin sowohl in

Deutschland als auch international angesehen. Das im Jahr 2009 von der European Association for Palliative Care (EAPC) veröffentlichte Rahmenwerk zur klinischen Praxis bleibt bis heute die umfassendste und anerkannteste Empfehlung zur klinischen Handhabung. Dennoch ist unklar, inwieweit sich die Behandlungspraxis tatsächlich am EAPC-Rahmenwerk orientiert; insbesondere in Deutschland existieren diesbezüglich nahezu keine Daten. Daher wurde ein an den Inhalten des EAPC-Rahmenwerkes orientierter Fragebogen entworfen und an alle deutschen Palliativstationen, Hospize und spezialisierte, ambulante pädiatrische Palliativversorgung (SAPPV) verschickt, um die Behandlungspraxis und Übereinstimmung der praktischen Durchführung mit den theoriegeleiteten Empfehlungen der palliativen Sedierung in Deutschland zu gewinnen. Das Projekt wurde mit einem Jahr Laufzeit durch den ELAN-Fond gefördert.

#### Angehörige in der Palliativversorgung

Projektleiter: Prof. Dr. C. Ostgathe, PD Dr. S. Stiel

„Quality of Dying and Death“

In den letzten Jahren wurden erste internationale Messinstrumente, die sich dem ganzheitlichen Anspruch der Palliativmedizin nähern, entwickelt. Der englischsprachige Fragebogen „Quality of Dying and Death“ (QoDD) erfasst Erfahrungen aus der Sterbephase und zu den Umständen des Todes aus der Sicht von Nahestehenden und medizinischem Fachpersonal. In Kooperation der Universitätsklinken Erlangen und Mainz wurde der QoDD einer formalen Übersetzung und Validierung in deutscher Sprache unterzogen. Ziel des Projektes ist es, den Fragebogen künftig als Standardinstrument anzuwenden und den Vergleich und die Verbesserung von Versorgungssituationen zu ermöglichen. Das im Berichtszeitraum abgeschlossene Projekt wurde von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

„Erfahrungen von pflegenden Angehörigen von verstorbenen Tumorpatienten – Eine Analyse von körperlichen und psychischen Symptome sowie besonderen Belastungen und Bedürfnissen“

Pflegende Angehörige stehen unter starker Belastung. Nicht selten spiegelt sich dies in negativer Beeinflussung ihrer körperlichen und psychischen Gesundheit wider. Im Projekt „Erfahrungen von pflegenden Angehörigen von verstorbenen Tumorpatienten – Eine Analyse von körperlichen und psychischen Symptome sowie besonderen Belastungen und Bedürfnissen“ untersucht und vergleicht die Arbeitsgruppe Aus-

wirkungen auf zwei Gruppen pflegender Angehörigen von Patienten mit A) Hirntumorerkrankungen und B) anderen Tumorerkrankungen ohne Hirnbeteiligung mittels quantitativer Fragebogenerhebungen und qualitativer Interviews. Die Ergebnisse sollen helfen, bedürfnisangepasste Unterstützungsprogramme für (pflegende) Angehörige zu entwickeln. Das im Berichtszeitraum abgeschlossene Projekt wurde von der Johannes und Frieda Marohn Stiftung gefördert.

#### Versorgungsforschung

Projektleiter: Prof. Dr. C. Ostgathe, PD Dr. S. Stiel

„M-Endol – MRSA in der Versorgung am Lebensende“

Die Auswirkungen von Kolonisation oder Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE) und der Isolationsmaßnahmen auf Patienten am Lebensende, deren Angehörige sowie andere Beteiligte innerhalb des Gesundheitswesens sind unbekannt. Ziel dieses interdisziplinären Verbundprojektes (Projektpartner: Institut für Biomedizin des Alterns, Prof. Dr. C. Sieber; Institut für Psychogerontologie, Prof. Dr. F. Lang; Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement, Prof. Dr. O. Schöffski; Mikrobiologisches Institut, Prof. Dr. C. Bogdan) ist die Entwicklung eines wissenschaftlich fundierten, patienten- und familienzentrierten Ansatzes zum Umgang mit hospitalisierten Patienten mit MRE-Nachweis am Lebensende. Das BMBF fördert die vorliegende Studie.

„Koordinationsstelle Palliativmedizin im Netzwerk der deutschen Comprehensive Cancer Centers“

Mit wissenschaftlichen Methoden soll eine „Best-Practice-Strategie“ für eine strukturierte Einbindung spezialisierter Palliativversorgung in einem Comprehensive Cancer Center (CCC) entwickelt werden. Dies umfasst sowohl die Integration der Palliativmedizin in den Behandlungsverlauf als auch in die Forschungs- und Lehraktivitäten der einzelnen CCC.

In der ersten Projektphase wird eine Erhebung zum Stand der Integration der Palliativmedizin in den einzelnen Zentren durchgeführt. Darauf aufbauend sollen unter anderem Standards, beispielsweise zu Art, Umfang und Zeitpunkt der Einbindung der Palliativversorgung, vereinbart, Qualitätsindikatoren erprobt, Forschungsfragen und -projekte entwickelt und Lehrkonzepte erarbeitet werden. Dieses Projekt wird durch die Deutsche Krebshilfe gefördert.

„Versorgungsrealität von Patienten nach Entlassung aus der spezialisierten stationären Palliativversorgung“

Die stetige Zunahme von ambulanten und stationären palliativmedizinischen Versorgungsangeboten in den letzten zwei Jahrzehnten hat zu einer Diversifizierung dieser Angebotsstrukturen und einem erschwerten Informationsfluss im Versorgungssystem geführt. Über die Versorgungsverläufe von Patienten ist deshalb nur wenig bekannt. Im Berichtszeitraum wurden von 245 Patienten nach Entlassung aus der stationären Palliativversorgung kontinuierlich bis zum Tod Informationen bezüglich des Allgemeinzustandes, der aktuellen Symptome und Probleme, der erfolgten Versorgungswechsel und deren Indikationen, Todeszeitpunkt und Sterbeort dokumentiert. Langfristig helfen die Ergebnisse, Lücken in Versorgungsstrukturen und deren Vernetzungen zu erkennen und das Zusammenwirken verschiedener Versorgungsangebote zu optimieren.

### **Palliativbedarf bei Patienten mit Herz- und Lungenerkrankungen sowie neurologischen Erkrankungen**

Projektleiter: PD Dr. S. Stiel, Prof. Dr. C. Ostgathe

Nichttumorpatienten stellen eine Minderheit in der spezialisierten Palliativversorgung dar. Da jedoch chronische Krankheiten, wie Herzinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder neurologische Erkrankungen, aufgrund des demographischen Wandels noch weiter an Bedeutung gewinnen werden, ist ein Anstieg dieser noch unterrepräsentierten Patientengruppen in palliativmedizinischer Versorgung zu erwarten.

Im Berichtszeitraum wurden Behandlungs-Evaluationsbögen der Hospiz- und Palliativ-Erfassung (HOPE) der Zeitspannen 2002 – 2005 und 2007 – 2011 verglichen, um Unterschiede bei Patientencharakteristiken, Symptomlast und bestehenden Behandlungsproblemen festzustellen. Zudem wurde eine Symptom- und Problemclusteranalyse von Tumor- und Nichttumorpatienten durchgeführt, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Patientengruppen sichtbar zu machen.

### **Lehre**

Ziel unserer Lehrangebote ist zum einen die Vermittlung von medizinischem Fachwissen in palliativmedizinischem Kontext (Therapiezielfindung, Kommunikation mit Patienten und Angehörigen, Behandlungsplanung und Symptom-

lasterfassung und -linderung). Zum anderen haben Lehrveranstaltungen in der Palliativmedizin das Ziel, Studierenden die Gelegenheit und Anleitung zu geben, ihre Haltung und Wertvorstellungen bezüglich fortgeschrittener Erkrankungen, Sterben und Tod zu reflektieren. Die Form der Lehre wurde entsprechend den zu vermittelnden Inhalten gewählt, nämlich Kleingruppen und Seminare. An der Lehre sind Vertreter aller Berufsgruppen unserer palliativmedizinischen Abteilung beteiligt.

Das Lehrangebot umfasst:

- die curriculare Lehre: Querschnittsbereich 13 „Palliativmedizin“
- multiprofessionelles Seminar Palliativmedizin in Planktetten
- Wahlpflichtseminar Virtuelle Palliativstation (Kleingruppen-Seminar zur ärztlichen Tätigkeit auf einer virtuellen Palliativstation mit Unterstützung von Schauspielpatienten)
- Lehrvisiten
- Ringvorlesung Palliativmedizin, aktuelle Fragestellungen interdisziplinär und offen diskutiert, fünf Veranstaltungen im Semester, der Öffentlichkeit zugänglich
- Doktorandenkolloquium „Wissenschaftliches Arbeiten“.

Die curriculare und extracurriculare Lehre wird kontinuierlich evaluiert. Neben den eigenen Lehrangeboten ist die Palliativmedizinische Abteilung in die Lehre anderer Fächer des Medizinstudiums (Anästhesie, Medizinische Soziologie und Medizinische Psychologie, Anatomie) sowie anderer Studiengänge, wie Psychogerontologie, Logopädie und Medical Process Management, an der FAU integriert.

### **Ausgewählte Publikationen**

Bükki J, Klein J, But L, Montag T, Wenchel HM, Voltz R, Ostgathe C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) management in palliative care units and hospices in Germany: a nationwide survey on patient isolation policies and quality of life. *Palliat Med* 2013, 27(1): 84-90

Klosa P, Klein C, Heckel M, Bronnhuber AC, Ostgathe C, Stiel S. The EAPC Framework on Palliative Sedation and Clinical Practice – A Questionnaire based Survey in Germany. *Support Care Cancer* 2014, 22(10): 2621-28

Stiel S, Matthies DMK, Seuß D, Walsh D, Lindena G, Ostgathe C. Symptoms & problem clusters in cancer and non-cancer patients in specialised palliative care – Is there a difference? *J Pain Symptom Manage* 2014, 28(1): 26-35

Hess S, Stiel S, Hofmann S, Klein C, Lindena G, Ostgathe C. Trends in Specialized Palliative Care for Non-Cancer Patients in Germany – Data from the National Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE). *Eur J Intern Med* 2014, 25: 187-92

Bartz L, Klein C, Seifert A, Herget I, Ostgathe C, Stiel S. Subcutaneous administration of drugs in palliative care – Results of a systematic observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014, 48(4): 540-47

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

08. – 09.02.2013: Schmerz- und Palliativmedizin – Update 2013, 13. Erlanger Schmerz- und Palliativtage, 4. Erlanger Schmerztage für Pflegekräfte, Erlangen

12. – 13.04.2013: 1. Wissenschaftliche Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), Erlangen

21. – 22.03.2014: 2. Wissenschaftliche Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), Erlangen



# 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 Therapie okulärer Erkrankung
- Korneale Stammzellen
- Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom
- Verbesserung des Transplantationsergebnisses nach Hornhauttransplantation
- Zirkulation des Auges und der Sehbahn, Computer-aided-Diagnosis & Virtuelle Lehre

### Struktur der Einrichtung

An der Augenklinik sind im wissenschaftlichen Dienst 43 ärztliche und zehn nichtärztliche, wissenschaftliche Beschäftigte, davon neun Professorinnen und Professoren tätig. Zusätzlich sind 78 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Pflegedienst sowie weitere 38 im nicht-wissenschaftlichen Bereich 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 Spezialsprechstunden, die speziellen Abteilungen (Sehschule/Orthoptik, Berufsfachschule für Orthoptistinnen, Fluor-

reszenzangiographie und Laser, Sehbehindertambulanz, 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 Progressionserfassung. Dabei sollen insbesondere die Möglichkeiten des Spectraldomain OCT (optical coherence tomography) 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. J. Kremers, Dr.-Ing. F. Horn, Dr. C. Huchzermeyer

In diesem Forschungsschwerpunkt werden neue elektrophysiologische und psychophysische Techniken entwickelt, um die funktionellen Aspekte der retinalen Neurodegeneration, insbesondere bei Glaukomen, zu untersuchen. Elektrophysiologische Tests haben den Vorteil der Objektivität und ermöglichen eine direkte Beurteilung der Pathophysiologie der Netzhaut. Psychophysische Tests weisen eine hohe Sensitivität auf und erlauben eine Aussage über Wahrnehmungsveränderungen bei Patienten. Neue Methoden werden entwickelt, mit denen elektrophysiologische und psychophysische Reaktionen, die in einzelnen Photorezeptortypen und in verschiedenen Sehbahnen der Netzhaut entstehen, genau untersucht werden können. Neuere Entwicklungen in der multifokalen Stimulation und in der Perimetrie werden benutzt, um die retinale Neurodegeneration so früh wie möglich zu diagnostizieren.

#### Netzhautphysiologie

Projektleiter: Prof. Dr. J. Kremers

Ziel des Schwerpunktes ist die Erforschung der Funktion der normalen und erkrankten Netzhaut. Dazu werden elektrophysiologische Netzhautantworten auf Lichtreizung bei Nagermodeilen verschiedener Erkrankungen abgeleitet. Außerdem werden elektrophysiologische Untersuchungen und Wahrnehmungsversuche bei Normalprobanden und Patienten durchgeführt. Ziel ist es, verschiedene Signalbahnen in der

menschlichen Netzhaut zu bestimmen, die krankheitsbedingten Veränderungen zu charakterisieren und mit den Ergebnissen der Tierversuche zu korrelieren. Damit sollen die Krankheitsprozesse besser verstanden und beschrieben werden.

#### Klinisch-pathologische Konzepte in der Diagnose und 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 durchgeführter plastisch-rekonstruktiver Maßnahmen.

3. Diagnostik und chirurgische Therapie epibulbärer Prozesse

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

#### Korneale Stammzellen

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

Ein etabliertes Verfahren zur Rekonstruktion der Augenoberfläche bei Patienten mit Limbusstammzellinsuffizienz ist die Transplantation ex vivo expandierter kornealer epithelialer Progenitorzellen. Im Hinblick auf eine Therapie-Optimierung werden im zellbiologischen Labor der Augenklinik die molekularen Grundlagen zum Verständnis der kornealen Stammzellen und ihrer Nische erforscht, es werden neue Kultivierungsmethoden zur Rekonstruktion der Stammzellnische auf biologischen und biosynthetischen Substraten evaluiert, und es wird nach alternativen Stammzellquellen für die ex vivo Konstruktion autologer Hornhautepitheläquivalente gesucht.

#### Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom

Projektleiterin: Prof. Dr. U. Schlötzer-Schrehardt  
Das Pseudoexfoliations (PEX)- Syndrom ist eine der häufigsten weltweiten Ursachen für ein

chronisches Offenwinkelglaukom. Zielsetzung des Forschungsprojektes ist die molekulare Analyse des zugrundeliegenden, genetisch determinierten, fibrotischen Prozesses durch funktionelle Charakterisierung der PEX-assoziierten, kodierenden und regulatorischen Risikovarianten im LOXL1 (Lysyl oxidase-like 1)-Gen sowie die Interaktion von LOXL1 mit profibrotischen Mediatoren, wie TGF- $\beta$ 1, oxidativem Stress und mechanischem Stress.

### Entwicklung neuer Methoden der lamellären Hornhauttransplantation

Projektleiter: Prof. Dr. F.E. Kruse, Prof. Dr. T. Fuchsluger, Dr. T. Tourtas, Dr. J. Menzel-Severing

Neue minimal-invasive Verfahren der schichtspezifischen (lamellären) Hornhauttransplantation, wie die DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty), bei der nur die erkrankte einlagige innere Zellschicht der Hornhaut transplantiert wird, werden im Rahmen dieses klinischen Projektes an der Augenklinik international führend angewandt und weiterentwickelt. Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Optimierung der prä-, intra- und postoperativen Techniken und der Analyse der klinischen Ergebnisse zur Verbesserung der Qualität und Standardisierbarkeit der neuen chirurgischen Verfahren.

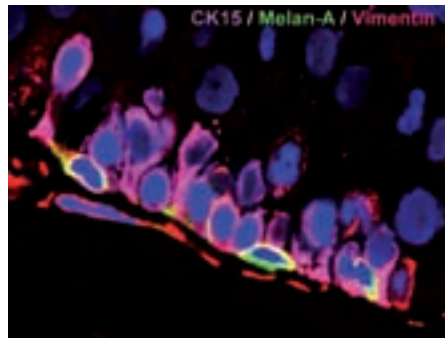
### Zirkulation des Auges und der Sehbahn und Computer-aided-Diagnosis & Virtuelle Lehre

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.



Konfokalmikroskopische Aufnahme der humanen, kornealen Stammzellnische. Fluoreszenzfarbstoffe markieren die epithelialen Progenitorzellen (violett), assoziierte Melanozyten (grün) und mesenchymale Nischenzellen (rot).



Experimenteller Aufbau zur Messung multifokaler visuell evozierter Potentiale bei Probanden.

### 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 Veranstaltungen und an einem Promovierendenseminar nehmen die Projektleiter und Forschungsassistenten 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

Menzel-Severing J, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Stem cell-based therapy for corneal epithelial reconstruction: present and future. *Can J Ophthalmol* 2013, 48(1): 13-21

Berta AI, Naumann-Bartsch N, Agaimy A, Metzler M, Kruse FE, Holbach L. Einseitige Tränenrüsselschwellung bei 15-jähriger Patientin (myeloisches Sarkom). *Ophthalmologie* 2013, 110: 876-8

Atorf J, Scholz M, Garreis F, Lehmann J, Bräuer L, Kremers J. Functional Protective Effects of Long-Term Memantine

Treatment in the DBA/2J Mouse. *Doc Ophthalmol* 2013, 126: 221-232

Schoemann J, Engelhorn T, Waerntges S, Doerfler A, El-Rafei A, Michelson G. Cerebral microinfarcts in primary open-angle glaucoma correlated with DTI-derived integrity of optic radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014, 55(11): 7241-7

Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2014, 25(4): 325-34

Huchzermeyer C, Schlomberg J, Welge-Lüssen U, Berendschot TTJM, Pokorny J, Kremers J. Macular pigment optical density measured by heterochromatic modulation photometry. *PLoS One* 2014, 9(10): e110521

### Internationale Zusammenarbeit

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

Dr. N. Parry, University of Manchester, Manchester: UK

Prof. A. Zele, Prof. B. Feigl, Queensland University of Technology, Brisbane: Australia

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto: Japan

Department of Ophthalmology, University of Cincinnati, Cincinnati: USA

# 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 Therapiereponse und Bestimmung der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom
- Molekulare Mechanismen entzündungsassoziierter Angiogenese
- Molekulare Mechanismen infektionsassoziierter Angiogenese

### Struktur der Einrichtung

Die Forschungsaktivitäten der Chirurgischen Klinik untergliedern sich in die klinische Forschung (klinische Studien, klinische Diagnose- und Therapieforschung) und molekulare Grundlagenforschung. Das Zentrum für klinische Studien (CCS; siehe eigener Bericht) initiiert und begleitet die klinischen Studien. Seit Implementierung wurden zahlreiche Studien zur Verbesserung von Krebstherapie, zur Optimierung bestehender und zur Etablierung neuer Operationstechniken betreut. Die Durchführung molekularer Grundlagenforschung erfolgt in der seit 2003 bestehenden Abteilung für molekulare und experimentelle Chirurgie (AMEC; Leitung: Prof. Dr. Dr. M. Stürzl). Zentrales Forschungsgebiet der AMEC ist die molekulare Onkologie mit Schwerpunkten auf molekularen Regulationsmechanismen entzündungs-assoziierter Angiogenese bei Tumor- und Infektionserkrankungen sowie neuen Prognosemarkern. Im Berichtszeitraum arbeiteten für die Abteilung elf wissenschaftliche Beschäftigte (vier Postdoktorandinnen und -doktoranden und sieben naturwissenschaftliche Promovierende). Diese wurden zu über 80 %

aus Drittmitteln von DFG, BMBF, Deutscher Krebshilfe, IZKF, SFB und der Emerging Fields Initiative (EFI) der FAU finanziert. Die Abteilung leitet den Forschungsverbund kolorektales Karzinom im Rahmen des BMBF-Schwerpunktes „Molekulare Diagnostik“ und ist mit Teilprojekten im GK 1071, an der DFG-Forschergruppe 257, am SFB 796 (siehe eigene Berichte) und am EFI-Verbund „CYDER: Zellzyklus in Erkrankungen und Regeneration“ beteiligt.

### Forschung

#### Prognoseevaluierung gastrointestinaler 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 28.000 Patienten registriert. Einen Schwerpunkt bildet das kolorektale Karzinom mit über 12.000 dokumentierten Tumorpatienten. Die Patienten werden lebenslang dokumentiert, 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, Prof. Dr. J. Göhl

Die chirurgische Klinik bzw. das interdisziplinäre Darmkrebszentrum/Modul Pankreaskarzinom 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). Die chirurgische Zweitbefundung („Chirurgenpanel“) für die CONKO-007-Studie zum nicht (sicher) re-

sektablen Pankreaskarzinom erfolgt im Tumorboard und wird ebenfalls vom Studienteam organisiert. Die im interdisziplinären Tumorboard „Gastrointestinale Tumore“ gescreenten Patienten werden den einzelnen Studien zugeordnet und durch das Studienteam weiterbetreut. Die Studie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim resektablen Pankreaskopfkarzinom wurde ausgewertet und publiziert.

### 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 erstmalig 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 Therapiereponse und Bestimmung der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom

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

Die „Polyprobe-Studie“ ist ein multizentrischer, interdisziplinärer Ansatz der Universitätsklinik Erlangen und Frankfurt mit dem Industriepartner Siemens Healthcare Diagnostics GmbH. Ziel der prospektiven Studie ist es, neue Kombinationstherapien für das kolorektale Karzinom (KRK) auf der Basis rationaler Biomarkervorhersagen zu initiieren. Die Rekrutierungsphase wurde mit dem Einschluss von 650 Patienten mit KRK erfolgreich abgeschlossen. Spezifisch verfolgt das Polyprobe-Projekt die Validierung unterschiedlicher Gruppen von Biomarkern auf mRNA-Ebene, um Tumorstadien, Überleben und Ansprechen auf Radio- und/oder Chemotherapie einzelner Patienten vorherzusagen. Dazu wurde eine neue technologische Plattform für die Untersuchung von RNA-Markern in Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Geweben geschaffen. Die kommerzielle Verwertung und Verbrei-

tung der validierten Technologie als ein neues prädiktives und prognostisches diagnostisches Werkzeug wird zusammen mit Siemens angestrebt.

### **Molekulare Mechanismen entzündungsassoziierter Angiogenese**

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. M. Stürzl

In vorhergehenden Untersuchungen gelang es der Arbeitsgruppe, die große GTPase Guanylat Bindungsprotein 1 (GBP-1) als wesentlichen Regulator entzündungsassoziierter Angiogenesehemmung zu identifizieren. GBP-1 spielt eine wichtige Rolle im KKK, indem es Proliferation, Migration und Invasion der Tumorzellen hemmen kann. Auf molekularer Ebene wurde gezeigt, dass diese Hemmfunktionen zum einen in einer Hemmwirkung auf dem  $\beta$ -Catenin/TCF-Signalweg beruhen und zum anderen in einer Remodellierungsaktivität von GBP-1 auf das Zytoskelett. Insbesondere die Hemmwirkung von GBP-1 auf Migration und Invasion könnte durch die Aktin-Remodellierungsaktivität erklärt werden. Von klinischer Bedeutung ist hierbei, dass die Immunevasionsstrategie von Tumorzellen im KKK teilweise darauf beruht, dass die Zellen ihre Reaktionsfähigkeit gegen IFN- $\gamma$  und somit auch die Fähigkeit der GBP-1-Induktion verlieren. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass GBP-1 ein Tumorsuppressor im KKK ist.

### **Molekulare Mechanismen infektionsassoziierter Angiogenese**

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. M. Stürzl

Bei den Untersuchungen infektionsassoziierter Angiogenese stehen Analysen zur Entstehung des AIDS-assozierten Kaposi Sarkoms, eines endothelialen Tumors, der durch das Kaposi Sarkom-assozierte Herpesvirus (KSHV) ausgelöst wird, im Vordergrund. Es wurde systematisch analysiert, welche der 86 Gene von KSHV regulatorischen posttranslationalen Modifikationen, wie z. B. der O GlycNAcylierung, unterworfen sind. Vorrangig sind regulatorische Proteine der Virusreplikation von dieser Modifikation betroffen. 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. Zudem wurden verfügbare Vorhersageprogramme für O GlycNAcylierung (YinOYang 1.2 Server und O-GlcNAcScan) validiert. Hierbei zeigte sich, dass die verfügbaren Programme noch nicht verlässlich eingesetzt werden können. Dies beruht unter anderem darauf, dass Proteine in un-

terschiedlichen zellulären Kompartimenten an unterschiedlichen Positionen und gesteuert durch unterschiedliche Signalsequenzen glykosyliert werden. Eine Weiterentwicklung der verfügbaren Programme ist daher dringend erforderlich.

### **Lehre**

Zur Vertiefung der Hauptvorlesung werden u. a. intensive Examensvorbereitungskurse 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. Des Weiteren erfolgt im Rahmen der Blockpraktika ein Bed-Side-Teaching.

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**

Britzen-Laurent N, Lipnik K, Ocker M, Naschberger E, Schellner VS, Croner RS, Vieth M, Waldner M, Steinberg P, Hohenadl C, Stürzl M. GBP-1 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2013, 34(1): 153-62

Perrakis A, Weber K, Merkel S, Matzel K, Agaimy A, Gebbert C, Hohenberger W. Lymph node metastasis of carcinomas of transverse colon including flexures. Consideration of the extramesocolic lymph node stations. *Int J Colorectal Dis* 2014, 29(10): 1223-9

Chudasama P, Konrad A, Jochmann R, Lausen B, Holz P, Naschberger E, Neipel F, Britzen-Laurent N, Stürzl M. Structural proteins of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus antagonize p53-mediated apoptosis. *Oncogene* 2014 Jan 27. doi: 10.1038/ncr.2013.595

Ostler N, Britzen-Laurent N, Liebl A, Naschberger E, Lochnit G, Ostler M, Forster F, Kunzelmann P, Ince S, Supper V, Praefcke GJK, Schubert DW, Stockinger H, Herrmann C, Stürzl M. IFN- $\gamma$ -induced guanylate binding protein-1 is a novel actin cytoskeleton remodeling factor. *Mol Cell Biol* 2014, 34(2): 196-209

Matzel KE: Neuromodulation in an era of rising need and cost: a time for multifaceted consideration. *Dis Colon Rectum* 2014, 57(9): 1141-2

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. S. Laurberg, 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, Karolinska Institutet, Stockholm: Sweden

Prof. Dr. M. Heikenwälder, Universitätsspital 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: USA

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

Prof. Dr. H. Stockinger, Medical University of Vienna, Vienna: Austria

Prof. Dr. A. Kuzu, Ankara University, Ankara: Turkey

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

03. – 04.06.2013: 8<sup>th</sup> Advanced Course in Colorectal Cancer Surgery, Erlangen

20. – 21.06.2014: Interstim Neuromodulation Academy Colorectal Surgeons & Urologists, Fundamental Training, Erlangen

21.09.2013: Arzt-Patienten-Seminar Dickdarm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs, Erlangen

23. – 24.06.2014: Interstim Neuromodulation Academy Colorectal Surgeons & Urologists, Fundamental Training, Erlangen

### **Forschungsrelevante Großgeräte**

Bio-Rad Laboratories GmbH, VERSARRAY CHIPWRITER PRO

Leica, TCS-SPE

Fuji, FLA 5000



# 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

- Implementierung der Enteralen Oberflächen Stimulation (EOS) in der Kinderchirurgie
- Brustwandkorrektur – Historie und Implementierung eines innovativen OP – Konzeptes
- Korrelation von äußerer Brustwandvermessung und CT-gestützter Messung bei Brustwandfehlbildungen
- Entwicklung und Implementierung eines Analretraktors für die Kinderchirurgie
- Chronische Obstipation im Kindesalter – Evaluierung klinischer Einflussfaktoren und Lebensqualitätsparameter

### 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 und die Station B 1 – 2 der Chirurgischen Klinik in Kooperation mit der Abteilung für Kinderurologie. Es besteht eine enge Einbindung in das Expertennetzwerk des Perinatalzentrums Franken und in das Kinderoperative Zentrum des UK Erlangen (KIOP). Kooperationen bestehen mit den pädiatrischen Kliniken der akademischen Lehrkrankenhäusern der FAU in Bamberg, Bayreuth, Schweinfurt und Fürth. Das medizinische Leistungsspektrum umfasst die chirurgische Behandlung angeborener Fehlbildungen, insbesondere thorakal, abdominal, skelettal und integumental, im Neugeborenen-, Kindes- und teilweise auch im Erwachsenenalter. Akute und chronische Krankheitsbilder werden in allen Altersgruppen in Kooperation mit der Pädiatrie versorgt. Wichtig ist hierbei eine konsistente Nachsorge in gemeinsamen Sprechstunden. 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 mi-

nimal-invasiven Kinderchirurgie (Thorakoskopie, Laparoskopie) und in Rendez-vous-Verfahren.

### Forschung

#### Implementierung der Enteralen Oberflächen Stimulation (EOS) in der Kinderchirurgie

Projektleiter: Dr. M. Besendörfer  
Die EOS ist eine niederfrequente (15 – 25 Hz), elektrische Langzeitstimulation von Ganglien des enteralen Nervensystems. Das Prinzip findet seinen Ursprung in der Sacral-Nerv-Stimulation (SNS), welche von Dr. E. Tanagho (San Francisco) eingeführt und von Prof. Dr. K. Matzel (Erlangen) für enterale Krankheitsbilder weiter entwickelt wurde. Ihre Wirkung wurde zunächst in der Urologie erforscht und ist heute bei bestimmten Formen neurogener Harninkontinenz eine Therapieoption. Dabei wurde bei gleichzeitig stuhlinkontinenten Patienten eine Verbesserung der bestehenden Stuhlinkontinenz sowie bei chronisch obstipierten Patienten eine Verbesserung der Symptomatik beobachtet. Als Nebeneffekte wurden ein Druckanstieg der Analsphinkteren und eine Verbesserung der Motilität des Kolons registriert. Es lag nahe, die SNS auch als Therapie für Stuhlinkontinenz, chronische Obstipation und Colon irritabile 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 mehrwöchigen Stimulationsphase ein Lerneffekt eintritt, der zu einer anhaltenden Rekonditionierung der enteralen Motilität und des Beckenbodens und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Es findet sich außer der direkt messbaren, verbesserten Kontraktion der quergestreiften 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. Aufgrund von anatomischen Unterschieden in Bereich des Os sacrum wird bei Kindern von einer invasiven SNS abgesehen. Stattdessen werden Elektroden auf der Haut aufgeklebt, die junge Patienten in ihren täglichen Abläufen und in ihrer Entwicklung nicht stören. Durch diese Technik ist für die Anlage der Elektroden keine Narkose nötig, und sie kann ambulant durchgeführt werden.

Ziel der Studie: Behandlung des sehr komplexen Krankheitsbildes der kindlichen Obstipation. Erste Ergebnisse sind sehr viel versprechend. Anwendung der EOS bei kombinierten chirurgischen/urologischen Krankheitsbildern in Kooperation mit der Urologischen Klinik. Erste Patientenkollektive werden bereits in prospektiven Studien geführt.

#### Brustwandkorrektur – Historie und Implementierung eines innovativen OP – Konzeptes

Projektleiterin: J. Syed

Aus umfangreichen Recherchen historischer Dokumente zum Thema Brustwandkorrekturen bei angeborenen Brustwanddeformitäten wurde eine Evaluierung hinsichtlich biomechanischer Parameter durchgeführt. Seit Anfang des 20. Jh. werden Brustwandkorrekturen durchgeführt, woraus sich eine Vielzahl operativer Vorgehensweisen entwickelt hat.

Neben der Nuss-Technik hat sich unter Berücksichtigung der beobachteten Langzeitergebnisse und Komplikationsraten vor allem die interne Stabilisierung der mobilisierten Brustwand durch Metallimplantate etabliert. Eine isolierte Stabilisierung des Sternums, wie vielfach vorgenommen, hat sich hierbei jedoch nicht bewährt. Die Rippenknorpel sind durch einen verstärkten Krümmungsradius mit invertierenden und retrahierenden Rippenansätzen in erheblichem Maße von der Deformität betroffen. Somit ist eine Mobilisierung und anschließende Stabilisierung der gesamten Brustwand bis weit nach lateral zur suffizienten Beseitigung der Brustwandimpression zwingend erforderlich, um die biomechanische Ausrichtung der Spannungsverhältnisse der Brustwand nach lateral zu richten und eine Kraftauslenkung nach intrathorakal zu verhindern. Als geeignet hierfür zeigt sich derzeit ein Hybridverfahren unter Verwendung des transsternalen Er-langer Bügels zur Anhebung des Sternums in Kombination mit winkelstabilen Titanimplantaten zur anatomischen Aufrichtung der deformierten Rippen mit Reinsertion am Sternum, welches seit 2010 im Rahmen einer prospektiven Studie in der interdisziplinären Projektgruppe (Kooperation mit dem Institut für Anatomie I und dem Pathologischen Institut) eingesetzt wird. In Verlaufskontrollen werden multiple Parameter im Rahmen der biomechanischen Evaluierung dokumentiert. Hierbei konnten retrosternal dislozierende Pseudarthrosen der Rippen („stairway phenomenon“), eine der wesentlichen Langzeitkomplikationen nach offen konventioneller Brustwandkorrektur, bisher in allen Fällen ausgeschlossen werden.



ESCR (elastic stable chest repair): Brustwanddeformität mit anatomischer Rekonstruktion (custom-made Titanimplantate)

## Korrelation von äußerer Brustwandvermessung und CT-gestützter Messung bei Brustwandfehlbildungen

Projektleiter: Dr. S. Schulz-Drost

In präoperativer Planung und Verlaufsdokumentation bei Trichterbrustpatienten hat sich die Vermessung des Thoraxes mit einem Beckenzirkel etabliert. Goldstandard ist jedoch das präoperativ angefertigte Trichterbrust-CT. Überprüft werden sollte die Übereinstimmung der äußeren Brustwandvermessung mit einem Beckenzirkel mit den Messungen der CT, um Strahlenexposition und aufwendige Schnittbildgebungen zu minimieren.

Retrospektiv wurden die Daten von 188 Patienten (156 Trichterbrust, 31 Kielbrust, 1 Mischtyp) erfasst, die zwischen Januar 2009 und September 2012 eine operative Korrektur der Trichter-/Kielbrust vornehmen ließen. Ausgeschlossen wurden Patienten unter 15 Jahren.

Die Ergebnisse der äußeren Brustwandvermessung mittels Beckenzirkel und der präoperativen CT-Aufnahmen wurden verglichen und statistisch auf Zusammenhänge geprüft.

Trichterbrustpatienten zeigten hierbei einen hochsignifikanten Zusammenhang der äußeren und CT-gestützten Messung, bei bester Korrelation am tiefsten Punkt des Trichters. Kielbrustpatienten zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Messungen am höchsten Punkt des Kiels sowie des Querdurchmessers der äußeren Messung und dem thorakalen Innendurchmesser der CT-Aufnahme, während für die Messungen des Sagittaldurchmessers auf Höhe der Manubriumoberkante, am Angulus Ludovici und des Querdurchmessers kein signifikanter Zusammenhang darstellbar war.

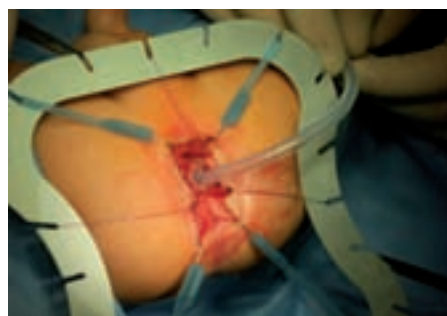
Die externe Beckenzirkelmessung stellt somit eine geeignete Methode zur Verlaufskontrolle und -dokumentation dar, den sagittalen Thoraxdurchmesser am Maximum der Deformität sowie den Querdurchmesser beim Trichterbrustpatienten mit vergleichbarer Genauigkeit einer CT-Messung zu bestimmen.

## Entwicklung und Implementierung eines Analretraktors für die Kinderchirurgie

Projektleiter: Dr. P. Lux

Bei verschiedenen Eingriffen (wie z. B. Sigma-Rektumresektionen bei M. Hirschsprung oder anorektalen Malformationen) ist zur Durchführung einer perianalen extrakorporalen Handanastomose die Anwendung eines Analretraktors zur optimalen Exposition der zu anastomosierenden Darmanteile erforderlich. Analretractor-Systeme aus der Erwachsenen Chirurgie sind hinsichtlich der Konfektionierung im Kleinkindalter als auch wegen der fehlenden Praktikabilität nicht einsetzbar. Daher entwickelten wir in Zusammenarbeit mit Instrumentenbauern (K. Lettenbauer, Erlangen) ein praktikables System.

Eine laparoskopisch-assistierte tiefe Rektumresektion mit extrakorporaler Anastomose ist im ersten Lebensjahr erst ab einem Gewicht von 6 – 8 kg durchführbar. Dies ist durch die minimierten anatomischen Verhältnisse im kindlichen Becken bedingt. Als erster Schritt erfolgt die laparoskopische Mobilisierung des im Rahmen des M. Hirschsprung pathologisch veränderten Darmabschnittes (Sigma-Rektum) mit piezoelektrischem Instrumentarium. Nach Histologie-getriggelter Resektion des betroffenen Darmabschnittes erfolgt die perianale, extrakorporale Anastomosierung per Handnaht. Hierzu wird der Analkanal durch das von uns entwickelte wiederverwendbare Retraktorsystem unter Einsatz von Silikonzügel-armierten Haken optimal exponiert und der von perianal evertierte proximale Darmabschnitt nach erneuter passgenauer Nachresektion nach dem „Rohr-in-Rohr-Prinzip“ mit dem distalen Stumpf anastomosiert. Die Schienung und Protektion der Anastomose erfolgt mittels perianal eingebrachtem, großlumigen Blasenkatheter. Das Retraktorsystem gewährleistet atraumatisches Vorgehen bei optimaler Exposition mit entsprechend günstiger Wundheilung bei Minimierung bekannter Komplikationen (Strikturen, Insuffizienz).



Kindgerechter Retraktor: Rektosigmoid-Resektion (M. Hirschsprung) mit analem Durchzug (extrakorporale Anastomose)

## Chronische Obstipation im Kindesalter – Evaluierung klinischer Einflussfaktoren und Lebensqualitätsparameter

Projektleiter: Dr. P. Lux

Die chronische Obstipation im Kindesalter stellt ein häufiges und größtenteils für die betroffenen Kinder und Familien sehr belastendes Krankheitsbild dar. Häufig können trotz optimaler diagnostischer Abklärung keine organischen Ursachen der chronischen Obstipation (z. B. M. Hirschsprung) festgestellt werden. Zielsetzung des Projektes ist es, mittels systematischer Aufarbeitung aller bisher in der Kinderchirurgischen Abteilung behandelten Kinder mit chronischer Obstipation und mittels Erstellung einer Datenbank die klinischen Faktoren zu ermitteln, die das Krankheitsbild maßgeblich beeinflussen und deren Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Kinder zu ermitteln. Langfristig soll nach Identifikation der maßgeblichen Einflussfaktoren ein Eltern-Frage-

bogen entwickelt werden, der schon bei Erstvorstellung der Patienten eine genauere Abschätzung des Schweregrades der chronischen Obstipation und des damit verbundenen Leidensdruckes bzw. des Einflusses auf die subjektive Lebensqualität. Im Rahmen dieses Projektes wird unter anderem der Erfolg der enteralen Oberflächensimulation im Kindesalter erfasst.

## Lehre

Die Kinderchirurgie als eigenständiges, chirurgisches Fach wird wie folgt präsentiert:

1. curricular nach IMPP (Richtlinien des Medizinstudiums in Deutschland 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 (OTA), 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.

Es erfolgt eine regelmäßige Evaluation durch den Bereich Lehrkoordination der Medizinischen Fakultät.

## Ausgewählte Publikationen

Dimova V, Horn C, Parthum A, Kunz M, Schöfer D, Carbon R, Griessinger N, Sittl R, Lautenbacher S. Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. *Pain* 2013, 154(12): 2737-2744

Kern S, Besendoerfer M, Carbon RT. Minimally invasive pull-through (MIPIT) in Hirschsprung's disease. *J Laparoendoscopic & Advanced Surg Techniques* 2013, 23(12): A1-A144

Schulz-Drost S, Syed J, Besendoerfer M, Carbon RT. Sternotomy dislocation following open correction of pectus excavatum – „Stairway Phenomenon“: Complication management by means of sternocostal locking titanium plate osteosynthesis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014, 62(3): 245-252

Schulz-Drost S, Syed J, Besendoerfer M, Carbon RT. Elastic stable chest repair (ESCR) as a means of stabilizing the anterior chest wall in recurrent pectus excavatum with sternocostal pseudarthrosis: An innovative fixation device. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014, Apr 21

Simon K, Schulz-Drost M, Besendoerfer M, Carbon RT, Schulz-Drost S. Einsatz einer präventiven, epikutanen Unterdrucktherapie (Prevena TM) bei offener Korrektur von Deformitäten der vorderen Brustwand reduziert das Auftreten von Wundheilungsstörungen. *Zentralbl Chir* 2014, 139: 1-7

Agaimy A, Stachel KD, Jüngert J, Radkow T, Carbon R, Metzler M, Holter W. 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* 2014, 22(8): 627-633

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

09.11.2013: Kinderoperatives Zentrum und Universitäts-Perinatalzentrum Franken, Expertenmeeting Pränataldiagnostik von Kopf bis Fuß, Erlangen

# 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 Radiochemotherapie, gefolgt von Operation
- Trimodale Therapie des malignen Pleuramesothelioms
- Wertigkeit der systematisch extensiven Lymphknotendisektion beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Rahmen der operativen Behandlung
- Pulmonale Lungenkeilektomie mit parietaler Pleurektomie (WRPP) versus alleiniger parietaler Pleurektomie (PP) zur Behandlung primärer Pneumothoraces

### 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 Mittelfellraumes 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 ein Oberarzt, 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 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

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, Prof. Dr. H. Sirbu, I. Mykoliuk

Die thorakoskopische Behandlung der Hyperhidrose mittels „Sympathicus-Clipping“ ist ein etabliertes Verfahren. Langfristige, postoperative Ergebnisse sind sehr heterogen. Mit einem in Zusammenarbeit mit der Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilung in der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik entworfenen Fragebogen werden in einer prospektiven Studie der postoperative Erfolg und die Patientenzufriedenheit untersucht.

#### Chirurgische Therapie pulmonaler Metastasen des kolorektalen Karzinoms

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. W. Schreiner, W. Dudek

Die chirurgische Resektion solitärer Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms ist weitgehend akzeptiert. Die chirurgische Behandlung multipler und bilateraler 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, Prof. Dr. H. Sirbu  
Die Vakuumtherapie hat sich zu einem Standardverfahren in der Behandlung von infizierten

Problemwunden entwickelt. Ziele des mit einem Stipendium der Bayerischen Chirurgengesellschaft 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 Bronchialkarzinomen

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. M. Würfel\*, Dr. 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 Gasanalyse-System („elektronische Nase“) sowie eine eindeutige chemische Identifizierung der Markergase und deren charakteristischer relativer Anteil in verschiedenen Stadien der Krebserkrankung.

\*Krankenhaus Martha-Maria, Nürnberg

#### Immunologische und molekulare Charakterisierung der malignen Lungentumoren

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, Prof. Dr. S. Finotto, Dr. D.I. 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-kleinzellige 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 werden außerdem RNA und DNA isoliert, die dann für epigenetische Studien, Microarray-Analysen sowie RNA-Expressionsanalysen verwendet werden können. Schließlich werden auch die Proteine isoliert und analysiert.



### **Intrathorakale hypertherme Chemotherapie mit Cisplatin nach radikaler Pleurektomie bei Patienten mit malignem Pleuramesotheliom**

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, Prof. Dr. H. Sirbu, W. Dudek

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 resektabler Tumormasse ohne Vorliegen von Lymphknotenmetastasen vorbehalten.

### **Neoadjuvante Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Operation**

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, Prof. Dr. R. Fietkau, Dr. W. Schreiner

In der Studie wird das Konzept der simultanen neoadjuvanten Radiochemotherapie (45 Gy und 2 Zyklen Cisplatin, Etoposid), gefolgt von Operation mit der definitiven Radiochemotherapie, bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIA verglichen.

### **Trimodale Therapie des malignen Pleuramesothelioms**

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, W. Dudek

Nach der neoadjuvanten Chemotherapie folgt die ausgedehnte operative Tumoresektion, 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 resektabler Tumormasse und ohne Lymphknotenbeteiligung.

### **Wertigkeit der systematisch extensiven Lymphknotendissektion beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Rahmen der operativen Behandlung**

Projektleiter: Dr. W. Schreiner, Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. D.I. Trufa

Zweck der Studie ist es, die Bedeutung der ausgedehnten Lymphknotendissektion unter Be-

rücksichtigung der lymphatischen Metastasierungswege zu untersuchen sowie eine Verbesserung des Lymphknotenstagings 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.

### **Pulmonale Lungenkeilresektion mit parietaler Pleurektomie (WRPP) versus alleiniger parietaler Pleurektomie (PP) zur Behandlung primärer Pneumothoraxes**

Projektleiter: Prof. Dr. H. Sirbu, W. Dudek

Prospektiv-randomisierte, multizentrische, klinische Studie zum Vergleich zweier etablierter Operationsverfahren (WOPP-Studie, gefördert durch die DFG). Ziel der Studie ist es, bei der operativen Behandlung des primären Spontanpneumothorax einen Unterschied zwischen der Oberlappenkeilresektion mit parietaler Pleurektomie (WRPP) und der alleinigen parietalen Pleurektomie (PP) hinsichtlich der Pneumothorax-Rezidivrate innerhalb der ersten 24 Monate nach Operation zu zeigen.

### **Lehre**

Mit der Gründung eines Extraordinariates 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.

### **Ausgewählte Publikationen**

Schreiner W, Oster O, Stapel P, Sirbu H. V. A. C. INSTILL® therapy – new option in septic thoracic surgery. Zentralbl Chir 2013, 138(1): 117-20

Barthelmeß S, Geddert H, Boltze C, Moskalev EA, Bieg M, Sirbu H, Brors B, Wiemann S, Hartmann A, Agaimy A, Haller F. Solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with different variants of the NAB2-STAT6 gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. Am J Pathol 2014, 184(4): 1209-18

Moskalev EA, Frohnauer J, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU, Dimmler A, Schubert T, Boltze C, König H, Fuchs F, Sirbu H, Rieker RJ, Agaimy A, Hartmann A, Haller F. Sensitive and specific detection of EML4-ALK rearrangements in non-small cell lung cancer (NSCLC) specimens by multiplex amplicon RNA massive parallel sequencing. Lung Cancer 2014, 84(3): 215-21

Schreiner W, Semrau S, Fietkau R, Sirbu H. Oligometastatic non-small cell lung cancer--surgical options and therapy strategies. Zentralbl Chir 2014, 139(3): 335-41

Agaimy A, Koch M, Lell M, Semrau S, Dudek W, Wachter DL, Knöll A, Iro H, Haller F, Hartmann A. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms. Am J Surg Pathol 2014, 38(9): 1274-81

Balabko L, Andreev K, Burmann N, Schubert M, Mathews M, Trufa DI, Reppert S, Rau T, Schicht M, Sirbu H, Hartmann A, Finotto S. Increased expression of the Th17-IL-6R/pSTAT3/BATF/RorγT-axis in the tumoural region of adenocarcinoma as compared to squamous cell carcinoma of the lung. Sci Rep 2014, 4: 7396



# 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 hämotherapeutischen Versorgung
- Mesenchymale Stromazellen (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). Sie 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 Gewebesubstraten 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 Plasmaderivate. 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 Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) basiert. Als solches wird das QM-System regelmäßig von der zuständigen Aufsichtsbehörde auditiert. Das QM-System wurde nach der Norm DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert. Mehrere Laborbereiche sind darüber hinaus akkreditiert: das immunogenetische Labors bei der European Foundation for Immunogenetics (EFI); die Laborbereiche Hämatologie, Hämostaseologie, Immunhämatologie sowie Infektions-Serologie und -NAT mit Bezug auf die Norm DIN EN ISO 15189:2007 bei der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkkS).

Der Leiter der Abteilung hat die volle Weiterbildungsermächtigung im Fach Transfusionsmedizin. Er ist Facharztprüfer und Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK). 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 Thrombozytengewinnung und von Verfahren zur Qualitätskontrolle von Thrombozytapheresekonzentraten.

Daneben wird auch der Einfluss der Blutbeutel und der Volumina der Thrombozytenkonzentrate auf den Verlauf der Präparatequalität während der Lagerung untersucht.

#### Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen (DZ)

Projektleiter: Prof. Dr. E. Strasser

Im Blut zirkulierende Monozyten sind die Vorläufer ortsständiger 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 mononukleärer 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 Pathogeninaktivierung 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 Abteilung sind Thrombophilie, Reisetrombose und Hämostasestörungen mit resultierender Blutungsneigung. Andere aktuelle Studienprojekte widmen sich der Präanalytik bei Fibrinolyse-Tests, der Gerinnungsanalytik bei systemischem Lupus

erythematodes 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

Die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper, die Charakterisierung von Faktoren, welche die Qualität gelagerter Erythrozytenkonzentrate beeinflussen, und komplexe hämostaseologische Störungen in der klinischen Patientenversorgung stehen im Fokus dieses Schwerpunktes.

### **Mesenchymale Stromazellen (MSC)**

Projektleiter: Prof. Dr. V. Weisbach

In Analogie zum hämatopoetischen 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 Antigenpräsentierende 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 Autoimmunerkrankungen dar. Beschäftigte der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung kooperieren mit Kollegen der Medizinischen Klinik 1, Hautklinik und Medizinischen Klinik 5, 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 Kaufmännischen Direktors des UK Erlangen, 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-Rechtsgebietes Transfusionsrecht avanciert ist. Es hat mittlerweile Eingang in die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes 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
- regelmäßiger Unterricht in der MTLA-Schule Erlangen
- regelmäßiger Unterricht für Pflegekräfte in der Weiterbildung Intensivpflege und Anästhesie.

### **Ausgewählte Publikationen**

Breuer L, Ringwald J, Schwab S, Köhrmann M. Ischemic stroke in a patient under dabigatran treatment. N Engl J Med 2013, 368: 2440-2442

Klein C, Strobel J, Zingsem J, Richter RH, Goecke TW, Beckmann MW, Eckstein R, Weisbach V. Ex vivo expansion of hematopoietic stem- and progenitor cells from cord blood in coculture with mesenchymal stroma cells from amnion, chorion, Wharton's jelly, amniotic fluid, cord blood and bone marrow. Tissue Engineering Part A 2013, 19: 2577-2585

Strasser EF, Happ S, Weiss D, Pfeiffer A, Zimmermann R, Eckstein R. Microparticle detection in platelet products by three different methods. Transfusion 2013, 53: 156-166

Zimmermann R, Krüger J, Filipovic MR, Ivanovic-Burmazovic I, Calatzis A, Weiss DR, Eckstein R. A detailed examination of platelet function inhibition by nitric oxide in platelet-rich plasma and whole blood. Clin Lab 2013, 59: 629-638

Strobel J, Antos U, Zimmermann R, Eckstein R, Zingsem J. Comparison of a new microscopic system for the measurement of residual leucocytes in apheresis platelets with flow cytometry and manual counting. Vox Sang 2014, 107: 233-238

Weiss DR, Franke D, Strasser EF, Ringwald J, Zimmermann R and Eckstein R. Von Willebrand factor, clotting factors, and clotting inhibitors in apheresis platelet concentrates. Transfusion 2014, 54: 633-639

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

20.04.2013: 1. Forum Gerinnung in der täglichen Praxis, Erlangen

14.06.2013: Refresherkurs der BLÄK für Transfusionsverantwortliche und Transfusionsbeauftragte, Erlangen

08. – 09.11.2013: Fortbildungsveranstaltung der BLÄK „Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher/Transfusionsbeauftragter“, Erlangen

29.03.2014: 2. Erlanger Forum Gerinnung in der täglichen Praxis, Erlangen

15.05.2014: Refresherkurs der BLÄK für Transfusionsverantwortliche und Transfusionsbeauftragte, Erlangen

07. – 08.11.2014: Fortbildungsveranstaltung der BLÄK „Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher/Transfusionsbeauftragter“, Erlangen

# 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

- Validierung einer Keramik-Knie-Totalendoprothese
- Gang- und Bewegungsanalyse
- Knochengängigkeit neuer Antibiotika
- Mechanismen der Knorpelzelldifferenzierung und Ossifikation
- Knorpelregeneration und Meniskustransplantation
- Magnetresonanztomographie des Knorpels und der Gelenkstrukturen
- Verletzungen der knöchernen Brustwand

### Struktur der Einrichtung

An der Unfallchirurgischen Abteilung des UK Erlangen arbeiten 16 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 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 muskuloskelettalen Geweben mit eingeschlossen.

Bei den Forschungsschwerpunkten handelt es sich um begutachtete Drittmittelprojekte, die unter anderem von der DFG und der Emerging Fields Initiative der FAU gefördert werden.

Neben den klinischen und experimentellen Forschungsarbeiten ist die Unfallchirurgische Abtei-

lung zudem im Traumanetzwerk der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (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

#### Validierung einer Keramik-Knie-Totalendoprothese

Projektleiter: Prof. Dr. F. Hennig

Diese Studie untersucht die Sicherheit und das klinische Outcome einer vollkeramischen Knieendoprothese. Neben den günstigen tribologischen Eigenschaften soll der vollkeramische Gelenkersatz insbesondere bei Patienten mit bestehender Hypersensitivität gegenüber Metallionen vorteilhaft sein. In den ersten Einjahresuntersuchungen konnten exzellente klinische Ergebnisse dokumentiert werden, ohne dass ein Sicherheitsrisiko (Materialbruch, Lockerung) zu dokumentieren war.

#### Gang- und Bewegungsanalyse

Projektleiter: Dr. S. Krinner

Diese Forschungsgruppe bearbeitet ein Teilprojekt der Emerging Fields Initiative (EFIMoves) mit dem Ziel, biomechanische Belastungsprofile des menschlichen Bewegungsapparates bei Arthrose-Patienten und Sportlern zu bestimmen. Dynamische Kräfte beim Gehen, Laufen oder Treppensteigen stellen hohe Belastungen für den Bewegungsapparat dar. Durch biomechanische Messungen dieser dynamischen Belastungen und Integration in geeignete Simulationen untersuchen wir Strategien, um die Gelenkbelastungen zu vermindern und um die Sicherheit bei der Mobilisation zu erhöhen. Bislang konnten wir nachweisen, dass spezielle Schuheinlagen den Knieadduktionsmoment reduzieren können, was einer verringerten medialen Belastung des Kniegelenkes entspricht.

#### Knochengängigkeit neuer Antibiotika

Projektleiter: Prof. Dr. F. Hennig

In dieser multizentrischen Phase I-Studie wurde die Knochengängigkeit des neuen Antibiotikums Ceftaroline im Rahmen der Hüftgelenksendoprothetik untersucht. Die aus dem entnommenen Femurkopf stammenden Proben wurden massenspektrometrisch analysiert und zeitabhängig mit den Plasmakonzentrationen korreliert. Die hierbei gewonnenen Daten die-

nen zur Entwicklung neuer, besser knochengängiger Antibiotika.

#### Mechanismen der Knorpelzelldifferenzierung und Ossifikation

Projektleiter: PD Dr. K. Gelse

Die Erforschung der Mechanismen der Knorpelzelldifferenzierung und der enchondralen Ossifikation stellt einen entscheidenden Faktor dar, um neue Wege zur Knorpelreparatur und Arthrosetherapie zu etablieren. Microarray-Analysen von Osteophyten und Gelenkknorpel zeigten, dass der Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) einer der am deutlichsten differenziell exprimierten Faktoren zwischen diesen beiden Knorpeltypen ist. Wir konnten zeigen, dass PEDF insbesondere in terminal differenzierten Knorpelzellen in Wachstumsfugen, Osteophyten und Reparaturknorpel exprimiert wird. PEDF stimuliert in Knorpelzellen die Expression von Knorpelmatrix-abbauenden Enzymen (insbesondere MMP13) und induziert über FasL auch die Apoptose. Diese Mechanismen deuten darauf hin, dass PEDF entscheidend am Vorgang der enchondralen Ossifikation beteiligt ist.

#### Knorpelregeneration und Meniskustransplantation

Projektleiter: PD Dr. K. Gelse

In dem DFG geförderten Projekt wurde das endogene Regenerationspotential von Gelenkknorpel untersucht. Im Fokus stand hierbei insbesondere das Integrationsverhalten und potentielle Auswachsen von Zellen aus nativen Knorpelgewebe-Autografts, die in Knorpeldefekte in einem ovinen Modell transplantiert wurden. Transplantierte Autografts zeigten in Defekten allerdings nur insuffiziente Zellmigration und Integration mit umgebenden gesunden Knorpel, wobei in deren Randbereich eine Zone mit Proteoglykanverlust und Zelltod detektiert werden konnte. Diese Studie verdeutlicht die nur eingeschränkte endogene Reparaturkapazität von adulten Gelenkknorpel und die Notwendigkeit einer zusätzlichen Zellpopulation, die unter anderem durch knochenmarkstimulierende Verfahren bereitgestellt werden kann.

Ein weiteres Projekt untersuchte in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Bioverfahrenstechnik (Technische Fakultät) die Transplantation von chemisch prozessierten, dezellularisierten Meniskusallografts in einem ovinen Modell. Die transplantierten Allografts wiesen in vivo eine hohe Biokompatibilität auf und integrierten mit dem umgebenden Kapselgewebe ohne Abstoßungszeichen. Einwachsen von Reparaturzellen

konnte an der Oberfläche und der Basis der Meniskusgrafts beobachtet werden. Degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels konnten jedoch nur partiell verzögert werden, was in diesem Modell auf einer zum Teil zu beobachtenden lateralen Extrusion der transplantierten Meniskusgrafts zurückzuführen war. Die chemische Prozessierung gewährleistet demnach eine hohe Biokompatibilität von Meniskus-Allografts, allerdings erscheint deren feste knöcherne Fixierung essentiell, um chondroprotektive Effekte zu bewirken.

### **Magnetresonanz-Bildgebung des Knorpels und der Gelenkstrukturen**

Projektleiter: PD Dr. G. Welsch

Der Fokus dieses Forschungsschwerpunktes liegt in der Bildgebung von Gelenkknorpel (Knorpelreparaturgewebe und Arthrose) und Meniskus mit dem Ziel, neue MRT-Methoden zu validieren. In Modellexperimenten wurde gesunder Gelenkknorpel mit arthrotischem Knorpel bzw. Knorpelreparaturgewebe (Mikrofrakturierung bzw. Knorpelzelltransplantation) verglichen. In einem multimodalen Ansatz wurden zu verschiedenen Zeiträumen neue biochemische MR-Techniken angewandt und mit histologischen Analysen korreliert und validiert. Die Ziele bestehen darin, nicht-invasiv Informationen über die Beschaffenheit des Knorpels zu gewinnen, die mit der Histologie eng korrelieren. Durch die „molekulare“ MR-Bildgebung konnte bereits die Ultrastruktur von Knorpel und Knorpelersatzgewebe adäquat dargestellt werden, wobei der Proteoglykangehalt, die Ausrichtung von Kollagenfasern, der Hydratationsstatus des Knorpels sowie Reifungsprozesse von Knorpelersatztransplantaten visualisiert und quantifiziert werden konnten.

Mit diesen biochemischen MR Methoden können zudem pathophysiologische Entwicklungen longitudinal visualisiert werden und dienen zur frühen Diagnostik, der Entwicklung von Präventionsansätzen sowie dem Therapie-Monitoring. In einem Teilprojekt der Emerging Fields Initiative werden aktuell Korrelationen zwischen Bewegungseinschränkungen (M. Parkinson; Gonarthrose) und morphologischen und biomechanischen Veränderungen der Gelenke untersucht.

### **Verletzungen der knöchernen Brustwand**

Projektleiter: Dr. S. Schulz-Drost

Diese Projektgruppe befasst sich mit Fragestellungen der Epidemiologie, Unfallgenese und therapeutischen Optionen bei Rippenserien-

und Sternumfrakturen.

Im Rahmen einer Analyse des Datensatzes im Traumaregister DGU® wurde die Versorgungsrealität von Polytraumatisierten erarbeitet und die Prävalenz von Rippen- und Sternumfrakturen beim Schwerverletzten analysiert. Aus der Erkenntnis der klinischen Relevanz bei instabilen vorderen Brustwandverletzungen mit erheblichen Einschränkungen der Atemmechanik wurden zudem Therapiekonzepte zur Korrektur und Stabilisierung optimiert. In einer anatomischen Studie am humanen Präparat wurden verschiedene Materialkombinationen von Platten, intramedullären Splinten und transsternalen Metallbügeln hinsichtlich ihrer Korrektur- und Stabilisierungspotenz unter externer Thoraxkompression verglichen. In diesem Zusammenhang wurden zudem minimal-invasive Zugangswege zur Brustwand etabliert, um bestimmte Thoraxwandverletzungen (wie z. B. Rippenserienfrakturen) weichteilschonend operativ stabilisieren zu können.

### **Lehre**

Die traditionelle Hauptvorlesung und das Blockpraktikum werden innerhalb der Unfallchirurgischen Abteilung ergänzt durch integrierte, praxisorientierte Seminare, wie Nahtkurs und Implantatworkshops, sowie Kolloquien mit interdisziplinären Themenschwerpunkten. Als Vorbereitung für anstehende Staatsexamina werden von der Unfallchirurgischen Abteilung auch interaktive Intensivkurse angeboten. Es besteht zudem die Möglichkeit zur Teilnahme an der klinischen Visite sowie zur Hospitation in Ambulanz und Operationssaal.

### **Ausgewählte Publikationen**

Klinger P, Beyer C, Ekici AB, Carl HD, Schett G, Swoboda B, Hennig F, Gelse K. The Transient Chondrocyte Phenotype in Human Osteophytic Cartilage: A Role of Pigment Epithelium-Derived Factor? *Cartilage*, 2013, 4(3): 249-255

Pachowsky ML, Trattning S, Wondrasch B, Apprich S, Marlovits S, Mauerer A, Welsch GH, Blanke M. In vivo evaluation of biomechanical properties in the patellofemoral joint after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation by means of quantitative T2 MRI. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014, 22(6): 1360-9

Schulz-Drost S, Mauerer A, Grupp S, Hennig FF, Blanke M. Surgical fixation of sternal fractures: locked plate fixation by low-profile titanium plates--surgical safety through depth limited drilling. *Int Orthop* 2014, 38(1): 133-9

Pachowsky ML, Werner S, Marlovits S, Stelzeneder D, Renner N, Trattning S, Welsch GH. 3D-isotropic high-resolution morphological imaging and quantitative T2 mapping as biomarkers for gender related differences after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT). *J Orthop Res* 2014, 32(10): 1341-8

Golditz T, Steib S, Pfeifer K, Uder M, Gelse K, Janka R, Hennig FF, Welsch GH. Functional ankle instability as a risk factor for osteoarthritis: using T2-mapping to analyze early cartilage degeneration in the ankle joint of young athletes. *Osteoarthritis Cartilage* 2014, 22(10): 1377-85

Renner N, Krönke G, Rech J, Uder M, Janka R, Lauer L, Paul D, Herz B, Schlechtweg P, Hennig FF, Schett G, Welsch G. ACPA positivity correlates with cartilage damage and proteoglycan levels in patients with rheumatoid arthritis in the hand joints. *Arthritis Rheumatol* 2014, 66(12): 3283-8



# 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)
- Klinische Studien (Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit, IFG®)
- Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin
- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (Labor für Reproduktionsbiologie)

### Struktur der Einrichtung

In der Frauenklinik wird das vielfältige Gebiet der Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit seinen Spezialgebieten und Schwerpunkten klinisch, wissenschaftlich, und in der Fort- und Weiterbildung in zertifizierten organisatorischen Einheiten 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 (inter-)nationalen Gesellschaften auf Fachkompetenz sowie mit einem Qualitätsmanagement wiederholt re-zertifiziert worden. Des Weiteren besteht eine Zertifizierung und Genehmigung des European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG) zur Ausbildung von europäischen Fachärztinnen und Fachärzten. Schnittstellen zur wissenschaftlichen Arbeit sind das Labor für Molekulare Medizin, das Labor für Reproduktionsbiologie und die Studienzentrale bzw. das Institut für Frauengesundheit, IFG®.

In der Klinik sind mehr als 50 ärztliche Beschäftigte klinisch und wissenschaftlich tätig. Sie werden durch zwei Mathematiker sowie drei Naturwissenschaftler, zwei Medizinische Dokumen-

tare und sieben Study Nurses unterstützt.

Die Forschungsplanung und Supervision der wissenschaftlichen Projekte werden durch die beiden etablierten W2-Professuren für Translationale Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Prof. Dr. P.A. Fasching) und Experimentelle Reproduktionsmedizin (Prof. Dr. R. Ditttrich) durchgeführt.

### Forschung

#### Gynäkologische Onkologie (Labor für Molekulare Medizin)

Projektleiter: PD Dr. R. Strick, Prof. Dr. P.A. Fasching, Prof. Dr. M.P. Lux, Dr. M. Rübner, Dr. A. Hein, Dr. C. Rauh, PD Dr. C.R. Löhberg, PD Dr. M.G. Schrauder, Prof. Dr. S.P. Renner  
Hier werden verschiedene Forschungsansätze mit dem Schwerpunkt auf der gynäkologischen Onkologie einschließlich Mammakarzinom verfolgt. Das Herzstück der Forschung ist die Biomaterialbank der Frauenklinik, welche im Rahmen von Studien bereits mehr als 81.000 Blut- und DNA-Proben von Patientinnen sowie – in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie – mehr als 11.500 Gewebeproben gut- und bösartiger Tumore eingelagert hat.

Bezüglich der Mammakarzinomforschung wurden im Rahmen des BCAC (Breast Cancer Association Consortium) 660.000 Genvariationen (OncoChip) im Blut von 4.200 Patientinnen untersucht. Dies ist weltweit die größte Anzahl Patientinnen, die aus randomisierten, multizentrischen Studien in einem Projekt genotypisiert wurden. Parallel hierzu wurden 500 Genexpressionsprofile der Tumore erstellt, was die Korrelation der Keimbahnmutationen mit der Expression im Tumorgewebe ermöglicht. Zusätzlich sind, in Kooperation mit dem Institut für Pathologie, bereits 3.500 von über 10.000 Tumorseiten aus fünf deutschlandweiten Mammakarzinomstudien (SUCCESS-A, -B, -C, PREFACE, ADEBAR) zur Mutations- und Genexpressionsanalyse eingegangen.

Die Forschung zum Ovarial- und Endometriumkarzinom zielt in Kooperation mit dem OCAC (Ovarian Cancer Association Consortium) und dem ECAC (Endometrial Cancer Association Consortium) ebenfalls auf die Identifizierung krebssassoziierter Genvariationen. Hier konnte für beide Malignome mit mehr als 10.000 bzw. 6.600 Patientinnen je ein krankheitsspezifischer Locus identifiziert werden.

Die Projekte über die Assoziation von regulatorischen microRNA beim Mammakarzinom, über die Untersuchung von Endometriosezellen in einem Zellinvasions-Modell (Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Physikalisch-Medizinische Technik, Naturwissenschaftliche Fakultät) sowie

über die Genregulation der endogenen Retroviren in Ovarialkarzinomzellen konnten publiziert werden.

#### Klinische Studien (Studienzentrale und Institut für Frauengesundheit, IFG®)

Projektleiter: Prof. Dr. P.A. Fasching, PD Dr. C.R. Löhberg, Dr. L. Häberle, PD Dr. F. Thiel, Prof. Dr. M.P. Lux, Dr. A. Hein, Dr. C.M. Bayer, Dr. F. Heindl

Bis 2014 sind im IFG® über 177 Studienprojekte durchgeführt worden. Dazu gehören klinische Phase I-IV Studien mit dem Schwerpunkt der Gynäkologischen Onkologie einschließlich des Mammakarzinoms. Neben genetischen Untersuchungen und innovativen Chemotherapie-Protokollen werden im Rahmen der Studien auch aktuelle „Target Therapies“, wie PI3K- und CDK4/6-Inhibitoren, untersucht. Hervorzuheben ist für das Mammakarzinom die PREFACE-Studie im Rahmen des Evaluate-Studienprogrammes (Evaluation of Predictive Factors Regarding the Effectivity of Aromatase Inhibitor Therapy), die deutschlandweit unter Erlanger Leitung durchgeführt wird. Insgesamt 3.500 Patientinnen konnten in über 220 Studienzentren in die Studie eingeschlossen werden. Die Phase-IV-Studie untersucht pharmakogenetische Marker zur Vorhersage von Therapieeffekten und Nebenwirkungen von Aromatasehemmern. Erste Analysen zum Nebenwirkungsspektrum wurden bereits präsentiert.

Aktuell wurde 2014 von Erlangen aus das deutschlandweite PRAEGNANT-Studiennetzwerk (Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of Oncological Health Care Quality in the Advanced Therapeutic Setting) für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mitinitiiert. In das multizentrische, prospektive und translationale Forschungsprojekt konnten bisher 108 Erlanger Patientinnen eingebracht werden. Hier wird unter anderem nach neuen Biomarkern für das Überleben beim metastasierten Mammakarzinom gesucht. Das zentrale Biobanking der Studie wird vom Labor für Molekulare Medizin verwaltet.

#### Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin

Projektleiter: Prof. Dr. P.A. Fasching, PD Dr. F. Faschingbauer, PD Dr. S. Kehl, PD Dr. R. Strick, Dr. M. Rübner

Diese Arbeitsgruppe bearbeitete 2014 zwei ELAN-Projekte und ein Projekt der Doktor Robert Pflieger-Stiftung zur Untersuchung der Expression von humanen und murinen MARTs (Mammalian Retrotransposon-derived Tran-

scripts), sowie des Tumorsuppressors RARRES1 in der Plazenta. Für die MART-Gene konnte eine spezifische Expression in der humanen und murinen Plazenta gezeigt werden. Die RARRES1 Expression war auf die Trophoblastenpopulationen begrenzt, wobei es vermutlich zu einer epigenetischen Regulation während der Schwangerschaft kommt.

Die Pilotphase des Clinical Gravidity Association Trials and Evaluation Program (CGATE-Studie) ist mittlerweile abgeschlossen. Von den 681 eingeschlossenen Patientinnen konnten prospektiv mit Hilfe eines Schwangerentagebuches sowohl zahlreiche klinische Daten als auch diverse Biomaterialien (maternale, paternale und fetale Blutproben, Plazentaprobe) akquiriert werden. Weitere Projekte befinden sich gerade in der Auswertung, so z. B. die Korrelation sonografischer Texturanalysen der fetalen Plazenta mit der Schwangerschaftsdauer.

## Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Projektleiter: Prof. Dr. R. Dittrich, Dr. T. Hildebrandt, PD Dr. K. Heusinger, Prof. Dr. S. Cupisti, Dr. L. Lotz, PD Dr. P.G. Oppelt

Die Forschungsaktivitäten im UFF und des Labors für Reproduktionsbiologie 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- oder Strahlentherapie zu erhalten bzw. wiederherzustellen, waren weitere Erfolge zu verzeichnen: Unterdessen wurden fünf Kinder geboren, nachdem bei ihren Müttern kryokonserviertes Ovarialgewebe transplantiert wurde. Mit Hilfe eines Xenotransplantationsmodells, bei welchem humanes Ovarialgewebe von Kindern auf immundefiziente Mäuse übertragen wurde, konnte zudem nachgewiesen werden, dass sich in der Maus auch ohne zusätzliche Gabe von humanen Wachstumsfaktoren reife humane Eizellen bilden. Diese Versuche bestätigen auch die Annahme, dass präpubertäres Ovarialgewebe nach homologer Transplantation in die Patientin in der Lage ist, die Fertilität dieser Patientinnen wiederherzustellen.

## Lehre

Der Funktionsbereich Lehre gehört seit Ende 2010 zu den ersten hochschulklinischen Einrichtungen in Deutschland, die über ein eigenes zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem verfügen (DIN EN ISO 9001:2008). Dieses wurde

zuletzt im Mai 2014 im Rahmen der Gesamtzertifizierung des Onkologischen Zentrums des UK Erlangen re-zertifiziert. Auf dieser Basis wurden 2013 und 2014 weitere Verbesserungen in der Struktur des Blockpraktikums für die Studierenden des achten bis zehnten Semesters vorgenommen, um dem gestiegenen Studierenden-aufkommen Rechnung zu tragen.

Ferner konnten wir in einer Studie zeigen, dass kontinuierliche Prüfungen (CME-Fragen) in der Hauptvorlesung zu einer Verbesserung der Studierenden in der Abschlussklausur führen.

## Ausgewählte Publikationen

Dittrich R, Lotz L, Mueller A, Hoffmann I, Wachter DL, Amann KU, Beckmann MW, Hildebrandt T. Oncofertility: combination of ovarian stimulation with subsequent ovarian tissue extraction on the day of oocyte retrieval. *Reprod Biol Endocrinol* 2013, 11: 19

Ruebner M, Strissel PL, Ekici AB, Stiegler E, Dammer U, Goecke TW, Faschingbauer F, Fahlbusch FB, Beckmann MW, Strick R. Reduced Syncytin-1 Expression Levels in Placental Syndromes Correlates with Epigenetic Hypermethylation of the ERVW-1 Promoter Region. *PLoS ONE* 2013, 8(2): e56145

Cortazar P et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014, 384(9938): 164-72

Khan S et al. MicroRNA related polymorphisms and breast cancer risk. *PLoS One* 2014, 9(11): e109973

Perry JR et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature* 2014, 514(7520): 92-7

Lotz L, Liebenthron J, Nichols-Burns SM, Montag M, Hoffmann I, Beckmann MW, van der Ven H, Töpfer D, Dittrich R. Spontaneous antral follicle formation and metaphase II oocyte from a non-stimulated prepubertal ovarian tissue xenotransplant. *Reprod Biol Endocrinol* 2014, 12: 41

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. P. Cortazar, US Food and Drug Administration, Silver Spring: USA

Prof. Dr. D. Easton, Breast Cancer Consortium, Cambridge: UK

Prof. Dr. D. Lambrechts, Katholieke Universiteit, Leuven: Belgium

Prof. Dr. M. Press, University of Southern California, Los Angeles: USA

Prof. Dr. D. Slamon, MD, Ph.D., UCLA, Los Angeles: USA

Prof. Dr. V. Velculescu, Johns Hopkins Medical Center, Baltimore: USA

Prof. Dr. R. Weinshilboum, MD, L. Wang, MD, J. Ingle, MD, Mayo Clinic, Rochester: USA

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

16. – 17.03.2013 XIV. Erlanger Kolposkopie Workshop, Erlangen

20.03.2013 Mammakarzinom 2013 – Individualisierte Diagnostik & Therapie, Erlangen

13.05. – 12.08.2013 Modularer GCP-Kurs für Prüfer Klinische Prüfungen nach AMG, Erlangen

09.11.2013 Pränataldiagnostik von Kopf bis Fuß, Erlangen

02.04.2014 10 Jahre UBF Mammakarzinom 2014, Erlangen

07.04.14 – 21.07.2014 Modularer GCP-Kurs für Prüfer Klinische Prüfungen nach AMG, Erlangen

11. – 12.04.2014 Geburtshilfe Basiskurs, Nürnberg

09. – 11.05.2014 XV. Erlanger Kolposkopie-Tage mit Fortgeschrittenen-Kurs der AG CPC, Erlangen

14.05.2014 Erlanger Symposium des UFF

17. – 19.10.2014 Psychosomatische Grundversorgung, Erlangen

08.11.2014 Das kleine Kind – Prä- und perinatales Management Grundlagen und Expertenwissen, Erlangen

03.12.2014 1. Adventstreffen GKF und UBF – Aktuelles zum Genital- und Mammakarzinom, Erlangen

# 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, Endoskopie und Speicheldrüsen
- Computerassistierte Chirurgie/Robotik
- Sprachverstehen von Cochlear Implantat-Trägern im höheren Lebensalter
- Neurootologie/Vestibularisdiagnostik
- Neurophysiologie
- Allergologie/klinische Immunologie und Rhinologie
- Experimentelle Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
- Nanomedizin
- Schlaflabor/Somnologie (SEON)

### Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde arbeiten in Teil- oder Vollzeit durchschnittlich 339 Beschäftigte, davon sind 43 Beschäftigte im ärztlichen Dienst, 25 Beschäftigte im wissenschaftlich-medizinisch-technischen-Dienst, 76 Beschäftigte im medizinisch-technischen Bereich, 24 Beschäftigte in der Verwaltung, 157 Beschäftigte in der Krankenpflege und 14 Beschäftigte als klinisches Hauspersonal tätig.

### Forschung

#### Ultraschall, Endoskopie und Speicheldrüsen

In den modernen Ultraschallsystemen und Endoskopieeinheiten bleiben Studien zur sonographischen Bildgebung bei Kopf-Hals-Malignomen und bei Speicheldrüsentumoren ein Eckstein der wissenschaftlichen Anstrengungen. Identifikation und Klassifikation von Geweben mithilfe von Tissue Harmonic Imaging und Compound Imaging wurden im Halsbereich evaluiert. Die drüsenerhaltende Chirurgie bei gutartigen Speicheldrüsentumoren ist ein Schwerpunkt. Die Hauptthemen sind derzeit die Langzeit-Ergebnisse nach limitierter, extrakap-

sulärer Resektion insbesondere von pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen der Glandula Parotis. Minimalinvasive Eingriffe der Kopfspeicheldrüsen und deren ableitenden Gänge sind nicht nur Anwendungen in der täglichen Praxis, sondern wurden systematisch wissenschaftlich aufgearbeitet und bewertet. Ergebnisse der Therapie der Ranula während der letzten knapp zehn Jahre wurden publiziert, in knapp 90 % aller Fälle war drüsenerhaltendes Vorgehen möglich. Kombinierte endoskopische und offene chirurgische Verfahren bieten eine neue Möglichkeit der Therapie von obstruktiven, aber auch von weiteren Speicheldrüsenerkrankungen, wie etwa traumatischen Gangverletzungen. Die Langzeitergebnisse und das subjektive Patienten-Outcome von derartigen Verfahren wurden evaluiert und publiziert. In vitro-Versuche bezüglich der Wirksamkeit eines neuen Gerätes für die endoskopisch kontrollierte, pneumatische, intrakorporale Lithotripsie bei Speichelsteinen wurden 2014 durchgeführt. Das Gerät, welches bereits für die Therapie von Nierensteinen verwendet wird, ist nun erstmals auch für die Therapie von Speichelsteinen getestet und angewendet worden.

#### Computerassistierte Chirurgie/Robotik

Im Forschungsbereich „Computerassistierte Chirurgie und Robotik“ wurden Untersuchungen zur Genauigkeit der „intraoperativen EM-Navigation“ durchgeführt. Dabei wurden drei neue elektromagnetische (EM) Navigationssysteme mit einem bewährten optoelektrischen System verglichen. Auf Basis der EM Technik konnten zudem neue Applikationsmöglichkeiten getestet und erstmals erfolgreich am Patienten eingesetzt werden. Hier ist insbesondere die navigiert kontrollierte Ballondilatation der Stirnhöhle zu erwähnen. Hier konnten die Möglichkeiten, aber auch Grenzen der gesamten Technologie weiter ausgelotet werden.

#### Sprachverstehen von Cochlear Implantat-Trägern im höheren Lebensalter

Das Cochlea-Implantat (CI) ist eine Innenohrprothese, mit der bei hochgradig schwerhörigen und gehörlosen Menschen die Hörfunktion wieder hergestellt werden kann. Da zunehmend ältere Menschen unter Hörstörungen leiden, wird diese Altersgruppe auch im Versorgungsalltag zunehmen. In mehreren extern geförderten Projekten wurden daher die Hörleistungen älter Menschen untersucht. Entgegen den Erwartungen zeigten sich auch in anspruchsvollen Hörsituationen (fluktuierendes Störgeräusch)

keine schlechteren Sprachverstehensleistungen als bei jüngeren Cochlea-Implantat-Trägern. Auf elektrophysiologischer Ebene konnten jedoch zentrale Degenerationsprozesse objektiviert werden.

#### Neurootologie/Vestibularisdiagnostik

Der Schwerpunkt des neurootologischen -/Vestibularislagers lag besonders auf der prä- und postoperativen Diagnostik von Patienten mit CIVersorgung 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, endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie und adaptive Desaktivierung mit ASS bilden ein mögliches Behandlungsverfahren für ASS-intolerante Patienten. Ein funktioneller Bluttest zur Bestimmung der Eicosanoidbalance (FET-AIT®) wird weiter untersucht. Der Erfolg der adaptiven ASS-Desaktivierung bei Patienten mit Rezidiv-Polyposis und ASS-Intoleranz wird evaluiert. Die Effizienz oraler Kortikosteroide als postoperative Behandlung bei der chronischen Rhinosinusitis wird in einer multizentrischen, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie untersucht.

#### Experimentelle Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Schädigungen des Hörsystems, etwa durch Lärmbelastung oder Knalltraumata, führen nicht nur zu Beeinträchtigungen des Hörvermögens, sondern können auch ursächlich einem subjektiven Tinnitus zu Grunde liegen. Wir konnten am (gap-noise) Tiermodell zeigen, dass prophylaktische wie therapeutische Behandlung mit EGb 761®, einem Ginkgo-Präparat, nicht nur einer schallverursachten Schädigung des Hörsystems entgegenwirkt, sondern auch die Häufigkeit des Auftretens von Tinnitus zu reduzieren scheint. Des Weiteren vergleichen wir in unserem Labor die zentralnervösen, maladaptiven, neuroplastischen Phänomene der Tinnitusentstehung mit denen eines neuropathischen Schmerzes. Neben der elektrophysiologischen Charakterisierung und Modellierung dieser

Neuroplastizität untersuchen wir auch Auswirkungen der Hörschädigung auf das cortikale, perineuronale Netz und charakterisieren die traumainduzierten subzellulären Veränderungen innerhalb der Cochlea.

## 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; MDT). Dieses interdisziplinäre Forschungsprojekt wurde unter anderem von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung und dem BMBF im Rahmen des Spitzenclusters „Exzellenzzentrum für Medizintechnik“ gefördert. Im Rahmen dieser Arbeiten wurde von SEON 2013 die bis dato weltweit größte präklinische Tierstudie zur Anwendung von magnetischen Nanopartikeln für die lokale Tumorthherapie veröffentlicht. Darüber hinaus wurden in diesem Zeitraum neue Forschungsgebiete der Nanomedizin adressiert, und so startete Anfang 2013 ein vom Bayerischen Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz gefördertes Projekt zur Erforschung der toxikologischen Auswirkungen von medizinischen Nanopartikeln auf menschliche Zellen. Im Exzellenzcluster „Engineering of Advanced Materials“ (EAM) übernahm SEON zusammen mit dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin die Überprüfung der möglichen toxischen Eigenschaften der dort neu synthetisierten, hauptsächlich technischen Nanopartikel. Außerdem ist seit 2013 die neu gegründete Untergruppe „Kardiovaskuläre Nanomedizin“ an dem FP7-EU-Projekt „Nanopatho“ beteiligt, bei dem ein Verbund aus 16 Arbeitsgruppen und Firmen aus zehn europäischen Ländern versucht, mit Hilfe der Nanomedizin die Diagnostik und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen zu verbessern. Auf dem Gebiet der regenerativen Nanomedizin wurde, aufbauend auf einer intramuralen Förderung durch die Emerging Field Initiative „TopBio-mat“, ein Projekt im DFG-Schwerpunktprogramm SPP1681 erfolgreich platziert, bei dem die Wechselwirkung von magnetischen Nanopartikeln mit biologischen Matrices untersucht wird. In Kooperation mit der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie soll mit Hilfe von Magnetic Tissue Engineering ein Stimmlippen-transplantat zur Rehabilitation der Stimme insbesondere nach Tumoroperationen entwickelt werden; dieses Projekt wird durch die Deutsche Krebshilfe gefördert.



Zeiss Life-Cell-Imaging Mikroskop Axio Observer. Z1 mit Inkubationskammer zur morphologischen und toxikologischen Beobachtung und Quantifizierung eukaryotischer Zellen.

## Schlaflabor/Somnologie (SEON)

Im Schlaflabor erfolgt neben der polysomnographischen Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen, wie dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) oder schlafbezogenen Hypoventilations-/Hypoxämie-Syndromen, eine individuelle schlafmedizinische 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 und darüber hinaus die chirurgische Therapie. Im Rahmen einer prospektiven Studie wird die Rolle einer standardisierten Schlafendoskopie bei der Diagnostik und Therapie des OSAS untersucht. Des Weiteren wird in Kooperation mit der Anästhesiologischen Klinik der Einfluss einer apparativen oder operativen Therapie auf die Veränderung neurokognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe untersucht.

## Lehre

Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung mit Falldemonstration und Live-Übertragung von Operationen, Blockpraktika) werden durch interdisziplinäre Veranstaltungen ergänzt. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in Ambulanz und Operationsaal.

## Ausgewählte Publikationen

Koch M, Iro H, Zenk J. Combined endoscopic-transcutaneous surgery in parotid gland sialolithiasis and other ductal diseases: reporting medium- to long-term objective and patients' subjective outcomes. *European Archives of Otorhinolaryngology* 2013, 270: 1933-1940

Cicha I, Garlicks CD, Alexiou C. Cardiovascular therapy through nanotechnology – how far are we still from bedside? *European J Nanomedicine* 2013, 6: 63–87

Tietze R, Lier S, Dürr S, Struffert T, Engelhorn T, Schwarz M, Eckert E, Göen T, Vasylyev S, Peukert W, Wiekhorst F, Trahms L, Dörfler A, Alexiou C. Efficient drug-delivery using magnetic nanoparticles – biodistribution and therapeutic effects in tumour bearing rabbits. *Nanomedicine* 2013, 9: 961-71

Tziridis K, Korn S, Ahlf S, Schulze H. Protective effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® against noise trauma-induced hearing loss and tinnitus development. *Neural Plast* 2014, 2014: 427298

Hoppe U, Hast A, Hocke T. [Speech perception with hearing aids in comparison to pure-tone hearing loss]. *HNO* 2014, 62: 443-8

Zaloga J, Janko C, Nowak J, Matuszak J, Knaup S, Eberbeck D, Tietze R, Unterwiesing H, Friedrich R, Dürr S, Heimke-Brinck R, Baum E, Cicha I, Dörje F, Odenbach S, Lier S, Lee G, Alexiou C. Development of a lauric acid/albumin hybrid iron oxide nanoparticle system with improved biocompatibility. *Int J Nanomed* 2014, 9: 4847-4866

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. C. Bachert, Ghent University, Ghent: Belgium

Prof. M. Mc Gurk, Guy's, King's and St. Thomas' Dental Institute: UK

Prof. D. A. Sherris, University of Buffalo, Buffalo: USA

Dr. L. Vekas, Center for Fundamental and Advanced Technical Research, Timisoara: Romania

Prof. Dr. E. Tombácz, University of Szeged: Hungary

Prof. Dr. H. Mangge, Medizinische Universität Graz: Austria

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

16. – 19.04.2013: International Course In Facial Plastic Surgery

19. – 21.06.2013: International Course on Diagnostics and Surgery of Salivary Gland Diseases in Consideration of New Minimal Invasive Techniques

31.01.2014 Nano World Cancer Day 2014

22. – 24.10.2014: International Course on Diagnostics and Surgery of Salivary Gland Diseases in Consideration of Minimal Invasive Techniques

14.05./16.07./17.09./12.11./10.12.2014: Expertenforum HNO



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

## Phoniatrie und Pädaudiologische Abteilung

### Adresse

Bohlenplatz 21  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533146  
Fax: +49 9131 8539272  
www.hno-klinik.uk-erlangen.de/phoniatrie

### Leiter

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ulrich Eysholdt  
(bis 30.09.2014)

### 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
- Modellierung der Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung
- Entwicklung von Stimmlippentransplantaten
- 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 der HNO-Klinik am UK Erlangen sind Bindeglieder zwischen Medizin, angewandter Naturwissenschaft und Technik. In der Abteilung arbeiten insgesamt 21 Beschäftigte, davon sind vier 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 DFG geförderte 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, akustisch 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 Projektes ist, ein besseres Verständnis des Zusammenspiels von auditiver und kinästhetischer Feedbackkontrolle zu erlangen.

#### Modellierung der Ersatzstimmgebung nach Kehlkopfentfernung

Krebserkrankungen des Kehlkopfes (Larynx) können seine vollständige operative Entfernung, die komplette Laryngektomie, erforderlich machen. Die wesentliche funktionelle Einschränkung nach einer Laryngektomie ist der Verlust der natürlichen Stimme und damit der Kommunikationsfähigkeit: Dies führt zu einer erheblichen Einschränkung der sozialen Integration des betroffenen Patienten. Dieser Verlust kann durch Stimmventilprothesen abgemildert werden. Die Qualität der Ersatzstimme mit einer Stimmventilprothese ist ein wesentlicher Faktor der Lebensqualität laryngektomierter Patienten. 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-Segmentes 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 er-

fassen. Die Bewegungen werden mit biomechanischen Modellen angepasst, und die errechneten Parameter (Steifigkeiten und Massen) werden analysiert.

#### Entwicklung von Stimmlippentransplantaten

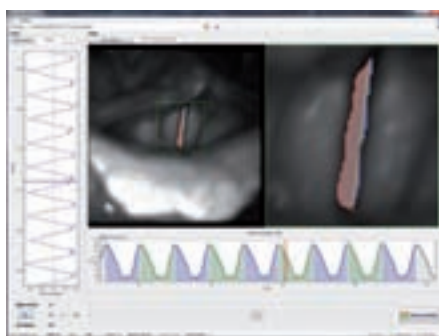
Müssen im Rahmen einer Tumoroperation Teile der Stimmlippen bzw. des Kehlkopfes entfernt werden, ist eine ausgeprägte Stimmstörung die Folge. Die Patienten sind damit zusätzlich zu ihrer Krebserkrankung auch mit einer deutlich erschwerten Kommunikationsfähigkeit konfrontiert. Im Rahmen des von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projektes soll mittels Nanotechnologie die Rekonstruktion von Stimmlippen gewebe erreicht werden, welches dem Patienten bei einem Defekt nach Operation eingesetzt werden kann. Das Projekt wird gemeinschaftlich mit Prof. Dr. C. Alexiou (Professur für Nanomedizin, Hals-Nasen-Ohren-Klinik) durchgeführt.

#### 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, ein neuartiges Verfahren zur Analyse und Visualisierung von Stimmlippenschwingungen. 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 gestattet eine Klassifizierung von Stimmlippenschwingungen. Erste Studien zeigen die Zuverlässigkeit und Reliabilität des Verfahrens. Zur weiteren Quantifizierung der Schwingungsmuster wurde ein Laserprojektionsystem entwickelt, welches die endoskopischen Bilddaten kalibriert und so zukünftig Aussagen über die absoluten dreidimensionalen Auslenkungen ermöglicht.

Im Rahmen dieses Projektes wurde auch eine

Analysesoftware entwickelt (Glottis Analysis Tools, GAT). Die Software ist so konstruiert, dass sie mittelfristig auch im klinischen Alltag eingesetzt werden kann. In diesem Projekt arbeiten wir eng mit renommierten internationalen Kollegen zusammen, die die von uns entwickelte Software verwenden und diese auf ihre klinische Anwendbarkeit hin überprüfen.



Screenshot der an der Abteilung entwickelten Software. Mittig ist ein Bild der zu segmentierenden Stimmlippen zu sehen, rechts eine Vergrößerung des mittleren Bildes. Links im Bild ist das dazugehörige akustische Signal, unten die segmentierte Glottisflächenfunktion zu sehen.

### 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, Larynxteilresektionen und totale Laryngektomie) bis zu Patienten mit Artikulationsstörungen (Spaltfehlbildungen bei Kindern, Mundhöhlenkarzinom).

Die automatischen Verfahren analysieren Stimmparameter 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, prosodischen Analyse sowie phonemischen und phonologischen Merkmalen. Gegenwärtiges Arbeitsgebiet ist außerdem die Quantifizierung der Heiserkeit, die erstmals auch sprechbezogene Parameter in wenigen Maßzahlen abbildet und 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 phoniatischen Alltag.

Dieses Projekt wird in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Prof. Dr.-Ing. E. Nöth, Technische Fakultät) durchgeführt und von der Else Kröner-Fresenius Stiftung finanziert.

### Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung

Eine detaillierte Darstellung erfolgt gesondert in dem Bericht der DFG-geförderten Forschergruppe FOR 894/1-2.

### Lehre

Eine engagierte und hochklassige akademische Lehre ist für die Abteilung genauso wichtig wie die Patientenversorgung und wissenschaftliche 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 wird eine Vorlesung „Computational Medicine I“ im Studiengang Medizintechnik angeboten. Die Ausbildung von Logopädinnen und Logopäden erfolgte bis zum WS 2011/12 an der Berufsschule für Logopädie. Seitdem wurde der neue Studiengang B.Sc. Logopädie an der Medizinischen Fakultät höchst erfolgreich etabliert (siehe eigener Bericht).

### Ausgewählte Publikationen

Bartke B, Haderlein T, Döllinger M, Nöth E, Graf S, Eysholdt U, Ziethe A. Perzeptive und maschinelle Stimm- und Sprechanalyse bei chronischer Laryngitis und T1-Stimm lippenkarzinom. HNO 2013, 61(8): 672-7

Echternach M, Döllinger M, Sundberg J, Traser L, Richter B. Vocal fold vibration at high soprano fundamental fre-

quencies. J Acoust Soc Am 2013, 133(2): EL82-EL87

Unger J, Meyer T, Herbst CT, Fitch WTS, Döllinger M, Lohscheller J. Phonovibrographic wavegrams: Visualizing vocal fold kinematics. J Acoust Soc Am 2013, 133(2): 1055-64

Patel R, Dubrovskiy D, Döllinger M. Characterizing vibratory kinematics in children and adults with high-speed digital imaging. J Speech Lang Hear R 2014, 57(2): 674-86

Schulz A, Bocklet T, Eysholdt U, Bohr C, Döllinger M, Ziethe A. Validierung einer automatischen Analyse der Sprechproben von Kindern mit isolierter Gaumenspalte. HNO 2014, 62(7): 525-9

Bohr C, Kräck A, Dubrovskiy D, Eysholdt U, Svec JG, Psychogios G, Ziethe A, Döllinger M. Spatiotemporal Analysis of High-Speed Videolaryngoscopic Imaging of Organic Pathologies in Males. J Speech Lang Hear R 2014, 57(4): 1148-61

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. J.G. Švec, Ph.D., C. Herbst, Ph.D., Palacký University, Olomouc: Czech Republic

Prof. Y.J. Moon, Ph.D., Korea University, Seoul: South Korea

Prof. R.E. Hillman, Ph.D., MD, D. Mehta, Ph.D., Massachusetts General Hospital, Boston: USA

Prof. D.A. Berry, Ph.D., University of California, Los Angeles: USA

Prof. S.L. Thomson, Ph.D., Brigham Young University, Idaho: USA

Prof. M. Kunduk, Ph.D., Louisiana State University, Baton Rouge: USA

Prof. R. Patel, Ph.D., Indiana University, Bloomington: USA

# 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

Dr. med. Andreas Baur  
Tel.: +49 9131 8532783  
Fax: +49 9131 8539347  
andreas.baur@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
- Die Rolle von microRNAs in Tumor- und Immunerkrankungen
- Generierung, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel im Plasma (pEV)
- Charakterisierung des Toponomes von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)
- Pathomechanismen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen
- 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 182 Beschäftigte angestellt, davon 39 Mediziner und 23 Naturwissenschaftler. In den verschiedenen Arbeitsgruppen werden relevante Fragestellungen im Bereich der Biologie Dendritischer Zellen (DZ), der DZ-Vakzine-Entwicklung und der Onkologie mit Schwerpunkt Melanom bearbeitet. Im Mittelpunkt steht die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer zellbasierter Therapien, insbesondere Impfungen mit gezüchteten DZ, die in einem modernen GMP-Labor (Good Manufacturing Practice) hergestellt werden. Die an der Hautklinik durchgeführten Projekte werden

über Drittmittel finanziert, darunter dem SFB 643 „Strategien der zellulären Immunintervention“ (siehe eigener Bericht).

### Forschung

#### Zelluläre Immunintervention

Projektleiterin: PD Dr. B. Schuler-Thurner  
Das Ziel dieser Arbeitsgruppe, die aus dem GMP-Labor und einer klinischen Studieneinheit besteht, ist die Herstellung und klinische Prüfung innovativer Zelltherapeutika. Nach bisher sieben erfolgreich durchgeführten Phase I und II Studien beim metastasierten Melanom startete im Juli 2014 eine weltweit einmalige, in Kooperation mit neun deutschen Universitätsaugenkliniken durchgeführte, multizentrische Phase III Studie mit DZ, welche mit autologer Tumor-RNA beladen sind. Ziel dieser adjuvanten Studie ist es, bei Hochrisikopatienten mit Uveal-melanom durch Induktion tumor-spezifischer T-Zellen das Auftreten von Metastasen zu verhindern (200 Patienten geplant). Die Produktion sowohl der autologen Tumor-RNA als auch der autologen DZ erfolgt durch das GMP-Labor der Experimentellen Immuntherapie. Geforscht wird derzeit an Möglichkeiten, neue analytische Verfahren der personalisierten Medizin, wie Next Generation Exon und RNA Sequencing, zusammen mit der Prädiktion von mutierten HLA-Epitopen mittels Algorithmen für die DZ-Vakzination von Krebspatienten nutzbar zu machen. Gemeinsam mit der Firma Miltenyi Biotec GmbH wird deren Zellprozessierungsgerät Prodigy™ optimiert, um diese auf den Patienten individuell zugeschnittene DZ-Impfung kostengünstig und breit einsetzen zu können.

Geplant ist – basierend auf entsprechenden präklinischen Arbeiten (siehe unten) – auch der adoptive Transfer von durch RNA-Elektroporation reprogrammierten T-Zellen sowie der Einsatz von autologen regulatorischen T-Zellen. Für die Implementierung dieser neuen Zell-Generationsprozesse ist das GMP-Qualitätsmanagement wichtig. Das essentielle Immunomonitoring erfolgt durch die Core Unit FACS und Immunomonitoring.

#### RNA-Elektroporation zur Verbesserung von DZ-Vakzinen und zur Herstellung antigenspezifischer T-Zellen

Projektleiter: PD Dr. N. Schaft, Dr. J. Dörrie  
Wir zeigten, dass DZ zusätzlich zur Reifung durch Zytokine ein aktivierendes Signal (wie etwa T-Zellhilfe) benötigen, um effektiv zytotoxische T-Zellen zu induzieren, die Eigenschaften von Gedächtniszellen zeigen. Zur Anwendung

als therapeutische Krebsvakzine konnten wir die DZ durch RNA-Elektroporation von exogener Aktivierung unabhängig machen.

Durch TCR-Transfektion konnten humane, Adenovirus-spezifische  $\gamma/\delta$  und CD8+ T-Zellen zur Behandlung von Adenovirus-Infektionen erzeugt werden (Zusammenarbeit mit Children's Cancer Research Institute, Wien). Außerdem wurde die Transfektion von Patienten-T-Zellen mit MCSP-spezifischen CARs zur Behandlung des Melanoms etabliert.

#### Funktionelle Untersuchung von Dendritischen Zellsubpopulationen und Antigenpräsentation

Projektleiterin: Prof. Dr. D. Dudziak

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung von primären DZ-Subpopulationen im murinen und humanen System. Sie konnte kürzlich zeigen, dass die in vivo Antigenbeladung von DZ-Subpopulationen eine protektive Immunantwort im murinen Melanommodell induzieren konnte und dies unabhängig von der Antigen-beladenen DZ-Subpopulation war. Daneben werden in Kooperation mit verschiedenen klinischen Instituten (Erlangen, Bamberg) humane DZ-Subpopulationen und andere Antigen-präsentierende Populationen in verschiedenen humanen Geweben mittels konfokaler Immunofluoreszenzmikroskopie (sechs Farben) und 17-Farben Durchflußzytometrie charakterisiert und neue Antigenbeladungs-Antikörper gegen humane Rezeptoren entwickelt.

#### Die Rolle von microRNAs in Tumor- und Immunerkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. J. Vera-González

Micro-RNAs sind integrale Bestandteile vieler Signalwege und hochkomplexer biochemischer Regelkreise, wodurch sie wesentlich zu nicht-linearem Verhalten beitragen, beispielsweise in Rückkopplungsschleifen oder als Vorwärtsverstärker. Unser Ziel ist es, durch die Kombination bioinformatischer Ansätze, mathematischer Modellierung und experimenteller sowie klinischer Daten die Rolle von miRNAs in Tumor- und Immunerkrankungen aufzuklären. Gemeinsam mit der Gruppe von Dr. A. Baur entwickeln wir ein Systembiologie-gestütztes Diagnosewerkzeug, welches anhand des miRNA-Profiles in extrazellulären Vesikeln des Blutplasmas die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von initial geheilten Hautkrebspatienten erfassen kann. In überregionalen Forschungsverbünden beteiligen wir uns mit Prof. Dr. B. Schmeck (Universitätsklinikum Giessen und Marburg) an der Rekonstruktion und Charakterisierung von miRNA-Netzwerken bei Lungenentzündung.

## **Generierung, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel im Plasma (pEV)**

Projektleiter: Dr. A. Baur

Diese Projektgruppe untersucht sowohl die molekularen Mechanismen, die zur Generierung von EV (extrazellulärer Vesikel) führen, als auch ihre Zusammensetzung und Funktion. Im Fokus stehen die Analyse von Faktoren und Biomarkern, welche in pEV vorliegen, und ihre prognostische Bedeutung für die Entwicklung von Krankheiten. Eine wesentliche Entdeckung war, dass pEV z. B. bei Tumorerkrankungen, chronischen Infekten sowie neurodegenerativen Erkrankungen in deutlich erhöhter Konzentration zirkulieren und vom angeborenen Immunsystem (innate immune system) sezerniert werden. Besonders vielversprechend scheint das divergente Biomarker-Profil in operierten Tumorpatienten mit unterschiedlichem Rückfallrisiko, welches in Zukunft möglicherweise zur Prognosestellung herangezogen werden kann.

## **Charakterisierung des Toponomes von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)**

Projektleiter: Dr. A. Baur

Diese Arbeitsgruppe 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. Im letzten Jahr wurde sie im Rahmen unterschiedlicher Projekte sehr erfolgreich in der Analyse von menschlichem Gewebe als auch peripheren Blutzellen eingesetzt. So wurde z. B. die Entstehung des frühen malignen Melanoms eingehend analysiert, und es wurden neue Faktoren identifiziert.

## **Pathomechanismen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen**

Projektleiter: Prof. Dr. M. Sticherling

Chronisch-entzündliche Erkrankungen machen einen wesentlichen Anteil von Hautkrankheiten aus und umfassen neben z. B. der Psoriasis, dem atopischen Ekzem und granulomatösen Erkrankungen die autoimmun-bedingten Erkrankungen. Letztere betreffen isoliert die Haut, z. B. in Form von bullösen Autoimmundermatosen, oder die Haut im Kontext einer Systemerkrankung, wie bei den Kollagenosen. Wissenschaftlich werden molekularbiologisch und immunhistologisch ex vivo und in vitro die Beteiligung von B-Zellen am Entzündungsgeschehen der Psoriasis und des kutanen Lupus erythematoses als Modellerkrankungen untersucht. Ebenso

wird die differentielle Bedeutung von Toll-like receptors (TLR) und deren Modulation im kutanen Entzündungsgeschehen erforscht.

## **Identifikation von Biomarkern für die Prognose und das Therapieansprechen des malignen Melanoms**

Projektleiterin: Prof. Dr. L. Heinzerling

Die Forschungsgruppe identifiziert Biomarker, um zukünftig Therapien für Tumorpatienten gezielter zu ermöglichen. Mittels halbautomatisierter mRNA-Isolation von Primärtumoren und Melanommetastasen (Kooperation mit der Chirurgischen Klinik) 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 inklusive Mutationen ist erstellt (Kooperation mit dem Pathologischen Institut).

## **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 (siehe eigener Bericht) unterstützten Projekt beschäftigt sich diese Arbeitsgruppe mit regulatorischen T-Zellen (Treg). 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) werden diese in einer klinischen Studie intravenös verabreicht.

## **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. 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 bei Tomaten und Karotten resultierte.

## **Lehre**

Die Beschäftigten der Hautklinik unterrichten Studierende der Human-, Zahn-, 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 Hautklinik ist verantwortlicher Organisator von dermatologischen Fortbildungsreihen für Ärztinnen und Ärzte.

## **Ausgewählte Publikationen**

Pfeiffer IA, Hoyer S, Gerer KF, Voll RE, Knippertz I, Gückel E, Schuler G, Schaft N, Dörrie J. Triggering of NF- $\kappa$ B in cytokine-matured human DCs generates superior DCs for T-cell priming in cancer immunotherapy. Eur J Immunol 2014, 44(11): 3413-28

Dörrie J, Krug C, Hofmann C, Müller I, Wellner V, Knippertz I, Schierer S, Thomas S, Zipperer E, Printz D, Fritsch G, Schuler G, Schaft N, Geyerregger R. Human Adenovirus-Specific  $\gamma/\delta$  and CD8+ T Cells Generated by T-Cell Receptor Transfection to Treat Adenovirus Infection after Allogeneic Stem Cell Transplantation. PLoS One 2014, 9(10): e109944

Hoyer S, Prommersberger S, Pfeiffer IA, Schuler-Thurner B, Schuler G, Dörrie J, Schaft N. Concurrent interaction of DCs with CD4+ and CD8+ T cells improves secondary CTL expansion: It takes three to tango. Eur J Immunol 2014, 44(12): 3543-59

Neubert K, Lehmann CH, Heger L, Baranska A, Staedtler AM, Buchholz VR, Yamazaki S, Heidkamp GF, Eissing N, Zebroski H, Nussenzweig MC, Nimmerjahn F, Dudziak D. Antigen delivery to CD11c+CD8- dendritic cells induces protective immune responses against experimental melanoma in mice in vivo. J Immunol 2014, 192(12): 5830-8

Khan FM, Schmitz U, Nikolov S, Engelmann D, Pützer BM, Wolkenhauer O, Vera J. Hybrid modeling of the crosstalk between signaling and transcriptional networks using ordinary differential equations and multi-valued logic. Biochim Biophys Acta 2014, 1844(1 Pt B): 289-98

Nikolov S, Wolkenhauer O, Vera J. Tumors as chaotic attractors. Molecular Biosystems 2014, 10(2): 172-179



# Hautklinik

## Immunmodulatorische Abteilung

### Adresse

Hartmannstraße 14  
91052 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8536725  
Fax: +49 9131 8535799  
www.immunmodulation.uk-erlangen.de

### Leiter

Prof. Dr. rer. nat. Alexander Steinkasserer

### Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. 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
- Immunmodulation mittels TSLP und CD83
- Interaktion zwischen Dendritischen Zellen und Viren

### Struktur der Einrichtung

An der Immunmodulatorischen 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 (DZ) und Viren (HSV-1, HCMV). Durch die Aufklärung spezifischer viraler Immun-Evasionsmechanismen sollen neue Therapiestrategien entwickelt werden. Die Arbeiten werden hauptsächlich durch drittmittelfinanzierte Projekte (unter anderem 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 unter anderem die Lähmungserscheinungen 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. Bezüglich 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-Molekül wurde im Serum von Tumorpatienten isoliert und korrelierte bei CLL-Patienten (chronische, lymphatische Leukämie) 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

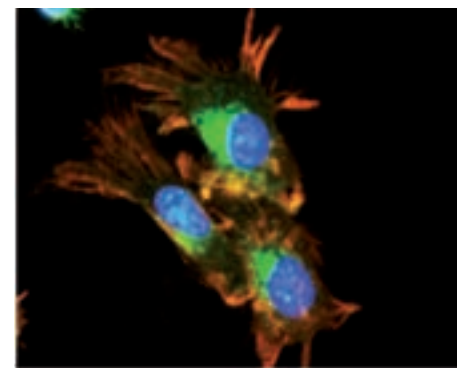
Ziel der Arbeitsgruppe ist die funktionelle Charakterisierung des humanen CD83 Promotors in reifen DZ. Das membranständige humane CD83 Molekül (mCD83) ist ein 45 kDa großes Glykoprotein, das stark auf der Oberfläche von reifen DZ exprimiert wird. Da CD83 nicht von unreifen DZ gebildet wird, ist die Erforschung 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, vor allem aber die Zelltyp- und reifungsspezifische Funktionalität dieses ternären Komplexes

experimentell bestätigt. Die am Prozess beteiligten Transkriptionsfaktoren konnten ebenfalls identifiziert werden.

#### Die intrazelluläre Signaltransduktion von CD83 in Dendritischen Zellen

Projektleiter: Prof. Dr. A. Steinkasserer

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.



Immunfluoreszenzfärbung reifer Dendritischer Zellen

#### Immunmodulation mittels TSLP und CD83

Projektleiter: PD Dr. M. Lechmann

Diese Arbeitsgruppe interessiert sich für die regulatorischen Mechanismen, welche die TH1/TH17-TH2 Immunantwort sowie die Entwicklung und Aktivierung von regulatorischen T-Zellen modulieren. Hierbei konzentriert sich die Arbeitsgruppe auf zwei Modulatoren des Immunsystems, das Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) und das CD83. TSLP wird als der „missing link“ zwischen DZ-Aktivierung und allergischen Immunantworten betrachtet. Um die Rolle von TSLP in vivo analysieren zu können, wurde eine TSLP-spezifische k.o.-Maus gene-

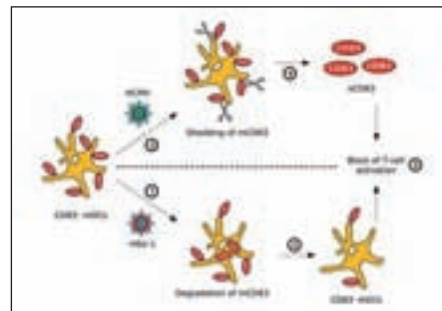
riert. Mit Hilfe dieser k.o.-Maus wurde die Funktion von TSLP in verschiedenen entzündlichen- und infektiösen Krankheitsmodellen sowie in Autoimmunmodellen untersucht. In einem zweiten Projektschwerpunkt kommt die CD83-Reporter-Maus zum Einsatz, welche es ermöglicht, die CD83-Expression direkt in vivo zu analysieren. Im Mittelpunkt steht hierbei die Expression und Funktion von CD83 in verschiedenen T-Zellsubpopulationen. Hinsichtlich der therapeutischen Anwendung von sCD83 wurde eine erste Pilotstudie in einem Tiermodell für entzündliche Darmerkrankungen, der DNBS-induzierten Colitis, durchgeführt, wobei die sCD83-Behandlung die DNBS-induzierten Colitis-Symptome sehr effektiv verbesserte. Im dritten Projektteil wurde eine hoch spezifische, Aptamer-basierte Analysetechnik für die Entdeckung neuer Biomarker auf lebenden Zellen entwickelt. Mit Hilfe dieser Technik sollen spezifische Aptamere selektioniert werden, welche die T-Zell-Epitope bekannter Tumorantigene spezifisch erkennen. Darüber hinaus werden neue Tumorepitope identifiziert, welche die gegen Tumore gerichteten DZ-Impfstoffe weiter verbessern sollen.

### Interaktion zwischen Dendritischen Zellen und Viren

Projektleiterin: Dr. C. Heilingloh

Diese Projektgruppe 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 Oberflächenmoleküles 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-Moleküles, welches immunsuppressive Eigenschaften besitzt. Außerdem konnten wir zeigen, dass die Infektion reifer DZ mit HSV-1 über den Verlust des Interferon- $\gamma$  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.



CD83 ist ein Target HSV-1- und HCMV vermittelter Immune-Evasionsmechanismen.

### Lehre

Die Beschäftigten der Immunmodulatorischen 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 Dissertationsarbeiten statt. Darüber hinaus wird der SFB 643 (Strategien der zellulären Immunintervention; siehe eigener Bericht) zusammen mit der Hautklinik koordiniert.

### Ausgewählte Publikationen

- Baur AS et al. Denileukin diftix (ONTAK) induces a tolerogenic phenotype in dendritic cells and stimulates survival of resting Treg. *Blood* 2013, 122(13): 2185-94
- Bock F, Rössner S, Onderka J, Lechmann M, Pallotta MT, Fallarino F, Boon L, Nicolette C, DeBenedette MA, Tcherepanova IV, Grohmann U, Steinkasserer A, Cursiefen C, Zinser E. Topical application of soluble CD83 induces IDO-mediated immune modulation, increases Foxp3+ T cells, and prolongs allogeneic corneal graft survival. *J Immunol* 2013, 191(4): 1965-75
- Goldwich A, Burkard M, Olke M, Daniel C, Amann K, Hugo C, Kurts C, Steinkasserer A, Gessner A. Podocytes are non-hematopoietic professional antigen-presenting cells. *J Am Soc Nephrol* 2013, 24(6): 906-16
- Stein MF, Lang S, Winkler TH, Deinzer A, Erber S, Nettelbeck DM, Naschberger E, Jochmann R, Stürzl M, Slany RK, Werner T, Steinkasserer A, Knippertz I. Multiple interferon regulatory factor and NF- $\kappa$ B sites cooperate in mediating cell-type- and maturation-specific activation of the human CD83 promoter in dendritic cells. *Mol Cell Biol* 2013, 33(7): 1331-44
- Heilingloh CS, Mühl-Zürbes P, Steinkasserer A, Kummer M. Herpes simplex virus type 1 ICP0 induces CD83 degradation in mature dendritic cells independent of its E3 ubiquitin ligase function. *J Gen Virol* 2014, 95(Pt 6): 1366-75

Eckhardt J, Kreiser S, Döbbeler M, Nicolette C, DeBenedette MA, Tcherepanova IV, Ostalecki C, Pommer AJ, Becker C, Günther C, Zinser E, Mak TW, Steinkasserer A, Lechmann M. Soluble CD83 ameliorates experimental colitis in mice. *Mucosal Immunol* 2014, 7(4): 1006-18

### Internationale Zusammenarbeit

- Prof. Dr. H. Wang, University of Western Ontario, London: Canada
- Prof. Dr. Carl C. Figdor, Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, Nijmegen: The Netherlands
- Prof. Dr. R.D. Everett, University of Glasgow, Glasgow: UK
- Prof. Dr. N. Romani, Medical University Innsbruck, Innsbruck: Austria
- Prof. Dr. U. Grohmann, University of Perugia, Perugia: Italy

# 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
- Entwicklung eines nichtblutführenden Herzaktors
- Hochgeschwindigkeitskamera-Untersuchungen an Herzklappen im Pulsduplikator

### Struktur der Einrichtung

Am Lehrstuhl für Herzchirurgie arbeiten insgesamt 16 ärztliche Beschäftigte. Die Forschung wird durch alle ärztlichen Beschäftigten, sieben Promovierende und zwei technische Assistentinnen und Assistenten durchgeführt.

### Forschung

#### Chronische Abstoßung von Allotransplantaten

Projektleiter: Dr. C. Heim

Die Transplantat-Arteriosklerose wird als Hauptursache für das chronische Transplantatversagen angesehen. Ziel dieses Projektes ist die Charakterisierung der Bedeutung der Chemokinrezeptoren CCR7 und CXCR5 bei der Entstehung der Transplantatarteriosklerose in einem experimentellen Maus-Aortentransplantations-Modell durch die Verwendung von CCR7-k.o.-Mäusen. In einer ersten Reihe von Experimenten konnte eine Rolle von CCR7 bei der Entstehung der Transplantat-Arteriosklerose nachgewiesen werden. CCR7-k.o.-Empfänger zeigten interessanterweise eine signifikant höhere Ausprägung an

Intima-Proliferation durch vaskuläre 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 peripheres 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)

Projektleiter: Dr. R. Tandler

Die orthotope Herztransplantation stellt nach wie vor die Therapie der Wahl für herzinsuffiziente Patienten dar. Wegen der zunehmenden Verknappung der Spenderorgane bleibt als einzige Alternative für diese Patientengruppe eine sogenannte „Überbrückungstherapie“ bis zur Herztransplantation mit einem implantierbaren Unterstützungssystem. Bei stark fortgeschrittenem Krankheitsbild können solche Patienten mit Hilfe eines links-ventrikulären 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 Vasodilatator, der aus den sensorischen A- $\delta$ - 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. Bei in vivo Experimenten erhöhte CGRP den koronaren Flow, verminderte den Koronarwiderstand und arteriellen Blutdruck, veränderte aber nicht die ventrikuläre Kontraktilität. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass CGRP kardioprotektiv wirkt und die experimentelle Infarktgröße verringerte.

Das Ziel dieser Arbeitsgruppe (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: Prof. Dr. R. Feyrer

Seit dem Jahre 2002 werden in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement Fragestellungen aus den Bereichen Betriebswirtschaft, Krankenhausmanagement und Gesundheitsökonomie bearbeitet. Zentrales Thema 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 eine Langzeitkostenerfassung von Kunstherzimplantationen in Kooperation mit dem Deutschen Herzzentrum Berlin geplant.

#### Selektive Retroperfusion am Herzen

Projektleiter: PD Dr. F. Harig

Es sollten Erkenntnisse über die hämodynamischen, 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 oder zu vermeiden. 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 koronarer Herzkrankheit 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 Neoangionesefaktoren könnten zu einer weiteren klinischen Verbreitung dieser Methode beitragen. Hierbei steht die erste klinische Anwendung noch aus.

### **Tissue Engineering kardiovaskulärer Strukturen**

Projektleiter: Dr. C. Heim

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 Implantates 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. Beide Zelllinien zeigten auf den Peptidkombinationen RGD und RYVVLPR sowie RGD und DGEA eine reduzierte Mobilität bei mittlerer Migrationsgeschwindigkeit. Die Kombination von SIKVAV mit RGD ergab lediglich für MVEC eine tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöhte Mobilität. Die Migrationsgeschwindigkeit von SMC blieb hier unverändert.

### **Entwicklung eines nichtblutführenden Herzaktors**

Projektleiter: Prof. Dr. M. Weyand

Die Unterstützung der Herzmuskelfunktion bei Insuffizienz durch künstliche Unterstützungssys-

teme ist weltweit ein seit etwa 60 Jahren angestrebtes Ziel. Steigende Lebenserwartung und die damit einhergehende wachsende Zahl herzinsuffizienter Patienten einerseits sowie begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen und Dämpfung des Anstieges der Gesundheitskosten andererseits werden den Bedarf an innovativen Unterstützungssystemen weiter ansteigen lassen. Aufgrund der Risiken bestehender invasiver, klinischer Methoden ist eine schonend implantierbare Technologie erforderlich. Sie muss zuverlässig sowie dauerhaft funktionsfähig sein und nicht-invasiv in das Herz-Kreislaufsystem eingreifen. Orientiert an der klinisch-medizinischen Problemstellung, verfolgt ein SFB mit dem Thema „Medizinisch-technische Entwicklung eines patientenindividuellen, nicht blutführenden Herzaktors zur biventrikulären, dauerhaften Kreislaufunterstützung“ (Beantragung in 2015) von der Auslegung über die Produktion bis zur klinischen Validierung der Systemfunktion die Erforschung neuartiger, aktorischer und patienten-individueller Herzmuskelunterstützungssysteme im Sinne einer äußeren Kompression des Herzens. Hierbei stehen als Arbeitsschwerpunkte einerseits die Erforschung eines biomechanisch effizienten, mechanischen Systems sowie andererseits die Entwicklung di- bzw. piezoelektrisch basierter Aktormaterialstrukturen im Vordergrund.

### **Der Pulsduplikator: Hochgeschwindigkeitskamera-Untersuchungen an Herzklappen und VAD-Modellen**

Projektleiter: Dr. M. Kondruweit

Hochgeschwindigkeitskamera-Untersuchungen an Herzklappen im Tiermodell sind in unserer Abteilung ein etabliertes Verfahren. In diesem Projekt werden die am nativen Herz des Schweines validierten Messmethoden an einem Pulsduplikator umgesetzt, um so mehrere Klappentypen an einem standardisierten Verfahren vergleichen zu können. Weiterhin werden besondere Situationen, wie z. B. die Ventricle Assist Devices (VAD)-Unterstützung und die Auswirkungen auf die Hämodynamik auf die Herzklappen, untersucht. Aus den Ergebnissen sollen dann über Kraftverteilung und-vektoren mögliche Ursachen für Herzklappenverschleiß gezeigt und gegebenenfalls diese durch Veränderungen am Klappendesign korrigiert werden.

### **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. Diese Veranstaltungen werden explizit auch für Vorkliniker angeboten.

### **Publikationen**

Pizon M, Friedel N, Pizon M, Freundt M, Weyand M, Feyrer R. Impact of epicardial ablation of concomitant atrial fibrillation on atrial natriuretic peptide levels and atrial function in 6 months follow-up: does preoperative ANP level predict outcome of ablation? J Cardiothorac Surg 2013, 8: 218

Heim C, Nooh E, Kondruweit M, Weyand M, Tandler R. Single centre experience with prolonged waiting time on transplant list with „high-urgency“ status. Thorac Cardiovasc Surg 2013, 61(3): 251-4

Strecker T, Rösch J, Weyand M, Agaimy A. Frequency and spectrum of metachronous malignancies in heart transplant recipients: a 11-year-experience at a German heart center. Int J Clin Exp Pathol 2013, 6(3): 411-20

Kondruweit M, Friedl S, Heim C, Wittenberg T, Weyand M, Harig F. A new ex vivo beating heart model to investigate the application of heart valve performance tools with a high-speed camera. ASAIO J 2014, 60(1): 38-43

Feyrer R, Ballazhi F, Seitz T, Weyand M, Harig F. Impact of medical treatment on long-term results after surgical ablation of atrial fibrillation in cardiac surgical patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014, 20(3): 207-12



# 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 frühkindlichen Differenzierung von Zellen des Immunsystems im Thymusgewebe und peripheren Blut
- Untersuchung der Migration von Weichmachern in das Patientenblut

### Struktur der Einrichtung

An der Kinderherzchirurgischen Abteilung in der Herzchirurgischen Klinik arbeiten vier Ärzte. 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 17 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 2008 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. Die tierexperimentelle Validierung der hypothermen Low-Flow-Perfusion in Kombination mit einer Beating-Heart-Technik wurde erfolgreich abgeschlossen. Das Projekt wurde durch Mittel aus dem ELAN-Fond der Medizinischen Fakultät gefördert. Publikationen daraus befinden sich aktuell im Reviewprozess.

#### Biomaterialbank für kongenitale Herzfehler

In Zusammenarbeit mit der Kinderkardiologischen Abteilung (Dr. O. Toka, Kinder- und Jugendklinik) 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. In Zusammenarbeit mit dem durch das BMBF geförderten Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (Berlin) wurde in Erlangen damit die umfassendste Biomaterialbank für Kinder mit kongenitalem Herzfehler etabliert. Dr. O. Toka (Kinder- und Jugendklinik) 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 in der Kinder- und Jugendklinik hat man in Erlangen erfolgreich Verfahrensabläufe etablieren können, dank derer das operative Risiko im UK Erlangen für dieses Verfahren deutlich niedriger liegt (<15 %).

#### 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 werden klappentragende Conduits verwendet, 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. Garlisch, 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 kinderherzchirurgischen 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) ist seit mehreren Jahren ein Projekt zur Differenzierung von immunkompetenten

Zellen aus dem Thymus bei Kindern mit angeborenem Herzfehler 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 gefunden Subpopulationen hin untersucht, um Informationen zur natürlichen Reifung des Immunsystems zu gewinnen.

### 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 dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (Prof. Dr. T. Goen) alternative Weichmacher hinsichtlich ihrer Auswaschung und alternative Materialien, welche auf Weichmacher verzichten. Das Thema besitzt gesundheitspolitische Brisanz. So wurden in den letzten Jahren immer wieder Verunreinigungen mit Weichmachern in Kinderspielzeug aus Plastik, in Babyflaschen und Schnullern 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 Hospitationen angeboten. Spezielle Operationstechniken, die Anatomie und Pathogenese der angeborenen Herzfehler werden in separaten PJ- und Studierendenseminaren in kleinen Gruppen unterrichtet. Der Unterricht im Operationssaal ist aufgrund der modernen Ausstattung visuell über vergrößernde Bildschirme möglich.

### Ausgewählte Publikationen

Sandrio S, Purbojo A, Arndt F, Toka O, Glöckler M, Dittrich S, Cesnjevar R, Rüffer A. Feasibility and related outcome of intraluminal pulmonary artery banding. Eur J Cardiothorac Surg 2014 Dec 16. pii: ezu464

Münch F, Purbojo A, Kellermann S, Janssen C, Cesnjevar RA, Rüffer A. Improved contractility with tepid modified full blood cardioplegia compared with cold crystalloid cardioplegia in a piglet model. Eur J Cardiothorac Surg 2014 Nov 20. pii: ezu440

Cosgun KN, Rahmig S, Mende N, Reinke S, Hauber I, Schäfer C, Petzold A, Weisbach H, Heidkamp G, Purbojo A, Cesnjevar R, Platz A, Bornhäuser M, Schmitz M, Dudziak D, Hauber J, Kirberg J, Waskow C. Kit regulates HSC engraftment across the human-mouse species barrier. Cell Stem Cell 2014, 15(2): 227-38

Eissing N, Heger L, Baranska A, Cesnjevar R, Büttner-Herold M, Söder S, Hartmann A, Heidkamp GF, Dudziak D. Easy performance of 6-color confocal immunofluorescence with 4-laser line microscopes. Immunol Lett 2014, 161(1): 1-5

Rüffer A, Münch F, Potapov S, Purbojo A, Toka O, Dodge-Khatami A, Dittrich S, Cesnjevar RA. Troponin I levels in extracorporeal membrane oxygenation following congenital heart surgery. World J Pediatr Congenit Heart Surg 2014, 5(2): 229-35

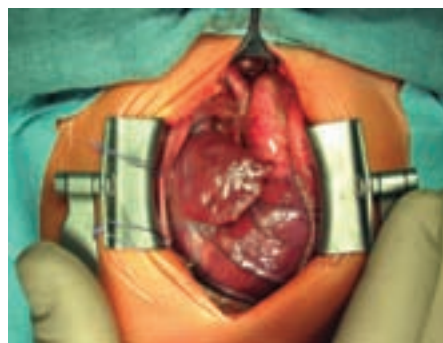
Ihlenburg S, Rompel O, Rueffer A, Purbojo A, Cesnjevar R, Dittrich S, Gloeckler M. Dual source computed tomography in patients with congenital heart disease. Thorac Cardiovasc Surg 2014, 62(3): 203-10

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. M.R. de Leval, Great Ormond Street Hospital, London: UK

Prof. Dr. A. Philips, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles: USA

Prof. Dr. M. Rodefeld, Indiana University, Indianapolis: USA



Neugeborenenherzgröße im Vergleich zur Hand des Operateurs



Blick in den kinderherzchirurgischen Operationssaal

# Kinder- und Jugendklinik

## Lehrstuhl für Kinderheilkunde

### Adresse

Loschgestraße 15  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533118  
Fax: +49 9131 8533113  
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
- Perinatale Programmierung und frühe Determination renaler und kardiovaskulärer Erkrankungen
- Genetisch bedingte Hauterkrankungen des Neugeborenen
- Genomveränderungen bei kindlichen Krebserkrankungen
- Zelldifferenzierungswege in der Entwicklung des Skelettsystems
- Perinatale ZNS-Hypoxie und Neuroprotektion

### Struktur der Einrichtung

Die Kinder- und Jugendklinik besteht aus den fünf Fachabteilungen Neonatologie, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Pädiatrische Onkologie und Zelltherapie, Nephrologie sowie Molekulare Pädiatrie, aus einer Stiftungsprofessur für Kinder-Endokrinologie und Diabetologie und einer Poliklinik mit zahlreichen Spezialambulanzen. Von den insgesamt 102 ärztlichen und wissenschaftlichen Beschäftigten werden 20 über Drittmittel finanziert.

Die Forschung ist auf den Bereich der Perinatalmedizin fokussiert und molekular- bzw. entwicklungsbiologisch ausgerichtet. Eine eigene Professur für Experimentelle Perinatalmedizin bietet dafür seit Ende 2008 die erforderlichen strukturellen Voraussetzungen. Weitere Forschungsschwerpunkte liegen in der Pädiatrischen Onkologie, der Neuropädiatrie und der Nephrologie. Außerdem werden mit Unterstützung einer eigenen Studienzentrale in allen Fachabteilungen der Kinder- und Jugendklinik sowie in der Endokrinologie/Diabetologie klinische Studien durchgeführt (Arzneimittelstudien, genetische und infektions-epidemiologische Studien, Studien zur Arzneimitteltherapiesicherheit, Nachsorge-Studien an Kindern nach chirurgischer Korrektur von Fehlbildungen, überstandenen Krebserkrankungen, Nie-

rentransplantation oder Wachstumsstörungen). Die Patientenversorgung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Frauenklinik und den Abteilungen für Kinderkardiologie, Kinderchirurgie und Kinderherzchirurgie sowie mit anderen Spezialisten, meist im Rahmen von interdisziplinären Zentren (Perinatalzentrum, Herzzentrum, Epilepsiezentrum, Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenzentrum, Transplantationszentrum).

### Forschung

#### Arzneimitteltherapiesicherheit

Projektleiter: PD Dr. A. Neubert, Prof. Dr. W. Rascher

Aufgrund häufiger off-label-Anwendungen und fehlender altersgerechter Darreichungsformen sind Neugeborene und Kleinkinder besonders durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler gefährdet. Wir befassen uns seit vielen Jahren mit Methoden zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Dabei wurden UAW systematisch erfasst, und es wurden risikoreiche Medikamente sowie gefährdete Patientengruppen identifiziert. Aktuell untersuchen wir die Auswirkungen einer elektronischen Verschreibung auf die AMTS und erarbeiten evidenzbasierte, strukturierte Dosierinformationen zur Integration in das Verordnungssystem (AVOID). Zudem übernimmt die Klinik federführend die Organisation des AMTS-Aktionsplanes 2013 - 2015 (Punkt 16: Erarbeitung von Handlungsempfehlungen für den Einsatz von Arzneimitteln bei Kindern insbesondere im stationären Bereich). An mehreren EU-geförderten, multizentrischen Pharmakovigilanzstudien (z. B. Langzeitsicherheit des Eisen-Chelators Deferiprone und Langzeitsicherheit von Methylphenidat bei Kindern mit ADHS) ist die Klinik wesentlich beteiligt. Außerdem wird – unter Federführung unserer Klinik – in einer EU-geförderten, multizentrischen Phase-III Studie die Anwendung von Clonidin zur Sedierung in pädiatrischen Intensivstationen untersucht (CloSed). Darüber hinaus arbeiten wir am ebenfalls EU-geförderten Projekt „GAPP“ mit, welches die Wirksamkeit und Sicherheit von Gabapentin bei neuropathischen Schmerzen erforscht. Ziel beider Projekte ist eine Zulassung der untersuchten Medikamente in der Pädiatrie.

#### Perinatale Programmierung und frühe Determination renaler und kardiovaskulärer Erkrankungen

Projektleiterinnen: Prof. Dr. A. Hartner, PD Dr. K. Benz

Ziel der Forschung ist es, die Auswirkungen von frühen Störungen in der Organentwicklung auf

die Entstehung von Krankheiten im Jugend- und Erwachsenenalter zu verstehen. So wird untersucht, welche Folgen eine genetisch bedingte Reduktion der Nephronenzahl bzw. eine Störung der Nierenentwicklung für Niere und Kreislaufsystem im späteren Leben haben. Hierbei liegt der Fokus auf den Mechanismen der Pathogenese von entzündlichen Nierenerkrankungen, Hypertonie und Herzinsuffizienz. In weiteren Studien soll geklärt werden, welche plazentaren Veränderungen zu Schäden in kindlichen Organsystemen führen können, die die Entstehung von Krankheiten begünstigen. Diese Untersuchungen erfolgen in Kooperation mit dem Perinatalzentrum Franken.

#### Genetisch bedingte Hauterkrankungen 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 Erkrankungen sind selten, können aber schon im Neugeborenenalter zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Oft sind neben der Haut auch andere Organe, z. B. Auge, Ohr und Lunge, von krankhaften Veränderungen betroffen. Erste systematische Studien an Patienten unterschiedlichen Alters erlaubten die Erfassung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen als Voraussetzung für gezielte Behandlungsansätze. An Mausmodellen der Epidermolysis bullosa, der lamellären Ichthyose sowie der hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie untersuchen wir Möglichkeiten der Gentherapie in utero bzw. der perinatalen Proteinersatztherapie. Ende 2013 haben wir – gemeinsam mit Kooperationspartnern in den USA – die erste therapeutische Studie an Neugeborenen mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie begonnen, die auf den überzeugenden präklinischen Daten der letzten Jahre basiert.

#### Genomveränderungen bei kindlichen Krebserkrankungen

Projektleiter: Prof. Dr. M. Metzler, Prof. Dr. T. Langer (bis 06/2013)

Moderne molekularbiologische Methoden ermöglichen ein immer besseres Verständnis des Einflusses erblicher und erworbener Genveränderungen auf die Entstehung und den Verlauf von Tumorerkrankungen im Kindesalter. Diese Informationen versuchen wir für neue Diagnoseverfahren zu verwerten und in therapeutische Anwendungen zu übersetzen. Im Mittelpunkt unserer Arbeiten stehen akute und chronische

Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphom und Ewing-Sarkom sowie andere, im Kindesalter häufig auftretende Tumorformen. Neben Mutationen in Tumorzellen werden auch erbliche Genpolymorphismen im Blick auf das Risiko der Entwicklung von Spätfolgen einer Tumorthera- pie, wie Hörminderung oder Kardiomyopathie, untersucht. Seltene Tumorentitäten werden im deutschlandweiten Register „Seltene Tumorer- krankungen in der Pädiatrie“ (STEP), das an un- serer Klinik beheimatet ist, erfasst und in wissen- schaftlichen Begleitprojekten genauer charakte- risiert.

### **Zelldifferenzierungswege in der Entwicklung des Skelettsystems**

Projektleiter: Prof. Dr. M. Rauh, Prof. Dr. H. Schneider

Um die Herkunft von Knochenvorläuferzellen und die Rolle spezieller Signalmoleküle bei ske- lettalen Differenzierungsprozessen aufzuklären, nutzen wir ein breites Methodenspektrum, das von immunhistochemischen Ansätzen und Gen- expressionsanalysen über Zellkultur-Testsysteme bis zur massenspektrometrischen Bestimmung verschiedener Enzymaktivitäten reicht. Weiter- hin beschäftigen wir uns mit der gezielten Dif- ferenzierung von Stammzellen aus Nabel- schnurblut in Knochen- und Knorpelzellen. Diese könnten z. B. genutzt werden, um Ersatz- gewebe für den Verschluss von Lippen-Kiefer- Gaumenspalten – der häufigsten angeborenen Fehlbildung – herzustellen und betroffenen Kin- dern so zusätzliche Operationen zu ersparen.

### **Perinatale ZNS-Hypoxie und Neuroprotektion**

Projektleiterin: Prof. Dr. R. Trollmann

Mit dem Ziel der Früherkennung bzw. Vermei- dung von perinatal erworbenen ZNS-Läsionen durch akute bzw. chronische Hypoxie analysie- ren 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 Indika- toren 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, neuropro- tektive Faktoren im unreifen Gehirn nachwei- sen. Zudem haben wir die Auswirkungen einer perinatalen zerebralen Hypoxie auf die frühe neuronale Migration, die Gliazell- und Blut-Hirn- schrankenfunktion untersucht und pharmakolo- gische Interventionen zur HIF-Stabilisierung ge- testet.

## **Lehre**

Neben traditionellen Unterrichtsformen (Haupt- vorlesung mit Falldemonstration, Repetitorium und Blockpraktikum im Fach Kinder- und Ju- gendmedizin) werden Spezialvorlesungen, For- schungsseminare und interdisziplinäre Veran- staltungen im Studiengang Humanmedizin an- geboten. Einzelne wissenschaftliche Beschäf- tigte der Kinder- und Jugendklinik beteiligen sich an Vorlesungen und Praktika in den Studi- engängen Molekulare Medizin sowie Medical Process Management. An einem eigens für die Bedürfnisse der Neonatologie und der pädiatri- schen Intensivmedizin hergestellten Notfall- Simulator wird der Umgang mit Notfällen geübt und im Team analysiert. Dabei erfolgt auch eine Aufarbeitung realer Zwischenfälle aus dem Kli- nikalltag.

### **Ausgewählte Publikationen**

Krieg P, Rosenberger S, de Juanes S, Latzko S, Hou J, Dick A, Klotz U, van der Hoeven F, Hausser I, Esposito I, Rauh M, Schneider H. Aloxe3 knockout mice reveal a function of epidermal lipoxygenase-3 as heparan sulfate synthase and its pivotal role in barrier formation. *J Invest Dermatol* 2013, 133: 172-80

Berger M, Dirksen U, Braeuninger A, Koehler G, Juergens H, Krumbholz M, Metzler M. Genomic EWS-FLI1 fusion se- quences in Ewing sarcoma resemble breakpoint charac- teristics of immature lymphoid malignancies. *PLoS One* 2013, 8: e56408

Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Möricke A, Stanulla M, Schrappe M, Langer T. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are as- sociated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013, 121: 5145-53

Marek I, Volkert G, Hilgers KF, Bieritz B, Rascher W, Rein- hardt DP, Hartner A. Fibrillin-1 and alpha8 integrin are co- expressed in the glomerulus and interact to convey adhe- sion of mesangial cells. *Cell Adh Migr* 2014, 8: 389-95

Hermes K, Schneider P, Krieg P, Dang A, Huttner K, Schnei- der H. Prenatal therapy in developmental disorders: drug targeting via intra-amniotic injection to treat X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Invest Dermatol* 2014, 134: 2985-7

Trollmann R, Richter M, Jung S, Walkinshaw G, Brackmann F. Pharmacologic stabilization of hypoxia-inducible tran- scription factors protects developing mouse brain from hypoxia-induced apoptotic cell death. *Neuroscience* 2014, 278: 327-42

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. D. Tibboel, Erasmus MC-Sophia Children's Hospi- tal, Rotterdam: The Netherlands

Dr. J. Standing, Dr. C. Tuleu, University College London School of Pharmacy, London: UK

Prof. Dr. P.A. Lönnqvist, Karolinska Institutet, Stockholm: Sweden

Prof. Dr. M. Gassmann, University of Zurich, Zurich: Swit- zerland

Prof. Dr. I. Wong, University of Hongkong, Hongkong: China

Prof. Dr. A. Shlien, Hospital for Sick Children, Toronto: Canada

Dr. G. Te Kronnie, University of Padua, Padua: Italy

Prof. Dr. A. Clarke, Cardiff University School of Medicine, Cardiff: UK

Dr. P. Schneider, University of Lausanne, Epalinges: Swit- zerland

Prof. Dr. M. Gibson, University of Pittsburgh, Pittsburgh: USA

Dr. K. Huttner, Edimer Pharmaceuticals Inc., Cambridge: USA

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

11. – 12.04.2013: Jahrestagung der European Pediatric Rare Tumor Group, Erlangen

### **Forschungsrelevante Großgeräte**

Beckman Coulter, DNA-Sequenzierautomat

Becton Dickinson, FACS Calibur

AB Sciex, 2 Tandem-Massenspektrometer Tecan, Analyse- plattform EVO 150

Carl Zeiss, Inverses Mikroskop Axio Observer (live cell imag- ing)



# Kinder- und Jugendklinik

## Kinderkardiologische Abteilung

### Adresse

Loschgestraße 15  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533750  
Fax: +49 9131 8535987  
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

- Integrative multimodale Bildgebung in der Kinderkardiologie
- Etablierung eines Fontanrattenmodells
- Molekulargenetische Ursachenforschung angeborener Herzfehler
- Pathophysiologie der Failing-Fontan Zirkulation
- Muskeldystrophie Duchenne

### Struktur der Einrichtung

Die Kinderkardiologische Abteilung besteht seit dem 01.07.2007 als eigenständige Abteilung und arbeitet klinisch und wissenschaftlich eng mit der 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. In der Kinderkardiologischen Abteilung wurden bisher zwei Habilitationsverfahren und zwei Promotionsverfahren abgeschlossen. 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 Angeborene Herzfehler und leitet eine eigene klinische, multizentrische Studie zur Erforschung der Wirksamkeit einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit einer Duchenne-Muskeldystrophie.

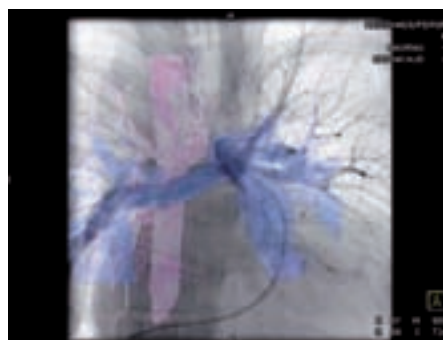
Klinische Schwerpunkte sind die herzkatheterinterventionelle und – in Zusammenarbeit mit der Kinderherzchirurgischen Abteilung – die operative Behandlung angeborener Herzfehler sowie deren intensivmedizinische Betreuung.

### Forschung

#### Integrative multimodale Bildgebung in der Kinderkardiologie

Perfektionierter Einsatz einzelner Bildgebungsmodalitäten (Rotationsangiografie, Dual-Source Computertomografie und 3D-Bildgebung) im strukturierten Behandlungspfad unserer Patienten jeden Alters mit angeborenem Herzfehler. Mit der modernen Flachdetektor-CT-Technologie steht erstmals ein Schnittbildverfahren zur Verfügung, welches direkt mit der Angiografieanlage erzeugt wird. Trotz der schlechten zeitlichen Auflösung können hochaufgelöste 3D-Datensätze erzeugt werden, welche sich hervorragend für Diagnose, aber auch für die 3D-Navigation bei katheterbasierten Interventionen eignen, auch über die Integration früherer Datensätze aus der MRT oder CT. Entsprechende Applikationsprotokolle für die Visualisierung verschiedener Herzfehler wurden entwickelt und erfolgreich eingesetzt. Der Ausblick zeigt den erweiterten Einsatz diverser Tracking-Systeme und auch der Bildfusion mit 4D-Modalitäten, wie dem Ultraschall.

In Kooperation mit dem Radiologischen Institut erarbeiten wir den optimierten Einsatz der ultraschnellen Dual-Source-Computertomografie in der Kinderkardiologie. Durch die extrem schnelle Bildakquise eignet sich diese Technik für kritisch kranke Kinder mit komplexen Herzfehlern. Durch entsprechende Applikationsprotokolle konnte die effektive Dosis konstant unter 0,4mSv gesenkt werden. Mit verschiedenen Visualisierungstechniken werden dreidimensionale Herz- und Gefäßmodelle aus Datensätzen der oben angeführten Techniken, aber auch aus denen der klassischen CT und MRT, erstellt, so dass das rasche Erfassen der teilweise sehr komplexen Anatomie möglich wird – weitgehend unabhängig von der geschulten Vorstellungskraft der einzelnen Behandler. Somit lässt sich eine Operations- oder Interventionsplanung optimiert auf hohem Niveau durchführen. Auch in der Lehre lassen sich diese Herz- und Gefäßmodelle effektiv einsetzen.



Intraprozedurale 3D-Navigation: Integration von Dual Source CT-Datensatz und Rotationsangiographie

#### Etablierung eines Fontanrattenmodells

Kinder mit angeborenen Herzfehlern weisen häufig so schwerwiegende strukturelle Defekte in einer der beiden Herzkammern auf, dass effektiv nur eine Kammer funktionsfähig ist. In den Herzen dieser Kinder kommt es zu einer ständigen Durchmischung von sauerstoffreichem Blut aus der Lunge mit sauerstoffarmem Blut aus dem Körperkreislauf, so dass die Versorgung der Körperorgane nur mit Mischblut und somit unter reduziertem Sauerstoffgehalt erfolgen kann.

Ohne Therapie ist die Entwicklung der Kinder deutlich eingeschränkt und das Langzeitüberleben limitiert. Seit nunmehr 30 Jahren wird bei diesen Kindern die Strategie verfolgt, durch chirurgische Umstellung der großen Gefäße Blut unter Verzicht auf die rechte Herzkammer direkt aus dem Körperkreislauf in die Lungenarterien zu leiten. Infolge dieser Umstellung gelangt nur mit Sauerstoff angereichertes Blut aus der Lunge in die Herzkammer und kann von dort in den Körperkreislauf gepumpt werden. Diese von Dr. F.M. Fontan 1971 zum ersten Mal beschriebene Methode wird als Fontan-Prozedur bezeichnet. Kinder, die entsprechend therapiert wurden, weisen oft Jahre nach der operativen Umstellung charakteristische Erkrankungen auf, die als Failing-Fontan bezeichnet werden. Die Ursachen sind noch völlig ungeklärt, haben jedoch häufig einen lebenslimitierenden Einfluss.

Bisherige Versuche zu deren Erforschung sind ausschließlich an ausgewachsenen und gesunden Großtieren durchgeführt worden. Die Darstellung eines Fontankreislaufes in einem Kleintiermodell ist bis dato noch nicht gelungen.

Die Technik nicht am Großtier, sondern am Nager (Ratte) zu etablieren und – ähnlich wie beim Menschen – Jungtiere statt ausgewachsener Tiere mit einem Herzfehler für die Fontanisation zu verwenden, wäre eine essentielle Innovation.

Unsere Arbeitsgruppe arbeitet an der Umsetzung eines standardisierten Verfahrens zur Realisierung eines Fontan-Kreislaufes bei Ratten zur Erforschung der daraus resultierenden Langzeiterkrankungen. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des Failing-Fontans bietet die Möglichkeit, gezielte Therapiestrategien zur Heilung der Patienten zu entwickeln.

#### Molekulargenetische Ursachenforschung angeborener Herzfehler

Projektleiter: Dr. O. Toka, Dr. J. Moosmann  
Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe Molekulare Kardiologie ist die Ursachenforschung angeborener Herzfehler. Hierfür wurde 2008 die Bioma-

terialbank für Kinder mit angeborenem Herzfehler in den klinischen Alltag etabliert. Inzwischen umfasst die Biomaterialbank ca. 2.000 DNA-Proben von Patienten und Eltern und ca. 1.800 Gewebeproben aus allen Abschnitten des Herzens. Seit 2009 besteht eine Förderung und enge Zusammenarbeit durch das Kompetenznetz Angeborene Herzfehler. Im Mittelpunkt der Arbeiten stehen Mutations- und Expressionsanalysen bei familiären und sporadischen, angeborenen Herzfehlern, welche in nationalen und internationalen Kooperationen analysiert werden. Kooperationspartner: Humangenetisches Institut (FAU), Department of Cardiovascular Genetics (Harvard University, Boston, USA), Experimental and Clinical Research Center (Charité bzw. MDC, Berlin).

Aktuelle Projekte:

1. Expressionsanalyse zu vasoaktiven Mediatorsystemen in humanem Gewebe von Patienten mit kongenitaler Aortenisthmusstenose
2. Mutationssuche bei komplexen Herzfehlern mit Mendelschem Erbgang mittels Exome-Sequencing.

### **Pathophysiologie der Failing-Fontan Zirkulation**

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Erforschung der Pathophysiologie der Failing-Fontan Zirkulation. Fontan-Patienten sind Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, welche mit einem funktionellen Single-Ventricle zur Welt kamen und nach Fontan palliiert worden sind. Etwa 3 - 15% dieser Patienten entwickeln eine Eiweißverlustenteropathie, die zu einem Failing der Fontan-Zirkulation führt. Im Rahmen dieses Projektes, welches 2013 mit dem Gerd-Killian Preis der deutschen Herzstiftung gefördert wurde, sollen immunologische Veränderungen identifiziert werden, die zum Entstehen einer Failing-Situation führen.

Kooperationspartner: Humangenetisches Institut, Medizinische Klinik 5, Medizinische Klinik 1, Abteilung für Kardiotechnik der Herzchirurgischen Klinik

Aktuelle Projekte:

1. Nahinfrarotspektroskopie zur Messung der peripheren Muskel-Oxygenierung von Fontan und Failing-Fontan Patienten unter ergometrischer Belastung
2. Micro-RNA Analyse zur Identifizierung von inflammatorischen Pathways bei Failing-Fontan-Patienten
3. Charakterisierung der immunologischen Veränderungen von Lymphozyten bei Failing-Fontan-Patienten
4. Stuhl-Mikrobiom-Analyse bei Fontan- und Failing-Fontan-Patienten.

### **Muskeldystrophie Duchenne**

In einer seit März 2010 laufenden, BMBF-geförderten Studie zur „Wirksamkeit und Sicherheit einer präventiven Therapie mit ACE-Hemmern und Beta-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 deutschlandweit multizentrisch im Rahmen des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten ist mittlerweile beendet. Die letzte Patientenvsiste wird Ende 2015 stattfinden, so dass erst 2016 mit einer Vorstellung der Studienergebnisse zu rechnen ist.

### **Lehre**

Die Kinderkardiologische Abteilung beteiligt sich an der curricularen 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**

Moesler J, Dittrich S, Rempel O, Glöckler M. Flat Detector Computed Tomography in Diagnostic and Interventional Pediatric Cardiology. *Rofo* 2013, 185(5): 446-453

Seitz S, Rauh M, Glöckler M, Cesnjevar R, Dittrich S, Koch AM. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly* 2013, 143: w13744

Glöckler M, Koch A, Halbfäß J, Greim V, Rüffer A, Cesnjevar R, Achenbach S, Dittrich S. Assessment of cavopulmonary

connections by advanced imaging: value of flat-detector computed tomography. *Cardiol Young* 2013, 23(1): 18-26

Al Turki S et al. Rare variants in NR2F2 cause congenital heart defects in humans. *Am J Hum Genet* 2014, 94(4): 574-585

van den Boogaard M et al. A common genetic variant within SCN10A modulates cardiac SCN5A expression. *J Clin Invest* 2014, 124(4): 1844-1852

Glöckler M, Halbfäß J, Koch A, Dittrich S, Achenbach S, Rüffer A, Ihlenburg S, Cesnjevar R, May M, Uder M, Rempel O. Preoperative assessment of the aortic arch in children younger than 1 year with congenital heart disease: utility of low-dose high-pitch dual-source computed tomography. A single-centre, retrospective analysis of 62 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014, 45(6): 1060-1065

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

Im Oktober 2013 waren Prof. Dr. S. Dittrich und Prof. Dr. R. Cesnjevar (Kinderherzchirurgische Abteilung) gemeinsame Ausrichter und Tagungspräsidenten der 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Weimar.

# 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 Therapieforchung
- Klinische und experimentelle Pneumologie
- Molekulare Endoskopie
- Molekulare Gastroenterologie
- Patientenorientierte Forschung bei CED
- Ultraschall
- Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED und Karzinom

### Struktur der Einrichtung

Die Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Klinik 1 liegen in den Bereichen Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Pneumologie, Intensivmedizin, Infektionskrankheiten sowie Endoskopie und Ultraschall. In thematisch spezialisierten Arbeitsgruppen werden diese Themenfelder sowohl in der klinischen Forschung als auch in der experimentellen Grundlagenforschung bearbeitet.

In den vergangenen beiden Jahren konnte die Forschungsabteilung der Medizinischen Klinik 1 aufgrund sehr erfolgreicher Einwerbung von Drittmitteln weiter vergrößert werden. Die Forschungsabteilung finanziert sich ganz wesentlich aus Drittmitteln, unter anderem der DFG (18 Projekte) und der EU (zwei Projekte). Hervorzuheben ist weiterhin die Leitung einer DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe 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 zwölf Arbeitsgruppen, erforschen mehr als 80 Beschäftigte die Entstehung verschiedener Erkrankungen und arbeiten an der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten.

### Forschung

#### Darmkrankheiten

Projektleiter: Dr. C. Neufert, Prof. Dr. M. Waldner  
Unser wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung von Darmentzündungen und Darmtumoren. Dabei untersuchen wir molekulare Mechanismen, die an der Pathogenese dieser häufigen Erkrankungen beteiligt sind. Unser besonderes Interesse richtet sich derzeit auf Zellen des Immunsystems und deren Kommunikation mit anderen Darmzellpopulationen. Perspektivisch können unsere Arbeiten dazu beitragen, die Therapieoptionen für entzündliche Darmerkrankungen und Darmkrebs 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 hypokalzämischen 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 Hypokalzämien durch aktivierende CaSR-Mutationen sind aktuell nicht befriedigend therapierbar. Aktuell publizierte Ergebnisse aus unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass neu entwickelte Calcilytica ein vielversprechender Therapieansatz für Patienten mit autosomal-dominanter Hypokalzämie und Bartter-Syndrom Typ V sein könnten.

#### Experimentelle Hepatologie

Projektleiter: PD Dr. S. Wirtz  
In diesem Forschungsbereich werden klinisch relevante Fragestellungen zur Entstehung akuter und chronischer Leberschäden bearbeitet. Ein Schwerpunkt ist dabei die Untersuchung neuer Signalmechanismen, die zum massiven Absterben der Hepatozyten bei akuten Entzündungen und nach toxischen Noxen beitragen. Zudem untersuchen wir die Rolle neuer proinflammatorischer 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 translationale Ansatz neue molekulare Mechanismen der Pathogenese von Lebererkrankungen charakterisieren und potentielle Zielstrukturen für neuartige Therapieansätze identifizieren.

#### Experimentelle Therapieforchung

Projektleiterin: Dr. I. Atreya

Wir interessieren uns für molekulare Signalwege im Darm, die aufgrund ihrer zentralen Rolle in der Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) vielversprechende Angriffspunkte für innovative Therapiestrategien darstellen könnten. Hierbei gilt unser besonderes Augenmerk der posttranslationalen Proteinprenylierung und der Aktivierung von Rho Proteinen im Darmepithel und in den intestinalen Immunzellen. Wir analysieren, welche Auswirkungen sich aus einer spezifischen Blockade dieser intrazelluläre Prozesse für die pro-inflammatorischen Eigenschaften von Immunzellen und die epitheliale Barrierefunktion ergeben. Wir hoffen, den Weg für innovative Therapieansätze präklinisch zu bahnen und neue therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren.

#### Klinische und experimentelle Pneumologie

Projektleiter: PD Dr. F. Fuchs, Prof. Dr. K. Hildner  
Klinischer Forschungsschwerpunkt ist die Evaluation innovativer Bildgebungsverfahren im Rahmen der bronchoskopischen Routinediagnostik. 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

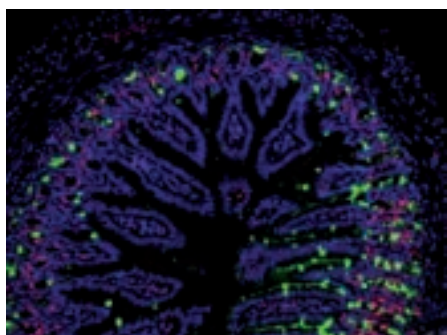
Projektleiter: Prof. Dr. H. Neumann

Die molekulare Endoskopie ermöglicht es, noch während der endoskopischen Untersuchung hochspezifische Strukturen verschiedener gastrointestinaler Erkrankungen zu erkennen. Darauf aufbauend sollen in der Zukunft effektivere, patientenadaptierte Therapien entwickelt werden. Zudem soll das Ansprechen auf medikamentöse Therapien vorhergesagt werden, um dadurch unter anderem Nebenwirkungen zu reduzieren und die optimale Behandlung für jeden Patienten individuell festzulegen. Schwerpunktmäßig werden dabei in unserer Arbeitsgruppe CED, der Barrett Ösophagus und kolorektale Polypen untersucht.

## Molekulare Gastroenterologie

Projektleiter: Prof. Dr. C. Becker

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den immunologischen und molekularen Mechanismen bei der Entstehung von gastrointestinalen Infektionen, chronischer Entzündung und Krebs im Darm. Im Berichtszeitraum hat die Arbeitsgruppe ein Konzept zur Entstehung von CED entwickelt und experimentell überprüft. Sie konnte zeigen, dass die Regulation des Moleküls Caspase-8 im Darmepithel durch cFLIP eine entscheidende Rolle für die Gesundheit und Funktion des Organs hat. Um die Darmbarriere aufrecht zu erhalten, müssen Zelltodsignale streng kontrolliert werden. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass das Molekül cFlip eine überaus bedeutende Rolle dabei spielt, um die Epithelzellen am Leben zu erhalten. cFlip blockiert Caspase-8 und verhindert so, dass schon geringe Spuren von Zelltodbotenstoffen im Darm zu einer Aktivierung des Selbstmordprogrammes in der Zelle führen. Mangelt es im Darm an cFlip, sterben übermäßig viele Epithelzellen der Darmschleimhaut ab und machen den Körper zu einem leichten Angriffsziel für Bakterien. Die Ergebnisse zeigen, wie wichtig die strenge Regulation des Zelltodes in den Epithelzellen des Darms für den gesamten Körper ist, und rücken die enorme Bedeutung dieser Zellen als Wächter des Organismus in den Fokus.



Doppelfärbung proliferierender Zellen und sekretorischer Zellen im Dünndarm

## Patientenorientierte Forschung und innovative Therapiestrategien bei CED

Projektleiter: Prof. Dr. R. Atreya

Ziel der Arbeitsgruppe ist die Etablierung von Prädiktoren und Markern hinsichtlich der Vorhersage des therapeutischen Ansprechens auf immunsuppressive Therapien bei CED. In einem translationalen Forschungsansatz erfolgt die Charakterisierung des molekularen Wirkmechanismus der zur Verfügung stehenden anti-entzündlichen Therapien bei CED und davon ab-

geleitet die Identifizierung molekularer Zielstrukturen einer erfolgreichen Behandlung. Die Etablierung der endoskopischen molekularen Bildgebung zur Vorhersage des individuellen Therapieansprechens und zur selektiven Darstellung krankheitsspezifischer Veränderungen stellen ebenfalls einen Forschungsschwerpunkt dar.

## Ultraschall

Projektleiterin: Prof. Dr. D. Strobel

Forschungsschwerpunkte sind die Kontrastmittelsonographie (CEUS), die Schwellenelastographie (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 extrahepatischen Erkrankungen (Pankreas, Darm)
- Ultraschall gesteuerte Intervention im Abdomen (Multicenterstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin).

## Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED und Karzinom

Projektleiter: PD Dr. B. Weigmann

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind abgegrenzte Krankheitsentitäten von CED, die durch ein charakteristisches Mediatorprofil gekennzeichnet sind. So liegt bei Morbus Crohn eine Dominanz von Th1-Zytokinen vor. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit Colitis ulcerosa erhöhte Konzentrationen von Th2-Zytokinen auf. Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe sind spezielle Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren und Zytokine. Eine besondere Rolle spielt der Transkriptionsfaktor NFATc2: Er ist für die Aktivierung von T-Zellen wichtig und wurde schon früher in Zusammenhang mit Colitis ulcerosa gebracht. NFATc2 steuert die Entwicklung des entzündungsfördernden Botenstoffes Interleukin-6, das auch bei Karzinomentstehung eine wichtige Rolle spielt. Ein weiterer Schwerpunkt ist Interleukin-9, das erstmalig im Zusammenhang mit CED identifiziert werden konnte und das von einer bestimmten T-Zellpopulation, Th9-Zellen, gebildet wird. Eine Regulation von IL-9 durch den Einsatz von spezifischen Antikörpern konnte als Basis für

ein neues wirksames Therapiekonzept gefunden werden.

## 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 allgemein-ternistischen Themen Grundlagen aus den Schwerpunktbereichen der Klinik vermittelt.

## Ausgewählte Publikationen

Wittkopf N, Günther C, Martini E, He G, Amann K, He YW, Schuchmann M, Neurath MF, Becker C. Cellular FLICE-like inhibitory protein secures intestinal epithelial cell survival and immune homeostasis by regulating caspase-8. *Gastroenterology* 2013, 145(6): 1369-79

Mchedlidze T, Waldner M, Zopf S, Walker J, Rankin AL, Schuchmann M, Voehringer D, McKenzie AN, Neurath MF, Pflanz S, Wirtz S. Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* 2013, 39(2): 357-71

Neufert C, Becker C, Türeci Ö, Waldner MJ, Backert I, Floh K, Atreya R, Leppkes M, Jeffemow A, Vieth M, Schneider-Stock R, Klinger P, Gretchen FR, Threadgill DW, Sahin U, Neurath MF. Tumor fibroblast-derived ephrin promotes growth of colitis-associated neoplasms through ERK. *J Clin Invest* 2013, 123(4): 1428-43

Neumann H, Vieth M, Dallemagne B, Marescaux J, Inoue H, Perretta S. Confocal laser endomicroscopy guided endoscopic myotomy. *Gastroenterology* 2014, 147(1): 31-2

Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, Lehr HA, Wirtz S, Vieth M, Waisman A, Rosenbauer F, McKenzie AN, Weigmann B, Neurath MF. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol* 2014, 15(7): 676-86

Atreya R et al. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Med* 2014, 20(3): 313-8



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  
www.medizin2.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Stephan Achenbach

### Ansprechpartner

PD Dr. med. Christian Stumpf, MHBA  
Tel.: +49 9131 8535000  
Fax: +49 9131 8535303  
Christian.Stumpf@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Elektrophysiologie
- Interventionelle Kardiologie
- Interventioneller Herzklappenersatz
- Sportkardiologie
- Echokardiographie
- Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)
- Kardiale Computertomographie
- Molekulare und experimentelle Kardiologie

### Struktur der Einrichtung

Die Medizinische Klinik 2 bildet mit der Klinik für Herzchirurgie und den Abteilungen für Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie das Universitäre Herzzentrum. Sie bietet ambulant und stationär das gesamte diagnostisch-therapeutische Spektrum bei Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen an. In ihr engagieren sich 43 ärztliche Beschäftigte (darunter drei Habilitierte), 166 nicht-ärztliche Beschäftigte sowie drei Naturwissenschaftler. Die Klinik umfasst zwei Normalstationen, eine Intensivstation, zwei Herzkatheterlabore sowie einen Hybrid-OP. Spezialsprechstunden (Herzinsuffizienz, angeborene Vitien im Erwachsenenalter, Rhythmologie einschließlich Schrittmacher/Defibrillatoren sowie Sportkardiologie) werden vorgehalten. Zudem betreibt die Klinik Grundlagenforschung.

### Forschung

#### Elektrophysiologie

Projektleiter: Dr. M. Arnold

Die Arbeitsgruppe ist am Spitzencluster Medical Valley (TP IS08b) beteiligt. Es soll ein Verfahren zur Vorhersage einer klinischen Verschlechterung von Patienten mit Herzinsuffizienz entwickelt werden, die Träger eines implantierten Defibrillator (ICD) sind. Dazu werden ICD-Systeme mit neu entwickelten Sensoren sowie eine Überwachung mit Home-Monitoring eingesetzt. Im

Rahmen dieses Teilprojektes wird die iChart-Studie durchgeführt, in der Störfaktoren auf einen neu entwickelten Lungenwasser-Sensor identifiziert wurden und ein Sensor zur Messung der intrakardialen Impedanz evaluiert wird.

In Zusammenarbeit mit Herstellerfirmen wurden in klinischen Prüfungen neue Sonden für Herzschrittmacher- und ICD-Systeme untersucht bzw. neue Erkennungsalgorithmen für die Erkennung von Tachykardien evaluiert.

In einem weiteren Projekt wird die klinische Effektivität zweier unterschiedlicher Ablationsmethoden zur Therapie des Vorhofflimmerns verglichen.

#### Interventionelle Kardiologie

Projektleiter: Dr. C. Schlundt, PD Dr. H. Rittger, Prof. Dr. J. Ludwig

Diese Gruppe beschäftigt sich mit der interventionellen Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie struktureller Herzerkrankungen. Ein Schwerpunkt liegt auf der systematischen Evaluation der koronaren Druckdrahtmessung; in einer randomisierten Studie wurden die intrakoronare und intravenöse Applikation von Adenosin zur Messung der fraktionellen Flussreserve verglichen mit dem Ergebnis, dass die intrakoronare Gabe schneller und für den Patienten verträglicher war. Gleichzeitig wird eine Methode evaluiert, um aus Angiographie-Datensätzen nach dreidimensionaler Rekonstruktion FFR-Daten zu berechnen. In der Versorgung der KHK wurden kontrolliert bioresorbierbare Stents (Scaffolds) implantiert, die Ergebnisse reevaluiert und nachbeobachtet. Es konnten wichtige Rückschlüsse für die Indikation, den Ablauf der Implantation mit Läsionsvorbereitung sowie die Kontrolle des Ergebnisses und postinterventionelle medikamentöse Therapie gezogen werden. Die Klinik ist eines der führenden Zentren im Register GABI-R.

In der Therapie chronischer Koronarverschlüsse wurden mithilfe der kardialen Computertomographie erste Rekanalisationen mit einer Fusionsbildgebung erfolgreich durchgeführt.

Die Klinik beteiligt sich an Projekten zur Entwicklung von Kunstprothesen für den interventionellen Aortenklappenersatz, untersucht neue Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz und der Device-Implantation bei endgradiger Herzinsuffizienz.

#### Interventioneller Herzklappenersatz

Projektleiter: Dr. M. Arnold

Die Medizinische Klinik 2 kooperiert eng mit den Kollegen der Herzchirurgischen Klinik bei der Durchführung von interventionellen Herz-

klappeneingriffen. Sie ist an mehreren internationalen Langzeitregistern zur Erprobung verschiedener Prothesentypen für den interventionellen Aortenklappenersatz (PREVAIL, SOURCE XT, SOURCE 3) und zum Aortenklappenersatz bei Aorteninsuffizienz (Jupiter-Studie) beteiligt. Es wird ein modifizierter chirurgischer Zugang für den transfemorale Aortenklappenersatz entwickelt und evaluiert.

#### Sportkardiologie

Projektleiter: PD Dr. C. Stumpf

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den Wirkungen körperlicher Aktivität auf das kardiovaskuläre System in den verschiedenen Alters- und Leistungsbereichen. Schwerpunkt ist die Evaluation der Trainingstherapie bei chronischer Herzinsuffizienz und die Beeinflussung des Remodellings sowie der inflammatorischen Mechanismen in deren Pathogenese durch Ausdauertraining (EndoHEART). Dabei stehen insbesondere inflammatorische Mechanismen in der Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz im Fokus der Aufmerksamkeit. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf dem Gebiet der kardiovaskulären Prävention, insbesondere in der Untersuchung der pathophysiologischen Mechanismen der Endotheldysfunktion und deren Beeinflussbarkeit durch körperliches Training.

#### Echokardiographie

Projektleiter: Dr. M. Schmid

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den diagnostischen Einsatzmöglichkeiten des Gewebedopplers und der Verformungsbildgebung („strain“) im Rahmen der Vitalitäts- und Ischämiediagnostik.

#### Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

Projektleiter: Dr. M. Schmid

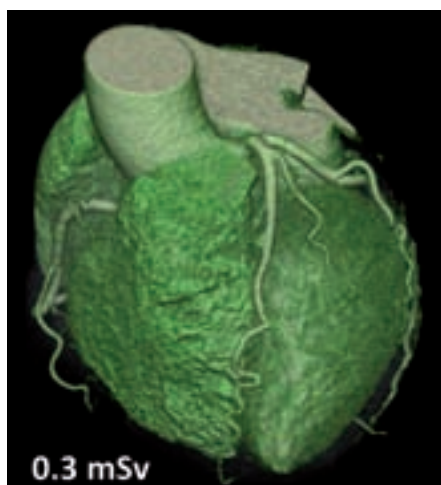
Diese Gruppe beschäftigt sich in Zusammenarbeit mit dem Radiologischen Institut mit der Weiterentwicklung neuer Methoden zur kardialen MRT. Forschungsschwerpunkte liegen in der prognostischen Bedeutung der T2-gewichteten und kontrastmittelverstärkten kardialen MRT-Bildgebung nach akutem Myokardinfarkt sowie in der direkten Infarktgrößenquantifizierung als Surrogatparameter. Untersuchungen zur Beurteilung der myokardialen Perfusion unter Adenosin mittels Implementierung hochauflösender Sequenzen bilden ein weiteres Schwerpunktthema. Zudem erfolgt die Evaluation sogenannter Ödem-sensitiver Sequenzen bei akuten inflammatorischen Prozessen, wie bei der Myokarditis, und Langzeitverlaufsuntersuchungen

mittels kontrastverstärkter Sequenzen zur Beurteilung der chronischen myokardialen Schädigung. Des Weiteren wird die diagnostische Wertigkeit der Kontrastmittel-MRT im direkten Vergleich mit der SPECT zur Vorhersage einer sowohl regionalen als auch globalen linksventrikulären Funktionsverbesserung bei chronischer ischämischer Kardiomyopathie vor einer Myokardrevaskularisation evaluiert.

### Kardiale Computertomographie

Projektleiter: Dr. M. Marwan

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der CT-Bildgebung des Herzens und der Koronararterien. Schwerpunkt ist die Charakterisierung der koronaren Atherosklerose (Förderung: BMBF). Neben der diagnostischen Genauigkeit und der klinischen Wertigkeit von CT-Verfahren beschäftigen wir uns – in Kooperation mit dem Radiologischen Institut und mehreren internationalen Partnern – mit der Entwicklung und Validierung von Methoden zur Dosisreduktion. Hierbei spielen die neuen Techniken der sogenannten „iterativen Rekonstruktion“ eine besondere Rolle. Besondere Bedeutung haben Arbeiten zur klinischen Integration der kardialen CT im Sinne der „therapeutischen Bildgebung“. Die Gruppe evaluiert unter anderem den Einsatz der CT zur Planung von invasiven Eingriffen an den Koronararterien und bei nicht-koronaren kardialen Interventionen. Sie kooperiert national wie international mit großen Registern und ist als Core-Lab an internationalen multizentrischen Studien beteiligt. Außerdem führt sie im Bereich Lehre und Fortbildung Kurse zu diversen Themen der kardialen CT mit nationaler und internationaler Beteiligung durch.



Computertomographische, dreidimensionale Herzrekonstruktion mit Darstellung der drei Koronararterien. Effektive Strahlendosis: 0,3 mSv.

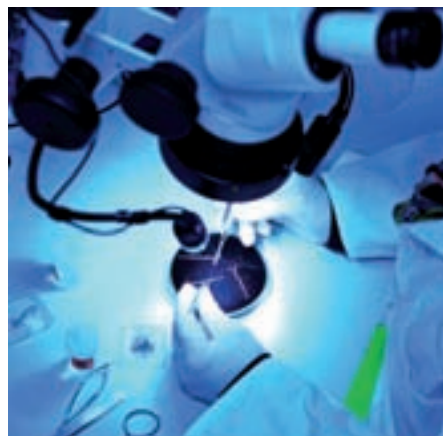
### Molekulare und experimentelle Kardiologie

Projektleiter: Dr. B. Dietel, Dr. D. Raaz-Schrauder, PD Dr. C. Stumpf

Im Zentrum dieser Forschungsprojekte stehen Fragen zu Pathomechanismen in der Entstehung und Progression der Atherosklerose mit besonderem Fokus auf inflammatorischen Mechanismen. So werden u. a. der Einfluss dendritischer Zellen sowie regulatorischer T-Zellen in der Plaqueentstehung sowie die Rolle der CRP-Rezeptoren bei der Plaqueruptur untersucht. Neben in-vitro Perfusionsmodellen kommen experimentelle Tiermodelle (ApoE-knockout Maus) zum Einsatz. Dabei wird insbesondere die Progression vorangeschrittener atherosklerotischer Läsionen im Atherosklerosemodell der ApoE-knockout Maus untersucht.

Die Gruppe befasst sich außerdem mit der Untersuchung der Wirksamkeit der chinesischen Kräutertherapie in einem zellkulturellen in vitro-Ansatz sowie in einer randomisierten Patientenstudie. Die Untersuchungen finden in Kooperation mit der iTCM-Klinik Iltertal sowie der Nanjing-Universität (China) statt.

Darüber hinaus arbeitet sie an Projekten, in der die zelluläre Basis sowie Techniken für die Konstruktion künstlich-biologischer Gefäße evaluiert werden (Emerging Fields Initiative). Mit ihren Projekten und Biobanken partizipiert sie an nationalen und internationalen Projekten (u. a. bei Fragen zu Gen-Polymorphismen bei KHK).



Enface-Präparation des murinen Aortenbogens sowie der thorakoabdominalen Aorta zur Quantifizierung des Plaquegehaltes.

### Lehre

Die Medizinische Klinik 2 beteiligt sich mit 35 eigenen Lehrveranstaltungen 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

Hadamitzky M et al. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). J Am Coll Cardiol 2013, 62(5): 468-76

Stumpf C, Fan Q, Hintermann C, Raaz D, Kurfürst I, Losert S, Pflederer W, Achenbach S, Daniel WG, Garlich CD. Anti-inflammatory effects of danshen on human vascular endothelial cells in culture. Am J Chin Med 2013, 41: 1065-77

Dietel B, Cicha I, Voskens CJ, Verhoeven E, Achenbach S, Garlich CD. Decreased numbers of regulatory t cells are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability and inversely correlate with infiltrated mature dendritic cells. Atherosclerosis 2013, 230: 92-9

Klinghammer L, Urschel K, Cicha I, Lewczuk P, Raaz-Schrauder D, Achenbach S, Garlich CD. Impact of telmisartan on the inflammatory state in patients with coronary atherosclerosis-influence on IP-10, TNF-α and MCP-1. Cytokine 2013, 62: 290-6

Dietel B, Muench R, Kuehn C, Kerek F, Steinkasserer A, Achenbach S, Garlich CD, Zinser E. Mcs-18, a natural product isolated from helleborus purpurascens, inhibits maturation of dendritic cells in apoe-deficient mice and prevents early atherosclerosis progression. Atherosclerosis 2014, 235: 263-72

Schuhbaeck A, Achenbach S, Pflederer T, Marwan M, Schmid J, Nef H, Rixe J, Hecker F, Schneider C, Lell M, Uder M, Arnold M. Reproducibility of aortic annulus measurements by computed tomography. Eur Radiol 2014, 24: 1878-88

### Internationale Zusammenarbeit

U. Hoffmann, MD, MPH, Massachusetts General Hospital, Boston: USA

D.S. Berman, MD, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles: USA

K. Yao, MD, Nanjing University, Nanjing: China

### Forschungsrelevante Großgeräte

Siemens Healthcare, Herzkatheter-Angiographieanlage (drei Labore)

Siemens Force Dual Source CT

St. Jude Medical, OCT-System

Biosense Webster (Johnson & Johnson), Carto 3 Biosense Webster, Electroanatomical Mapping System

# 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

- Aktivierung Neutrophiler Granulozyten
- Aktivierung synovialer Fibroblasten durch Mikropartikel bei der Rheumatoiden Arthritis (RA)
- Apoptose, Nekrose und NETose als Immunmodulatoren
- Ausgewählte Studien
- Immungenetik und Transplantationsimmunologie
- Klinische Infektionsimmunologie
- Mechanismen der Fibroblastenaktivierung in der Systemischen Sklerose (SSc)
- Molekulare Signalwege in der RA
- Pathomechanismen der Knochendestruktion bei der RA
- Risikofaktoren und Langzeitoutcome bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE)
- Rolle der 12/15 Lipoxigenase (12/15-LO) in der Immunantwort
- Stromazellen für die Osteoarthritis aus Fettgewebe
- Untersuchungen von Entzündungsmechanismen bei adultem Morbus 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

#### Aktivierung Neutrophiler Granulozyten

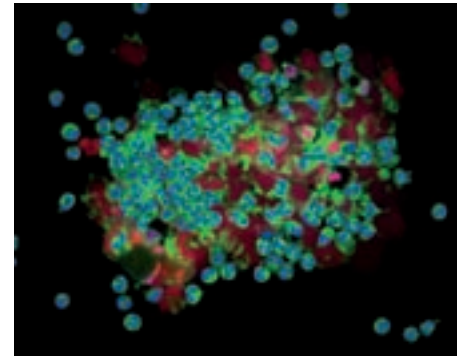
Projektleiter: Dr. M. Hoffmann  
Neutrophile sind Teil der Immunabwehr und kontrollieren Entzündungsreaktionen. Wir untersuchen den Einfluss von Neutrophilen auf Entstehung und Etablierung von entzündlichen Erkrankungen, wie Gicht-Arthritis, RA oder SLE. Schwerpunkt ist die Untersuchung von Neutrophil Extracellular Traps (NET), Oxidations- und Reduktionsreaktionen und die Regulation des Knochenstoffwechsels. Die in vitro oder im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse sollen zu neuen Therapiekonzepten für den Menschen weiterentwickelt werden.

#### Aktivierung synovialer Fibroblasten durch Mikropartikel bei der Rheumatoiden Arthritis (RA)

Projektleiter: Prof. Dr. J. Distler  
Mikropartikel werden von aktivierten und apoptotischen Leukozyten freigesetzt und akkumulieren in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit RA. Wir konnten zeigen, dass diese Mikropartikel einen neuen Mechanismus der interzellulären Kommunikation darstellen. Sie spielen eine wichtige Rolle für die chronische Entzündung und die progressive Gelenkdestruktion bei Patienten mit RA. Die Mechanismen der Aktivierung der Fibroblasten und therapeutische Ansätze zu deren Hemmung werden untersucht.

#### Apoptose, Nekrose und NETose als Immunmodulatoren

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. M. Herrmann  
Wir nutzen kontrollierte Suizidsysteme in Tumorzellen, um die Bedeutung reaktiver Sauerstoffintermediate und deren intrazelluläre Akkumulation zu analysieren. Wir konzentrieren uns vor allem auf deren Rolle als schadensassoziierte molekulare Muster und als Auslöser der allogenen Antitumorreaktionen in vivo. Außerdem untersuchen wir mit Hilfe von Bildgebung, Videomikroskopie und Durchflusszytometrie das durch MSU induzierte Fußödem als Beispiel steriler, durch Neutrophile verursachter Entzündung, um die Rekrutierung von Granulozyten an den Ort der Inflammation, die Bildung und Aggregation der NET zu charakterisieren.



Nanodiamanten induzieren NETose.

### Ausgewählte Studien

Projektleiter: Dr. J. Rech, Dr. A. Kleyer, Dr. A. Hueber, Dr. S. Bayat

Wir führen verschiedene nationale und internationale Phase Ib-IV Studien zur Untersuchung neuer Therapieansätze im Bereich der Rheumatologie durch, vor allem bei Biologika und Small-Molecules, die über eine Blockade pro-inflammatorischer Zytokine und Kinasen wirken. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Initiierung und Durchführung von Phase II Studien im Bereich der erosiven Fingerpolyarthritiden/-arthrose. Zudem werden im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien Gelenkseminals zur Standardisierung der Untersuchungstechnik bei RA-Patienten durchgeführt.

### Immungenetik und Transplantationsimmunologie

Projektleiter: PD Dr. B. Spriewald  
Inhalt ist die Versorgung des Eurotransplantbereiches des Transplantationsverbundes Nordbayern. Das von der European Federation of Immunogenetics akkreditierte Labor hat den Forschungsschwerpunkt Induktion von Transplantationstoleranz und Verhinderung der Transplantatarteriosklerose mittels der Applikation von Donor-Alloantigenen und der Blockade der T-Zell-Kostimulation. Ein wesentlicher Beitrag zur klinischen Forschung wird durch die Bestimmung von anti-HLA-Alloantikörpern geleistet. Das Labor bestimmt Zytokin-Polymorphismen und deren Krankheitsassoziation.

### Klinische Infektionsimmunologie

Projektleiter: Prof. Dr. T. Harrer  
Die Forschungsprojekte beschäftigen sich mit der Immunologie der HIV-Infektion, der Resistenzentwicklung und der Entwicklung neuer immunologischer Therapien und diagnostischer Verfahren, wie den Transfer von T-Zellrezeptoren und dem Immunmonitoring mit Hilfe elektroporierter mRNA. Neben der Entwicklung von

Therapieverfahren (HIV-Vakzinierung) erfolgte eine Beteiligung an klinischen Studien zur Erprobung innovativer Medikamente.

### **Fibroblastenaktivierung in der Systemischen Sklerose (SSc)**

Projektleiter: Prof. Dr. J. Distler

Bei der Sklerodermie kommt es zur Akkumulation von extrazellulärer Matrix mit fortschreitender Fibrosierung der betroffenen Organe. Selektive anti-fibrotische Therapien stehen nicht zur Verfügung. Die Fibrose bei SSc-Patienten entsteht durch eine Überproduktion von Matrixbestandteilen durch pathologisch aktivierte Fibroblasten. Die 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 Gelenkes aufgrund von Knorpel-/Knochenerosionen. Wnt-Signale scheinen ein Bindeglied zwischen der Entzündung und der strukturellen Gelenkzerstörung bei der Arthritis darzustellen. Wir beschäftigen uns daher mit dem Wnt-Signal-Netzwerk bei rheumatischen Erkrankungen. Insbesondere will diese Arbeitsgruppe die Regulation von Wnt-Signalen aufklären und versuchen, die durch falsch regulierte Wnt-Signale hervorgerufenen Knorpelschäden zu verhindern.

### **Pathomechanismen der Knochendestruktion bei der RA**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schett

Hier wird die Pathophysiologie der Knochendestruktion mit Hilfe experimenteller Arthritismodelle untersucht. Es stehen Untersuchungen über die Mechanismen der Aktivierung knochenabbauender Zellen und Hemmung knochenbauender Zellen im Vordergrund.

### **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.

### **Rolle der 12/15 Lipoxxygenase (12/15-LO) in der Immunantwort**

Projektleiter: PD Dr. G. Krönke

12/15-LO ist ein zentrales Enzym im Arachidonsäuremetabolismus. Wir untersuchen molekulare Wirkmechanismen der 12/15-LO und seiner Metabolite in Makrophagen und Dendritischen Zellen (DZ) sowie dessen Bedeutung bei der Phagozytose von apoptotischen Zellen und der Interaktion zwischen DZ und T-Lymphozyten. Wir analysieren die Rolle von 12/15-LO in Mäusenmodellen chronisch entzündlicher Erkrankungen.

### **Stromazellen für die Osteoarthritis aus Fettgewebe**

Projektleiter: Prof. Dr. G. Schett, Prof. Dr. A. Bozek

Das FP7-EU-geförderte Projekt ADIPOA entwickelt eine wirksame mesenchymale, stammzellbasierte Therapie zur Behandlung von Osteoarthritis, der häufigsten Form der Arthritis. Wir untersuchen die Verbesserung der Behandlungseffizienz durch genetische Modifikation von aus Fettgewebe gewonnenen Stammzellen in Mäusen.

### **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**

Scholtyssek C, Katzenbeisser J, Fu H, Uderhardt S, Ipseiz N, Stoll C, Zaiss MM, Stock M, Donhauser L, Böhm C, Kleyer A, Hess A, Engelke K, David JP, Djouad F, Tuckermann JP, Desvergne B, Schett G, Krönke G. PPAR $\beta/\delta$  governs Wnt signaling and bone turnover. Nat Med 2013, 19(5): 608-13

Harre U, Schett G. Bone research in 2012: the ups and downs of bone in health and rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2013, 9(2): 67-8

Schett G, Bozek A. Removing the bone brake. Cell Metab 2014, 20(3): 394-5

Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2014, 10(11): 62-70

Schauer C, Janko C, Munoz LE, Zhao Y, Kienhöfer D, Frey B, Lell M, Manger B, Rech J, Naschberger E, Holmdahl R, Krenn V, Harrer T, Jeremic I, Bilyy R, Schett G, Hoffmann M, Herrmann M. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. Nat Med 2014, 20(5): 511-7

Dees C, Schlottmann I, Funke R, Distler A, Palumbo-Zerr K, Zerr P, Lin NY, Beyer C, Distler O, Schett G, Distler JH. The Wnt antagonists DKK1 and SFRP1 are downregulated by promoter hypermethylation in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2014, 73(6):1232-9

### **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: Austria

Dr. D. McLroy, Université de Nantes: France

Prof. Dr. C. Jorgensen, CHU 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: UK

Prof. Dr. A. Manfredi, Immunologia Clinica, Milano: Italy

Prof. Dr. A. Tincani, Hospital and University of Brescia: Italy

Prof. Dr. O.-P. Rekvig, University of Tromsø: Norway

Prof. Dr. I. McInnes, University of Glasgow: Scotland

Prof. Dr. L. Klareskog, Karolinska Institutet, Stockholm: Sweden

Prof. Dr. P.-P. Tak, University of Amsterdam: The Netherlands

Prof. Dr. J. van de Winkel, University Medical Center Utrecht: The Netherlands

Prof. Dr. A. Vandamme, Prof. Dr. R. Lories, Katholieke Universiteit 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: The Netherlands

Prof. Dr. D.S. Pisetzky, Durham University: UK

Prof. Dr. B. Walker, Boston Medical Center: USA

Prof. Dr. G. Firestein, University of California, San Diego: USA

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

27. - 28.06.2014: Crystal clear workshop, Erlangen

### **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 miRNA 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

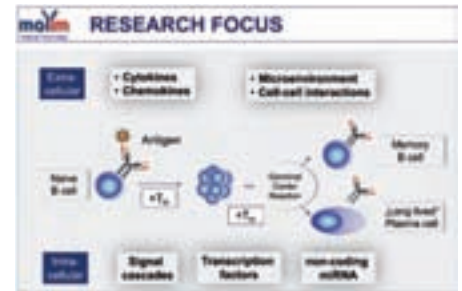
Die Molekular-Immunologische Abteilung wurde als eigenständige Abteilung der Medizinischen Klinik 3 1997 gegründet. Neben dem Abteilungsleiter arbeiten noch ein Professor emeritus (Prof. Dr. Dr. h.c. J.R. Kalden), sieben promovierte Wissenschaftler, sechs naturwissenschaftlich Promovierende, zwei technische Beschäftigte, eine Sekretärin und wechselnde Bachelor-, Masterstudierende und Praktikanten in den Räumlichkeiten im NFZ. Neben der grundlagenorientierten Erforschung der humoralen Immunität, insbesondere der B-Zellbiologie, wird 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 Zellkul-

tursystemen analysiert werden. Nachfolgend werden neue Mausmodelle mittels homologer Rekombination in ES-Zellen und Blastozysteninjektion sowie durch Pronukleusinjektion etabliert und untersucht. Die Abteilung ist durch ihre führende Rolle bei DFG-Forscherverbünden (GK 1660 und FOR 832; siehe eigene Berichte) lokal und durch den Arbeitskreis Biologie der B-Lymphozyten in der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) national hervorragend vernetzt.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist 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.

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 antikörperproduzierenden Plasmazellen oder zu Gedächtnis-B-Zellen differenzieren.



### Forschung

#### Die Rolle von miRNA bei der B-Zellreifung und der Pathogenese des multiplen Myeloms

Projektleiter: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. J. Wittmann

MiRNA (microRNA), kleine, nicht-kodierende RNA (Ribonucleinsäure), kontrollieren die Expression von spezifischen Zielgenen post-transkriptionell über die Bindung an den 3'-untranslatierten Bereich von mRNA (messenger RNA), was entweder die Translation verhindert oder zum Abbau der jeweiligen mRNA führt. Gegenwärtig wird die Beteiligung von miRNA an der Entwicklung normaler und entarteter B-Zellen sowie an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen untersucht. Dazu wurden bereits Expressionsprofile von miRNA 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 miRNA.

#### Nonsense-Codon vermittelter Abbau (NMD) von nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)

Projektleiter: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. J. Wittmann

Nonsense-mRNA entstehen während der B-Zellreifung als Folge einer fehlerhaften VDJ-Umlagerung. Da diese fehlerhaften mRNA zu potentiell toxischen Proteinen umgeschrieben werden können, ist die Aufklärung der Kontrollmechanismen des NMD solcher mRNA 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 anschließende massenspektroskopische Analyse neue Interaktions-

partner identifiziert und deren Rolle innerhalb des Abbaus von fehlerhaften mRNA 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-B-Zell-Rezeptors (prä-BZR). Durch Transkriptom- und Proteomanalysen konnten wir bereits zahlreiche zelluläre Komponenten der prä-BZR-Signalkaskade identifizieren, u. a. den Transkriptionsfaktor Krüppel-like Factor 2 (KLF2) und einige kleine, nicht kodierende miRNA. 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-lymphoiden 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. Ein neues Kandidatengenen für die Terminierung der Expansion von prä-B-Zellen ist der mit KLF2 nahe verwandte Faktor KLF4. Durch Analysen eines KLF2/KLF4 doppelt-defizienten Mausmodells soll die Funktion von KLF4 in der frühen B-Zellreifung im Detail 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 im Körper lokalisiert sind. Der als Zielgen des Prä-BZR identifizierte Transkriptionsfaktor KLF2 spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung, Aktivierung und richtigen Positionierung von B-Zellen in der Peripherie. Untersuchungen eines Mausmodells mit einer B-zell-spezifischen Deletion von KLF2 zeigten, dass KLF2 unter anderem 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. Dazu werden vergleichende Transkriptomanalysen von „normalen“ Plasmazellen und KLF2-defizienten Plasmazellen durchgeführt.

### **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 selektioniert werden. Gleichzeitig ist eine negative Selektion erforderlich, bei der selbstreaktive B-Zellen aussortiert werden. Zudem muss der BZR in der Lage sein, fremde Substanzen (= Antigene) jeglicher Struktur zu erkennen, ohne dass das humorale Immunsystem darauf mit Hypersensitivitätsreaktionen, wie IgE vermittelte Typ I Allergie, zu reagieren. Die verschiedenen Anforderungen, die im Zuge der Entstehung, Entwicklung und Selektion an den BZR gestellt werden, erfordern daher eine fein abgestimmte intrazelluläre Signalübertragungsmaschinerie, deren Elemente einerseits bislang noch nicht vollständig charakterisiert sind und andererseits von anderen Rezeptoren, z. B. CD40, angesteuert werden. Das Hauptziel dieses Projektes ist die Identifizierung neuer Signalelemente in B-Zellen. Dabei wurden bisher drei Adaptorproteine entdeckt, deren Funktion einerseits bei proximalen und distalen Signalen des BZR und andererseits bei anderen Rezeptoren auf B-Zellen, z. B. CD40, untersucht wurde.

### **Lehre**

Die Molekular-Immunologische 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, Bachelor- und Masterarbeiten eingebettet in die aktuelle Forschung der Abteilung anzufertigen. Die Promovierendenausbildung erfolgt im Rahmen des GK 1660. Der Forschergruppen FOR 832 und des Integrierten GK im Transregio130 beinhalten 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**

Brachs S, Lang C, Buslei R, Purohit P, Fühnrohr B, Kalbacher H, Jäck HM, Mielenz D. Monoclonal antibodies to discriminate the EF hand containing calcium binding adaptor pro-

teins EFhd1 and EFhd2. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2013, 32(4): 237-45.

Gabler J, Wittmann J, Porstner M, Renz H, Jäck HM, Abram M, Zemlin M. Contribution of microRNA 24-3p and Erk1/2 to interleukin-6-mediated plasma cell survival. *Eur J Immunol* 2013, 43(11): 3028-37

Brachs S, Turqueti-Neves A, Stein M, Reimer D, Brachvogel B, Bösl M, Winkler T, Voehringer D, Jäck HM, Mielenz D. Swiprosin-1/EFhd2 limits germinal center responses and humoral type 2 immunity. *Eur J Immunol* 2014, 44(11): 3206-19

Freitag J, Heink S, Roth E, Wittmann J, Jäck HM, Kamradt T. Towards the generation of B-cell receptor retrogenic mice. *PLoS ONE* 2014, 9(10): e109199

Winkelmann R, Sandrock L, Kirberg J, Jäck HM, Schuh W. KLF2-a negative regulator of pre-B cell clonal expansion and B cell activation. *PLoS ONE* 2014, 9(5): e97953

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

27. – 29.09.2013: 4<sup>th</sup> International GK Symposium „Regulators of Adaptive Immunity“

### **Internationale Kooperationen**

Prof. Dr. K. Knight, Loyola University of Chicago, Chicago: USA

Prof. Dr. M. Wabl, University of California, San Francisco: USA

### **Großgeräte**

Hochgeschwindigkeits-Zellsorter mit 5 Lasern

Beckman Coulter Flow analyzer

# 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 Lehrstuhles 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), dem SFB 423 (Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen) und der German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studie (siehe eigener Bericht), und haben somit großen Anteil am Forschungsschwerpunkt „Nieren- und Kreislaufforschung“ 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 GCKD Studie, durchgeführt (siehe eigener Bericht). Unter Leitung des Erlanger Studienzentrums kooperieren neun Regionalzentren und mehrere Institute an anderen Universitäten, um 5.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung bis zu zehn Jahre 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 und an menschlichem Nierengewebe sowie Tierexperimente durchgeführt. Ein anderer Projektbereich umfasst Untersuchungen des Einflusses der autonomen Innervation der Niere auf entzündliche Vorgänge bei Nephritiden.

### Pathophysiologische Relevanz Hypoxie-induzierter Genexpression

Ein Pathomechanismus, der besonders intensiv bearbeitet wird, betrifft die Rolle von Hypoxie im Rahmen von Nierenschäden. Im Mittelpunkt steht dabei die Regulation und funktionelle Bedeutung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren HIF-1 und HIF-2.

Ausgehend von Untersuchungen zu deren physiologischer Expression und der sie regulierenden Enzyme wird die Aktivierung des HIF Systems bei unterschiedlichen Nierenerkrankungen untersucht und getestet, ob der Verlauf von Nierenschäden durch Modulation des Systems beeinflusst werden kann. 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, mit besonderem Fokus auf Fibroseentstehung, die Transformation von Epithelzellen und das Wachstum von Nierenzysten.

### Pathogenese der arteriellen Hypertonie und ihrer Endorganschäden

Im Mittelpunkt dieses Forschungsschwerpunktes stehen Untersuchungen zu den durch hohen Blutdruck induzierten Endorganschäden an Nieren, Herz, Augen und Gefäßen und zur Ätiologie und Pathogenese der Hypertonie.

Einen Schwerpunkt bilden Studien zum Salzhaushalt, die der Hypothese nachgehen, dass nicht osmotisch aktive Kochsalzspeicher im Organismus existieren, deren Kapazität wesentlichen Einfluss hat auf das Blutdruckverhalten. Besondere Relevanz scheinen diese Mechanismen in der Haut zu haben, wo Veränderung der Kochsalzzufuhr die Neubildung von Lymphgefäßen beeinflusst. Mit Hilfe von Bilanzstudien unter anderem 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. Einen besonderen Schwerpunkt der letzten Jahre stellten Untersuchungen zur Effektivität und zum Stellenwert der renalen Denervation bei Hypertonikern dar.

### Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen

In Kooperation mit der Urologischen Klinik und der Chirurgischen Klinik werden pro Jahr bis zu

100 Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt, einschließlich Lebendnierentransplantationen. Die Lebendnierenspende 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.

#### **Systemische Auswirkungen von Nierenerkrankungen und Nierenersatztherapie**

Über 10 % der Bevölkerung haben eine chronische Nierenerkrankung, gemessen an einer Einschränkung der Filtrationsleistung und/oder einer vermehrten Eiweißausscheidung im Urin. Damit sind das Risiko eines progredienten Funktionsverlustes sowie ein erheblich gesteigertes kardiovaskuläres Risiko verbunden. Forschungsprojekte des Lehrstuhles beschäftigen sich in diesem Zusammenhang mit epidemiologischen Fragestellungen, Aspekten der Versorgungsforschung, den Ursachen des erhöhten kardiovaskulären Risikos und der Optimierung der Nierenersatztherapie.

Zum Teil in Kooperation mit der Medizinischen Klinik 2 werden Atherogenesemechanismen und die spezifischen Auswirkungen eingeschränkter Nierenfunktion auf Gefäßveränderungen untersucht. Dazu gehören z. B. experimentelle Untersuchungen zur Rolle von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und zur verminderten Gefäßneubildung bei Niereninsuffizienz.

Zu den systemischen Auswirkungen von Nierenerkrankungen gehören typischerweise eine Anämie und Störungen des Kalzium-Phosphathaushaltes, die beide auch kardiovaskuläre Risikofaktoren sind. Hierbei nimmt die Medizinische Klinik 4 in Kooperation mit regionalen Dialysezentren an zahlreichen Multicenterstudien teil. Eine seltene Komplikation der Anämietherapie mit rekombinantem Erythropoetin (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 kreuzreagierenden EPO-Mimetikum federführend 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 nordbayeri-

sche SepNet Regionalzentrum beteiligt sich an zahlreichen Beobachtungs- und Therapiestudien.

#### **Lehre**

Der Lehrstuhl für Innere Medizin IV trägt mit den Kliniken in Erlangen und Nürnberg zum gesamten curricularen Lehrangebot im Bereich der Inneren Medizin bei, einschließlich 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**

Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen, Levey AS, Levin A. Evolving Importance of Kidney Disease: From Subspecialty to Global Health Burden. *Lancet* 2013, 382: 158-69

Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, Muller DN, Hafler DA. Sodium Chloride Drives Autoimmune Disease by the Induction of Pathogenic Th17 Cells. *Nature* 2013, 496: 518-22

Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Sobotta PA, Veelken R, Spies A, Ukena C, Laufs U, Uder M, Böhm M, Schmieder RE. Renal Denervation in Moderate Treatment-Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013, 6: 1880-6

Buchholz B, Schley G, Faria D, Kroening S, Willam C, Schreiber R, Klanke B, Burzlaff N, Jantsch J, Kunzelmann K, Eckardt KU. Hypoxia-Inducible Factor-1  $\alpha$  Causes Renal Cyst Expansion through Calcium-Activated Chloride Secretion. *J Am Soc Nephrol* 2014, 25: 465-74

Ekici AB et al. Renal Fibrosis Is the Common Feature of Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Diseases Caused by Mutations in Mucin 1 or Uromodulin. *Kidney Int* 2014, 86: 589-99

Jacobi J, Rebhan D, Heller K, Velden J, Hilgers KF, Wullich B, Eckardt KU, Amann KU. Donor Acute Kidney Injury (AKI) and Short-Term Graft Outcome in Renal Transplantation. *Clin Transplant* 2014, 28: 1131-41

#### **Internationale Zusammenarbeit**

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite: [www.medizin4.uk-erlangen.de](http://www.medizin4.uk-erlangen.de).

#### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

02.03.2013: Intensivsymposium, Klinikum Nürnberg Süd

30.11.2013: Post ASN Fortbildung, Nürnberg

15.02.2014: Intensivsymposium, Klinikum Nürnberg Süd

29.11.2014: Post ASN Fortbildung, München



# 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 (alloSCT)
- CD4<sup>+</sup> T-Zell-basierte Immuntherapie
- Immunregulation der alloSCT
- Immunregulation der Tumorbologie und der SCT
- Immuntherapie und magnetische Durchflussszytometrie mit CD4<sup>+</sup> 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 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 neun promovierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, elf Promovierenden und zwölf technischen Assistentinnen durchgeführt.

### Forschung

#### Adoptive T-Zell-Therapie

Projektleiter: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. M. Aigner, Dr. S. Völkl  
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 tumorspezifischen T-Zellen erreicht werden kann.

Eine besondere Rolle bei der Regulation des Immunsystems kommt der Population von humanen TCR $\alpha/\beta^+$  CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> 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.

Förderung: DFG, IZKF

#### Adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSCT)

Projektleiter: Dr. J. Winkler, Prof. Dr. T. Winkler, Prof. Dr. M. Mach

Das Ziel dieses Projektes ist es, eine neuartige Therapiestrategie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten zur Verbesserung der humoralen Immunantwort in Patienten nach alloSCT zu entwickeln und klinisch zu testen. Wir entwickelten ein Phase I/IIa-Studienprotokoll, bei dem transplantierte Patienten vier Monate nach der Stammzelltransplantation aufgereinigte B-Lymphozyten vom ursprünglichen Stammzellspender erhalten. Die allo genen B-Lymphozyten werden als Einmalgabe den Patienten in vier Dosisstufen verabreicht. Wir haben bereits die erste Dosisstufe im IV. Quartal 2014 abgeschlossen und konnten eine gute Verträglichkeit hinsichtlich des Auftretens einer Graft-versus-host-Reaktion und der Übertragung von EBV zeigen.

Förderung: SFB 643 „Zelluläre Immunintervention“ (siehe eigener Bericht, Teilprojekt C9)

#### CD4<sup>+</sup> T-Zell-basierte Immuntherapie

Projektleiterin: PD Dr. A.N.Kremer

Bei der HLA-gematchten, allogenen SCT 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 restringierten MiHA konnten wir eine Gruppe an Antigenen identifizieren, deren Präsenz 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<sup>+</sup> T-Zell-medierte Abstoßung MHC Klasse II negativer Tumoren via indirekter Antigenpräsentation in Mäusen und dabei beteiligten, intrazellulären Mechanismen.

Förderung: ELAN, IZKF, Jung Stiftung

#### Immunmetabolismus in der Tumorbologie und der SCT

Projektleiter: PD Dr. D. Mougiakakos

Unsere Gruppe beschäftigt sich mit den Veränderungen von Stoffwechsel und Immunsystem in Tumorerkrankungen und nach Stammzelltransplantation. Tumore können Funktionen des Immunsystems beeinträchtigen und sich so einer immunologischen Kontrolle entziehen. Ein besseres Verständnis der verantwortlichen (metabolischen) Mechanismen soll dabei helfen, neue Ansätze für die Tumorthherapie zu entwickeln. Darüber hinaus wollen wir Erkenntnisse aus der Tumorbologie nutzen, um Strategien für eine gezielte Immunabschwächung zu entwickeln. Diese sollen Grundlage für neue Ansätze zur Behandlung von GvHD nach Stammzelltransplantation sein. Zu unseren Schwerpunkten gehören

- die Immunregulation durch den Stoffwechsel in malignen Zellen,
- myeloide suppressive Zellen in Tumoren und nach Stammzelltransplantation und
- die Mechanismen der Immunsuppression durch mesenchymale Stammzellen.

Förderung: ELAN, IZKF, Deutsche Krebshilfe, European Hematology Association, Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, Elitenetzwerk Bayern

#### Immuntherapie und magnetische Durchflussszytometrie mit CD4<sup>+</sup> T-Zellen

Projektleiter: Dr. J. Bosch

Forschungsschwerpunkte dieser Arbeitsgruppe sind die Immuntherapie mit CD4<sup>+</sup> T-Zellen für die Behandlung des Melanoms am Auge und die Entwicklung eines magnetischen Durchflussszytometers. Es wird untersucht, welche Immunzellen ins Melanom am Auge infiltrieren und ob uveale Melanom-Vakzine verschiedene CD4<sup>+</sup> T-Zellen aktivieren. Die Entwicklung eines magnetischen Durchflussszytometers ist fokussiert auf die Frage, inwieweit die magnetische Durchflussszytometrie hinsichtlich Sensitivität, Wiederfindungsrate und Selektivität mit optischer Durchflussszytometrie vergleichbar ist. Ziel ist die

Detektion von u. a. CD4<sup>+</sup> T-Zellen und primären Tumorzellen in Zellkultursystemen, in aufbereitetem Vollblut sowie in Patientenmaterial aus der klinischen Routine.

Förderung: DFG, 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 Sezernierung 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. Wir untersuchen den Einfluss von MTA auf die Aktivierung, Proliferation und Effektor-Funktionen von CD4 und CD8 positiven T-Zellen im Rahmen einer klinischen Forschergruppe in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Regensburg.

Förderung: 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 werden das hämatopoetische Stroma hochmaligner Lymphome und die Beeinflussung des Immune-Escape durch Stromazellen untersucht. Ein zweiter Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung virusspezifischer T-Zellen gegen CMV und EBV. Es konnte 2014 eine multizentrische klinische Phase I Studie zur Prävention der Reaktivierung beider Viren bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation gestartet werden. Neben konventionellem Immunmonitoring für virusspezifische T-Zellen wird im Rahmen des SFB 643 (siehe eigener Bericht) 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: DFG, Deutsche Krebshilfe, BayImmuNet

### HLA Labor

Projektleiter: Prof. 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 Medizinstudierenden 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

Helou M, Reisbeck M, Tedde SF, Richter L, Bär L, Bosch JJ, Stauber RH, Quandt E, Hayden O. Time-of-flight magnetic flow cytometry in whole blood with integrated sample preparation. *Lab Chip* 2013, 13(6): 1035-8

Aigner M, Feulner J, Schaffer S, Kischel R, Kufer P, Schneider K, Henn A, Rattel B, Friedrich M, Baeuerle PA, Mackensen A, Krause SW. 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* 2013, 27(5): 1107-15

Kremer AN, van der Meijden ED, Honders MW, Pont MJ, Goeman JJ, Falkenburg JH, Griffioen M. Human leukocyte antigen-DO regulates surface presentation of human leukocyte antigen class II-restricted antigens on B cell malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20(5): 742-7

Tudor CS, Bruns H, Daniel C, Distel LV, Hartmann A, Gerbitz A, Buettner MJ. Macrophages and dendritic cells as actors in the immune reaction of classical Hodgkin lymphoma. *PLoS One* 2014, 9(12): e114345

Rensing-Ehl A et al. Abnormally differentiated CD4<sup>+</sup> or CD8<sup>+</sup> T cells with phenotypic and genetic features of double negative T cells in human Fas deficiency. *Blood* 2014, 124(6): 851-60

Jitschin R, Braun M, Büttner M, Dettmer-Wilde K, Bricks J, Berger J, Eckart MJ, Krause SW, Oefner PJ, Le Blanc K, Mackensen A, Mougiakakos D. CLL-cells induce IDOhi CD14<sup>+</sup>HLA-DRlo myeloid-derived suppressor cells that in-

hibit T-cell responses and promote TRegs. *Blood* 2014, 124(5): 750-60

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. R. Kiessling, Karolinska Institutet, Stockholm: Sweden

Prof. Dr. J.H.F. Falkenburg, Leiden University, Leiden: The Netherlands

B.R. Ksander, Ph.D., Harvard Medical School, Boston: USA

### Forschungsrelevante Großgeräte

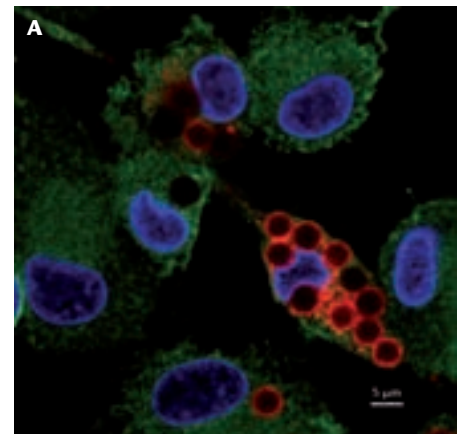
Applied Biosystems, Sequencer AB Genetic Analyser 3130

Becton Dickinson, FACS Canto II

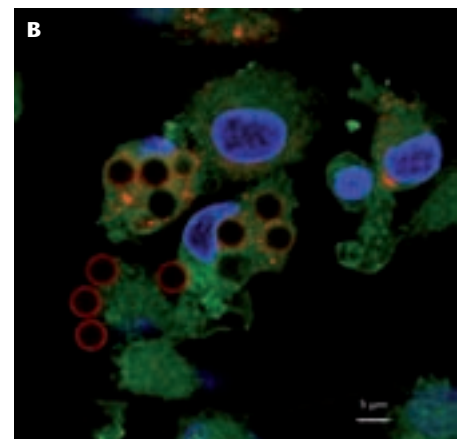
Seahorse Bioscience, XFe96 Analyzer

### Kongresse

14. – 15.03.2013 Cellular Therapy – 7<sup>th</sup> International Symposium on the Clinical Use of Cellular Products, Erlangen



aAPCCD47<sup>+</sup> are protected from phagocytosis of human macrophages.



Confocal image of (A) aAPC or (B) aAPCCD47<sup>+</sup> after co-culture (2 h) with human macrophages. aAPC/aAPCCD47<sup>+</sup> were stained with a succinimidylester-Alexa647 prior to co-culture and macrophages were visualized by DAPI (blue) and anti-CD11b (green) staining. CD47on artificial antigen presenting cells (aAPC) inhibits phagocytosis by macrophages. (Bilder: Dr. H. Bruns)

# 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 (MKG) 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 17 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 (PECM) 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 gemein-

sam mit der Zahnklinik 2 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 verfolgt, u. a. eine Hypothese zur Entstehung der ausschließlich im Kieferknochen auftretenden Antiresorptiva-assoziierten Knochennekrose. Der Fokus liegt dabei auf der Signaltransduktion von neuroektodermalen und periostalen Progenitorzellen. Weiterhin werden patientenabhängige Faktoren isoliert, die die Genese der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose begünstigen. Ein Tiermodell am Schwein dient der 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 periimplantärem Hart- und Weichgewebe unabdingbar. Ein Forschungsschwerpunkt liegt auf der Modulation und Optimierung periimplantärer Gewebe im Rahmen der kaufunktionellen Rehabilitation stark atropher Kiefer mittels implantatgetragenen Zahnersatzes. Dies bezieht sich auf die präklinische und klinische Untersuchung neuer Techniken und Materialien zur Regeneration von Kieferdefekten und die Langzeitstabilität vertikaler Kieferaugmentate als auch auf die Regeneration periimplantärer Weichgewebe und deren Einfluss auf die Gesundheit periimplantärer Strukturen.

### Tumorforschung

Die Therapie fortgeschrittener Karzinome der Mundhöhle beinhaltet die operative Entfernung sowie primäre Rekonstruktion der Defekte mit-

tels mikrochirurgischen Gewebetransfers. Auch im Rahmen von Tumorrezidiven oder ausgeprägten Knochennekrosen nach Bestrahlung erfahren Patienten in der Regel eine erneute Operation mit mikrochirurgischer Rekonstruktion. Das dann bereits vorbestrahlte Gewebe mit den darin enthaltenen Anschlussgefäßen für die Transplantate stellt mit den atherosklerotisch-ähnlichen Läsionen und einer erhöhten zellulären Infiltration der Gefäßwände bei Erhöhung von pro-inflammatorischen und pro-koagulatorischen Mediatoren ein kompromittiertes Anastomose-Gefäß dar. Innerhalb einer klinischen Studie werden die funktionellen und morphologischen Veränderungen der Endothelzellen und deren Einfluss auf das postoperative Perfusionsverhalten innerhalb mikrovaskulärer Transplantate an vorbestrahlten gegenüber nichtbestrahlten Patienten untersucht. Hierfür erfolgt ein postoperatives Perfusion-Monitoring der mikrovaskulären Transplantate mittels Laser-Doppler-Spektrophotometrie sowie eine intraoperative Fluoreszenzangiographie zur Flussmessung der Transplantatdurchblutung. Zur Bestimmung der gesamtzirkulatorischen, perioperativen Endotheldysfunktion wird eine noninvasive, ultraschallgestützte Messmethodik in vivo am Patienten durchgeführt und auf ihre klinische Anwendbarkeit bei dieser Problematik hin evaluiert. Des Weiteren soll im Rahmen dieser Studie der prädiktive Wert der Bestimmung von Intima-Media-Dicke sowie der arteriellen Steifigkeit der transplantatversorgenden Halsgefäße mittels präoperativ durchgeführter Ultraschalluntersuchung auf die postoperative Transplantatperfusion hin untersucht werden. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist das verbesserte pathomechanistische Verständnis der Perfusionsstörungen von mikrovaskulären Transplantaten als Grundlage für die zukünftige Anwendung von z. B. medikamentösen Therapieansätzen zur Reduktion von perioperativen Komplikationen. Ein weiterer Schwerpunkt war der Einfluss des Immunsystems auf die Tumorprogression. Wir konnten aufzeigen, dass eine Assoziation von histomorphologischen Parametern mit der Makrophagenpolarisierung in oralen Plattenepithelkarzinomen und in den regionären Lymphknoten besteht. Nach der Krebsstammzellhypothese existiert eine kleine Zellpopulation mit Stammzeileigenschaften, 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.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Expressionsraten von stammzellspezifischen Markern in Leukoplakien, den häufigsten Vorstufen des PECM, gegenüber normaler Mundschleimhaut gesunder Probanden erhöht sind. Diese Veränderungen können auf das Vorkommen von Zellen mit Stammzeleigenschaften, die für die Tumorentstehung verantwortlich sind, zurückgeführt werden. Leukoplakie der Mundhöhle, die vermehrt Zellen mit Stammzeleigenschaften besitzen, sollten somit ein erhöhtes Risiko zur malignen Transformation bergen. Ziel der Studie ist es zu prüfen, ob eine Überexpression von Stammzellgenen im Gewebe auf die Entwicklung eines PECM in einem Fünfjahreszeitraum hinweist. Ziel eines weiteren Projektes ist die Entwicklung einer minimal-invasiven Methode zur Diagnose, Prognose und dem klinischen Monitoring des PECM.

### 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. Im Rahmen eines Forschungsprojektes werden Funktion und Anwendung neuartiger biomimetischer und biofunktioneller Materialien evaluiert.

In Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Laserzentrum wird die gewebespezifische Laserchirurgie untersucht. Der Schwerpunkt liegt hierbei in der Schonung von spezifischem Gewebe durch die berührungsfreie Gewebedifferenzierung bei Weich- und Hartgewebeschirurgie. Hintergrund ist, 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 gewebespezifisch steuern und kontrollieren. Die Gewebedifferenzierung wird einerseits ermöglicht durch spektroskopische Messung der diffusen Reflektion 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 ermöglicht den Entwurf eines Sensor- und Prozessregelungskonzeptes, das den Laserabtrag gewebeselektiv regelt. Das Lasersystem kann schichtweise Knochen abtragen und schaltet bei Eintritt ins Weichgewebe durch einen integrierten Regelkreis ab.

### Lehre

Die MKG unterrichtet Studierende der Medizin und Zahnmedizin schwerpunktmäßig im klinischen Abschnitt des Studiums. Für die Zahnmedizin übernimmt die MKG die theoretische und praktische Ausbildung im zahnärztlichen Röntgen. 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 Zahnmedizinistudenten (I-LECT), die Ringvorlesung Notfallmedizin, Vorlesungen im Rahmen des SAOT-Graduiertenkolleges (Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies) sowie die Vorlesung im interdisziplinären Kolloquium „Automatische Sprachverarbeitungstechniken bei Sprach-, Sprech- und Stimmstörungen“ der Technischen Fakultät. Zur Entwicklung und Verbesserung chirurgischer Fertigkeiten in der zahnärztlichen Chirurgie werden Modellübungskurse und Patientensimulationen dentoalveolärer Eingriffe angeboten.

Die Möglichkeit zur Hospitation wird von Studierenden der medizinischen Fächer genauso genutzt wie von Postgraduierten.

### Ausgewählte Publikationen

Lutz R, Prechtl C, Nonhoff J, Weisel T, Damien CJ, Schlegel KA. Biofunctionalization of the implant surface with different concentrations of a synthetic peptide (P-15). *Clin Oral Implants Res* 2013, 24(7): 781-6

Ries J, Vairaktaris E, Kintopp R, Baran C, Neukam FW, Nkenke E. Alterations in miRNA expression patterns in whole blood of OSCC patients. *In Vivo* 2014, 28(5): 851-61

Wehrhan F, Amann K, Möbius P, Weber M, Preidl R, Ries J, Stockmann P. BRONJ-related jaw bone is associated with increased Dlx-5 and suppressed Osteopontin-implication in the site specific alteration of angiogenesis and bone turnover by Bisphosphonates. *Clin Oral Invest* 2014 Dec 3

Wehrhan F, Büttner-Herold M, Hyckel P, Möbius P, Preidl R, Distel L, Ries J, Amann K, Schmitt C, Neukam FW, Weber M. Increased malignancy of oral squamous cell carcinomas (oscc) is associated with macrophage polarization in regional lymph nodes – an immunohistochemical study. *BMC Cancer* 2014, 14(1): 522

Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Neukam FW, Schlegel KA. Anorganic bovine bone (ABB) vs. autologous bone (AB) plus ABB in maxillary sinus grafting. A prospective non-randomized clinical and histomorphometrical trial. *Clin Oral Implants Res* 2014 Apr 15. doi: 10.1111/clr.12396

### Internationale Zusammenarbeit

Dr. E. Felszhegy, Semmelweis-University, Budapest: Hungary

Prof. Dr. Dr. E. Vairaktaris, University of Athens, Athens: Greece

Dr. J. Wolfaardt, Ph.D., University of Alberta, Alberta: Canada

### Forschungsrelevante Großgeräte

Zeiss Operationsmikroskop Pentero 900 mit Flow 800



# 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 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 Wirbelsäulenchirurgie, der Neuroonkologie, der pädiatrischen Neurochirurgie sowie der Epilepsiechirurgie. Dabei kommen neben der routinemäßigen Anwendung der modernen mikrochirurgischen Methoden endoskopische Verfahren, intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring, die Neuronavigation, die intraoperative Magnetresonanztomographie und das an dieser Klinik entwickelte DiVA (Dual Intraoperative Visualisation Approach)-Verfahren 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 be-

arbeiten, aber als gemeinsame Schnittstelle die BrainSuite, bestehend aus intraoperativem 1,5 T-Kernspintomographen und integrierter Navigation, nutzen.

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. In einem weiteren Forschungsprojekt haben wir die Fluoreszenz-geführte Tumorsektion mit 5-ALA (5-Aminolävulinsäuren) mit der intraoperativen Kernspintomographie kombiniert und als sogenanntes DiVA-Verfahren etabliert.

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 Tumordinvasion in Faserbündel und Auswirkungen auf die Visualisierung und das 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: 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 medika-

mentöser Therapieverfahren auf die Hypophysenfunktion und Übersekretionszustände durch die Evaluation von Funktionstesten und Verlaufsuntersuchungen, z. B. im Rahmen der „Acrostudy“ (Anwendungsbeobachtung und Referenzzentrum für die MR-Verlaufsstudie der medikamentösen Therapie mit Somavert®) untersucht. Auch der Effekt von Somatostatin-Analogen auf die Größe von Wachstumshormon (GH)-sezernierende Hypophysenadenome wird in klinischen Studien geprüft. Diese Untersuchungen werden durch die Firmen Pfizer und Novartis unterstützt. Die Effektivität neuer intraoperativer Technologien bei Operationen von Hypophysenadenomen und Kraniopharyngiomen wird geprüft. Dazu gehört auch die Verwendung endoskopischer Operationsverfahren, insbesondere der endoskopisch-assistierte 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 (Prof. Dr. C. Schöfl, jetzt Medizinische Klinik 1). In einer Kooperation mit dem Radiologischen Institut werden die Körperzusammensetzung, insbesondere der Körper-, Leber- und Muskelfettgehalt bei Patienten mit Hypophysenausfällen und bei Patienten mit einer vermehrten GH (growth hormone)- 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 werden 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 Therapie-

option für die Patienten ergeben könnte (individualisierte Medizin). (GH)-sezernierende Hypophysenadenomzellen werden hinsichtlich ihres Rezeptorstatus und ihrer Signalverarbeitung in vitro charakterisiert. Im Zentrum stehen 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 14 Monaten zu den bösartigsten Tumoren überhaupt. Gegen die hohe proliferative Aktivität und die diffuse Gehirninvasion sind derzeit keine Erfolg versprechenden Therapien verfügbar. Die Untersuchung und Charakterisierung molekularer Mechanismen der Tumprogression 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 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 (macrophage migration inhibitory factor), 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 werden von der DFG 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

Eyüpoglu IY, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome. *Nat Rev Neurol* 2013, 9(3): 141-51

Wolf IM, Fan Z, Rauh M, Seufert S, Hore N, Buchfelder M, Savaskan NE, Eyüpoglu IY. Histone deacetylases inhibition by SAHA/Vorinostat normalizes the glioma microenvironment via xCT equilibration. *Sci Rep* 2014, 4: 6226

Berkmann S, Schlaffer S, Nimsy C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Intraoperative high-field MRI for transsphenoidal reoperations of nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2014, 121(5): 1166-75

Fan Z, Sehm T, Rauh M, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan NE. Dexamethasone alleviates tumor-associated brain damage and angiogenesis. *PLoS One* 2014, 9(4): e93264

Roessler K, Sommer B, Grummich P, Coras R, Kasper BS, Hamer HM, Blumcke I, Stefan H, Buchfelder M. Improved resection in lesional temporal lobe epilepsy surgery using neuronavigation and intraoperative MR imaging: favourable long term surgical and seizure outcome in 88 consecutive cases. *Seizure* 2014, 23(3): 201-7

Sehm T, Fan Z, Weiss R, Schwarz M, Engelhorn T, Hore N, Doerfler A, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan NE. The impact of dietary isoflavonoids on malignant brain tumors. *Cancer Med* 2014, 3(4): 865-77

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. T. Lei, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan: China

Prof. Dr. A. Devin, Université Bordeaux, Bordeaux: France

Prof. Dr. I. Shachar, Weizmann Institute of Science, Rehovot: Israel

Prof. Dr. R. Bucala, Yale University School of Medicine, New Haven: USA

Prof. Dr. D.L. Kleinberg, New York University Langone Medical Center, New York: USA

# 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
- Epilepsie
- Neuroimmunologie
- Schmerz und funktionelle Bildgebung
- Autonomes Nervensystem
- Neuromuskuläres Zentrum
- Dystonien und Botulinumtoxintherapie
- Kognitive Neurologie

### Struktur der Einrichtung

Die Neurologische Klinik zählt zu den größten in Deutschland und behandelt jährlich über 4.500 stationäre und über 17.000 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. 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 Epilepsiezentrum Erlangen (EZE) mit Monitoringeinheit und interdisziplinärer Epilepsiechirurgie. Durch das von unserer Klinik koordinierte Schlaganfallnetzwerk und eine Vielzahl von Spezialambulanzen profitieren schließlich Patienten weit über die Metropolregion hinaus von der neurologischen Behandlungskompetenz. 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. D. Staykov (Notambulanz)

Intensivmedizin: Wesentliche Schwerpunkte bestehen in der klinischen Forschung und dem Transfer grundlagenexperimenteller Untersuchungen zum Patienten. Beispiele für unsere Forschung stellen dar: antiödematöse Therapieansätze nach Hirnblutung, Temperaturmanagement bei Subarachnoidalblutungen und Ischämien (u. a. Leitung der europaweiten Studie EuroHYP-1), intraventrikuläre 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 werden eine adäquate Notfalldiagnostik und gegebenenfalls eine sofortige Therapiemaßnahme eingeleitet. Für eine Vielzahl von klinischen Studien, vor allem im vaskulären Bereich, erfolgen 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. Sonolyse, EKG-Monitoring, neue orale Antikoagulantien).

#### Telemedizin

Projektleiter: Dr. D. Stark

Seit 2007 leitet und koordiniert die Klinik das Schlaganfallnetzwerk mit Telemedizin in Nordbayern (STENO), welches drei Schlaganfallzentren sowie 18 regionale Kliniken umfasst und seit 2011 als einziges Netzwerk seiner Art nach DIN ISO zertifiziert ist. STENO sichert die Versorgung von Schlaganfall-Patienten in der Region Nordbayern und Südhüringen auf höchstem Niveau und ist Teil der medizinischen Regelversorgung geworden. Die Auswirkungen und Effekte von STENO werden dabei in wissenschaftlichen Studien, u. a. zur Versorgungsforschung, untersucht. In den kommenden Jahren sollen weitere telemedizinische Projekte regional und auch international etabliert werden.

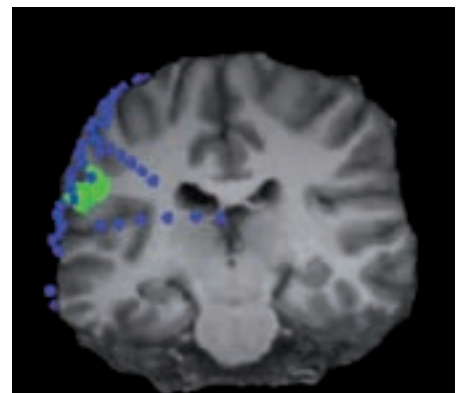
#### Epilepsie

Projektleiter: Prof. Dr. H.M. Hamer

Das Epilepsiezentrum gehört zu den fünf größten universitären Epilepsiezentren in Deutschland.

Wissenschaftliche Schwerpunkte sind: (1) Studien zur Interaktion von Immunsystem und Epilepsie; (2) Epilepsie bei ZNS-Malformationen; (3) Korrelation klinisch-epileptologischer Daten mit Grundlagendaten, z. B. Neuropsychologie und Hippokampuspathologie; (4) Magnetenzephalografie; (5) Neuropsychologie/Kognition und invasive EEG-Ableitungen; (6) Quantitatives

EEG bei Epilepsie und Enzephalopathie; (7) Drug-Monitoring; (8) Geschichte der Epileptologie; (9) Versorgungsforschung bei Epilepsie. Drittmittelgeber sind unter anderem die DFG und das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege.

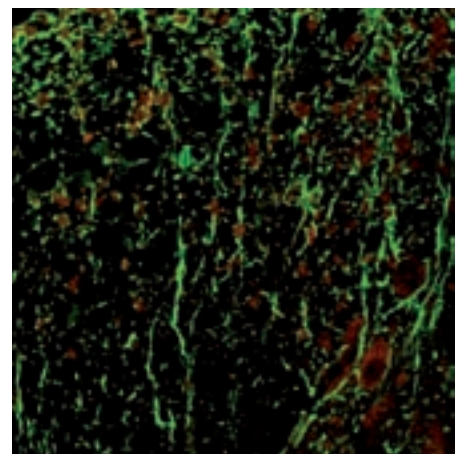


Invasive EEG-Ableitung

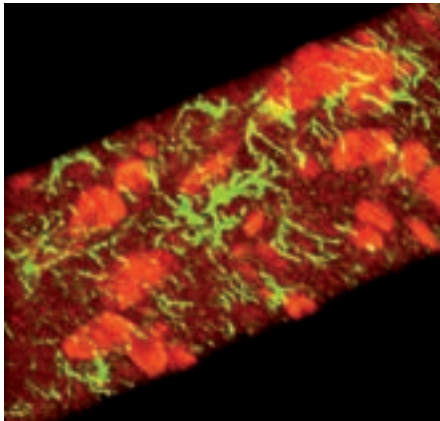
#### Neuroimmunologie

Projektleiter: Prof. Dr. R. Linker

Im Vordergrund der neuroimmunologischen Forschung steht der Transfer experimentell gewonnener Erkenntnisse ans Patientenbett und umgekehrt. Neben verschiedenen multizentrischen Therapiestudien zur Multiplen Sklerose (MS) wird die experimentelle Forschung in drei Arbeitsgruppen erfolgreich fortgeführt: 1) Immunregulation/Biomarker im human-experimentellen Bereich, 2) Neuroprotektion und Neurodegeneration im experimentellen Modell sowie 3) Einfluss von Umweltfaktoren auf die Pathogenese der MS. In der klinisch-experimentellen Forschung besteht ein besonderes Interesse am Einsatz neuer bildgebender Verfahren einschließlich neuer kernspintomographischer Techniken und der optischen Kohärenztomographie. Eine Förderung erfolgt durch die Else-Krüner-Fresenius-Stiftung und verschiedene Industrie-unterstützte Drittmittelprojekte.





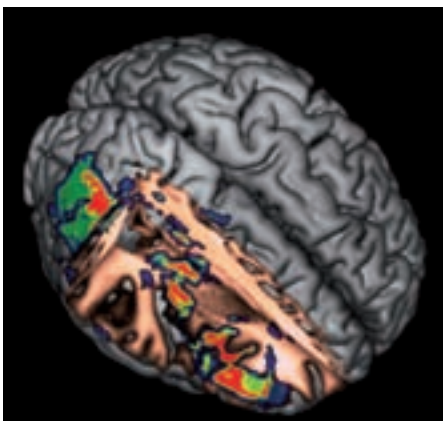


Neuroprotektive Effekte von Gliazellen in MS Läsionen

### Schmerz und funktionelle Bildgebung

Projektleiter: PD Dr. F. Seifert

Die Forschungsgruppe „Somatosensorik & Schmerz“ beschäftigt sich auf systembiologischer Ebene mit den neuronalen Grundlagen von sensorischen, autonomen und kognitiven Prozessen bei Schmerzkrankungen (neuropathischer Schmerz, Kopfschmerz) und bei Patienten mit Schlaganfall. Dabei werden psychophysische und autonome Messungen in Kombination mit Methoden der funktionellen und strukturellen Neurobildgebung – wie dem Voxel-basierten Läsions-Symptom Mapping (VLSM), der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRI) und der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) – angewendet.



Voxel-basiertes Läsions-Symptom Mapping (VLSM)

### Autonomes Nervensystem

Projektleiter: Prof. Dr. M.J. Hilz

Das Forschungslabor untersucht die autonome kardiovaskuläre Modulation von Patienten mit Störungen des zentralen und peripheren autonomen Netzwerkes. Zudem werden Small-Fiber-Neuropathien durch quantitative Testung von Temperatur- und Vibrationsempfinden besser charakterisiert. Bei seltenen, lysosomalen

Speicherkrankheiten (M. Fabry, M. Pompe) evaluieren wir den Effekt von Enzyersatztherapie auf die Erkrankungen. Die klinische Organisation des zentralen autonomen Netzwerkes und seine kardiovaskulären Einflüsse untersuchen wir u. a. bei Patienten mit Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma und Multipler Sklerose sowie bei Sportlern, die wiederholten leichten Schädelhirntraumen ausgesetzt sind.

### 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 und entzündlicher Neuropathien.

### Dystonien und Botulinumtoxintherapie

Projektleiter: Dr. A. Schramm

Der Schwerpunkt unseres vorwiegend klinischen Forschungsinteresses liegt in der Verbesserung der Diagnostik und Botulinumtoxintherapie insbesondere bei Patienten mit zervikaler Dystonie, Schreibkrampf und Spastizität. Die innovativen Ansätze beinhalten dabei vor allem die Verwendung des hochauflösenden Ultraschalls bzw. der sonographiegestützten Elektromyographie zur Identifikation beteiligter Muskeln, die 3D-Videoanalyse von Bewegungsmustern sowie die ultraschallgestützte Injektion kleiner und schlecht zugänglicher Muskeln.

### Kognitive Neurologie

Projektleiter: Prof. Dr. T. Schenk

Wir beschäftigen uns mit Störungen im Bereich der visuellen Wahrnehmung und der Steuerung von Bewegungen. Wir versuchen mit Hilfe von Bewegungsanalysen und psychophysischen Experimenten, die neuronalen Grundlagen der Sensomotorik zu verstehen und neue therapeutische Ansätze zur Behandlung von Wahrnehmungsstörungen 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 Institute of Psychiatry, London, die Rolle der posttraumatischen Belastungsstörung bei Patienten nach neurologischen Erkrankungen.

### Lehre

Im Spannungsfeld klinischer Alltag – Lehre erfährt das Blockpraktikum Neurologie große Beliebtheit unter den Studierenden. Auch der Kurs „Einführung in die klinische Medizin“ (EKM), der einen kurzen Einblick in die Neurologie gibt, und die Hauptvorlesung werden gut angenommen. Aufgrund vermehrter Nachfrage können wir nicht mehr alle Bewerber für das Praktische Jahr berücksichtigen. Klinikintern erfolgte eine ausführliche Evaluation auf wissenschaftlicher Basis mit guten Ergebnissen für das Fach Neurologie.

### Ausgewählte Publikationen

Breuer L, Ringwald J, Schwab S, Köhrmann M. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. *N Engl J Med* 2013, 368: 2440-2

Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakana H, Yosef N, Linker RA, Müller DN, Hafler DA. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013, 496: 518-22

Huttner HB et al. The age and genomic integrity of neurons after cortical stroke in humans. *Nat Neurosci* 2014, 17: 801-3

Winder K, Seifert F, Ohnemus T, Sauer EM, Kloska S, Dörfler A, Hilz MJ, Schwab S, Köhrmann M. Neuroanatomic correlates of poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol* 2014, Dec 2. doi: 10.1002/ana.24322

Hopfengärtner R, Kasper BS, Graf W, Gollwitzer S, Kreiselmeier G, Stefan H, Hamer H. Automatic seizure detection in long-term scalp EEG using an adaptive thresholding technique: A validation study for clinical routine. *Clin Neurophysiol* 2014, 125: 1346-1352

Kipphuth IC, Utz KS, Noble AJ, Köhrmann M, Schenk T. Increased Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014, 45: 3360-3366

### Internationale Zusammenarbeit

Department of cell and molecular biology, Karolinska Institute, Stockholm: Sweden

Zhengzhou University and Huazhong University of Science and Technology: China

Europäische Kooperation Thrombolyse: multizentrisch, europaweit

FP7-EU-Projekte „EpimiRNA“ und „DESIRE“: multizentrisch, europaweit

Europäisches Forschungsnetzwerk zur Hypothermie bei Schlaganfall „EuroHYP“: multizentrisch, europaweit

D. Hafler, Yale University, New Haven: USA

A. Noble, University of Liverpool: UK

### Kongresse und überregionale Fortbildungen

08.02.2013: Erlanger Schmerz- und Palliativtage

26. – 28.06.2013: Stroke Summer School der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG), Erlangen

22.07.2013: Erlanger EEG-Tage

11. – 12.07.2014: Erlanger EEG-Tage

29.11.2014: Jahrestagung der Bayerischen Neuromuskulären Zentren, Erlangen

17. – 18.12.2014: MEG-Symposium, Erlangen



# Neurologische Klinik

## Abteilung für Molekulare Neurologie

### 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 8534672  
jochen.klucken@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Neurodegenerative Erkrankungen
- Translationale Neurowissenschaften
- Sensor-basierte Bewegungsanalyse

### Struktur der Einrichtung

Die Abteilung für Molekulare Neurologie hat zum Ziel, einen Brückenschlag von der Patientenversorgung zur wissenschaftlichen Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren und Therapien im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen zu etablieren. Dabei stehen die Erkrankungen Morbus Parkinson, die Multisystematrophie, der Morbus Huntington und die hereditäre spastische Spinalparalyse im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Die klinischen Aufgaben werden gemeinsam mit den benachbarten Kliniken und Instituten im Department Kopfkliniken wahrgenommen. Auf der klinischen Seite steht die universitäre Spezialambulanz für Bewegungserkrankungen im Vordergrund, die das gesamte Spektrum der klinischen, elektrophysiologischen, bildgebenden und genetischen Diagnostik dieser Erkrankungen koordiniert. Zusätzlich wurden im Laufe der letzten zwei Jahre durch enge Verknüpfung mit der Sektion Stereotaxie der Neurochirurgischen Klinik die gesamten Abläufe für die Tiefe Hirnstimulation (THS) für das Parkinson-Syndrom, den essenziellen Tremor und die Dystonie etabliert. Ein weiterer wesentlicher Schwerpunkt konzentriert sich auf die biosensorische Erfassung des Ganges mit eingebetteten Bewegungssensorsystemen, die zusammen mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung und einem industriellen Partner entwickelt werden.

### Forschung

#### Neurodegenerative Erkrankungen

Der neurowissenschaftliche Schwerpunkt der Abteilung fokussiert sich auf die Stammzellbio-

logie sowie die neurodegenerativen Mechanismen beim Morbus Parkinson, bei der Multisystematrophie, beim Morbus Huntington und bei der hereditären spastischen Spinalparalyse. Neuroregenerative Prozesse mit Schwerpunkt auf der adulten Neuro- und Gliogenese (Generierung neuer Nerven- bzw. Gliazellen im adulten Gehirn) werden in Zellkultur (u. a. unter Verwendung von induzierten pluripotenten Stammzellen) und transgenen Modellen des Morbus Parkinson, der Multisystematrophie und des Morbus Huntington untersucht. Komplementär wird das Zusammenspiel von intra- und extrazellulären Mechanismen bei Synukleinopathien analysiert, um die Entstehung des Morbus Parkinson und der Lewy-Körperchen-Demenz besser zu verstehen. Die Verknüpfung zwischen neurodegenerativen Prozessen und inflammatorischen Mechanismen im Zentralnervensystem (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 adulten Neurogenese bei nicht-motorischen Symptomen hin. Depressive Symptome, kognitive Einschränkungen sowie Riechstörungen sind wahrscheinlich eng assoziiert mit der reduzierten Fähigkeit des Gehirns, neue Nervenzellen zu generieren. Zusätzlich werden Analysen von neuen Myelin-bildenden Oligodendrozyten begonnen, da insbesondere atypische Parkinson-Syndrome, wie die Multisystematrophie, hier Defizite aufweisen. Durch zell- und

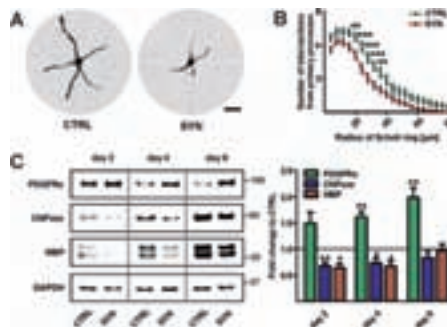
molekularbiologische Techniken wird versucht, die Proteinaggregation sowie extrazelluläre Sekretionsmechanismen von  $\alpha$ -Synuklein bei typischen und atypischen Parkinson-Syndromen besser zu verstehen. Zudem ist es im Laufe der letzten zwei Jahre gelungen, eine Biobank für patienteneigene Stammzellen zu generieren, wobei es sich um induzierte pluripotente Stammzellen handelt, die aus Hautzellen von betroffenen Patienten generiert werden. Damit ergibt sich die einzigartige Möglichkeit, die molekulare Pathogenese bei betroffenen Patienten auf individueller Basis zu analysieren.

#### Klinische Forschung und Entwicklung

Die Bewegungsambulanz für die Erkrankungen Morbus Parkinson, Multisystematrophie, Morbus Huntington und hereditäre spastische Spinalparalyse soll neben der Diagnostik die kontinuierliche Betreuung dieser Patienten und deren Angehörigen optimieren sowie prospektiv weitere wissenschaftliche Fragestellungen insbesondere zur Verzögerung des Krankheitsverlaufes bearbeiten. In enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik sowie der Neurochirurgischen Klinik werden diese Patienten stationär gemeinsam betreut. Neben diesen klinischen und neurobiologischen Ansätzen ist in Zusammenarbeit mit diesen beiden Kliniken die THS als stereotaktisches Therapieverfahren bei allen Bewegungserkrankungen am UK Erlangen etabliert worden. Damit stehen alle für dieses Erkrankungsspektrum notwendigen invasiven Therapieformen zur Verfügung.

Automatisierte Bewegungs- und Ganganalysesysteme für die stationäre und mobile Diagnostik werden in Zusammenarbeit mit der Technischen Fakultät (Lehrstuhl für Mustererkennung) und mit dem lokalen Industriepartner (ASTRUM IT GmbH) entwickelt. Das mit diesen Partnern entwickelte System eGait®-Embedded Gait Analysis using Intelligent Technology ist im Jahr 2014 mit dem Erlanger Preis für Medizin, Technik und Gesundheit ausgezeichnet worden.

Zudem besteht für alle Patienten der Bewegungsambulanz die Möglichkeit, an multizentrischen Studien teilzunehmen.



$\alpha$ -Synuklein exprimierende Oligodendrozyten zeigen kürzere Fortsätze (A, B) und ein verzögertes Reifungsverhalten (C, D).

Aus: Ertle B et al. Intracellular alpha-synuclein affects early maturation of primary oligodendrocyte progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 2014, 62:68-78. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.



Ein am Schuh angebrachter Bewegungssensor überträgt drahtlos Gangdaten zu einem PC, der in der Lage ist, mittels Mustererkennungsverfahren Gangparameter zu berechnen.

## Lehre

Die Abteilung für Molekulare Neurologie ist eingebunden in die curriculare Lehre der Humanmedizin (Fachbereich Neurologie) und der Molekularen Medizin. Es werden Praktika, Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

## Ausgewählte Publikationen

Klucken J, Barth J, Kugler P, Schlachetzki J, Henze T, Marxreiter F, Kohl Z, Steidl R, Hornegger J, Eskofier B, Winkler J. Unbiased and Mobile Gait Analysis Detects Motor Impairment in Parkinson's Disease. PlosOne 2013, 8(2): e56956

Poehler AM, Xiang W, Spitzer P, May VEL, Meixner H, Rockenstein E, Chutna O, Fleming Outeiro T, Winkler J, Masliah E, Klucken J. Autophagy modulates SNCA/-synuclein release, thereby generating a hostile microenvironment. Autophagy 2014, 10(12): 2171-2192

Pérez-Branguli F, Mishra HK, Prots I, Havlicek S, Kohl Z, Saul D, Rummel C, Dorca-Arevalo J, Regensburger M, Graef D, Sock E, Blasi J, Groemer TW, Schlötzer-Schrehardt U, Winkler J, Winner B. Dysfunction of spatacsin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia. Hum Mol Genet 2014, 23(18): 4859-4874

Schlachetzki JCM, Marxreiter F, Regensburger M, Kulinich A, Winner B, Winkler J. Increased tyrosine hydroxylase expression accompanied by glial changes within the non-lesioned hemisphere in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Restorative Neurology and Neuroscience 2014, 32: 447-462

May EM, Ettle B, Pöhler AM, Nuber S, Ubhi K, Rockenstein E, Winner B, Wegner M, Masliah E, Winkler J. alpha-Synuclein impairs oligodendrocyte progenitor maturation in multiple system atrophy. Neurobiol of Aging 2014, 35: 2357-2368

Ettle B, Reichprich S, Deusser J, Schlachetzki JC, Xiang W, Prots I, Masliah E, Winner B, Wegner M, Winkler J. Intracellular alpha-synuclein affects early maturation of primary oligodendrocyte progenitor cells. Mol Cell Neurosci 2014, 62: 68-78

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. L. Aigner, Paracelsus Medical University, Salzburg: Austria

Prof. Dr. F.H. Gage, Salk Institute for Biological Studies, San Diego: USA

Prof. Dr. C. Glass, University of California San Diego, San Diego: USA

Prof. Dr. B.T. Hyman, Massachusetts General Hospital – MIND, Boston: USA

Prof. Dr. E. Masliah, University of California San Diego, San Diego: USA

Prof. Dr. T.F. Outeiro, University of Lisbon, Lisbon: Portugal

Prof. Dr. G. Wenning, Neurologische Universitätsklinik, Innsbruck: Austria

Prof. Dr. T. Wyss-Coray, Stanford School of Medicine, Stanford: USA

## Kongresse und überregionale Fortbildungen

10.07.2013: Fortbildungsveranstaltung der Neurologie, Erlangen

06.05.2013: 1<sup>st</sup> International Symposium on Automated Sensor Based Mobility Analysis for Disease Prevention and Treatment, Boston

27.11.2013: 4<sup>th</sup> Automated Mobility Analysis Symposium Erlangen (AMASE), Erlangen

22.01.2014: Fortbildungsveranstaltung der Neurologie, Erlangen

17.06.2014: 2<sup>nd</sup> International Symposium on Automated Sensor Based Mobility Analysis for Disease Prevention and Treatment, Zürich

28.11.2014: 5<sup>th</sup> Automated Mobility Analysis Symposium Erlangen (AMASE), Erlangen

# 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

Der Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin, besetzt vom Klinikdirektor Prof. Dr. T. Kuwert, und die im Jahr 2010 erstmals besetzte Professur für Molekulare Bildgebung und Radiochemie (Prof. Dr. O. Prante) bilden zusammen die Nuklearmedizinische Klinik. Großgeräte für die patientenorientierte Forschung sind insbesondere die Hybridkameras SPECT/CT und PET/CT, die wissenschaftlich interdisziplinär genutzt werden. Das radiochemische Labor der Klinik besitzt zwei automatisierte Synthesevorrichtungen für die Markierungen mit Gallium-68 und Lutetium-177; ein Labor zur Synthese von Radiopharmaka unter Good-Manufacturing-Practice (GMP)-Bedingungen ist im Bau. 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

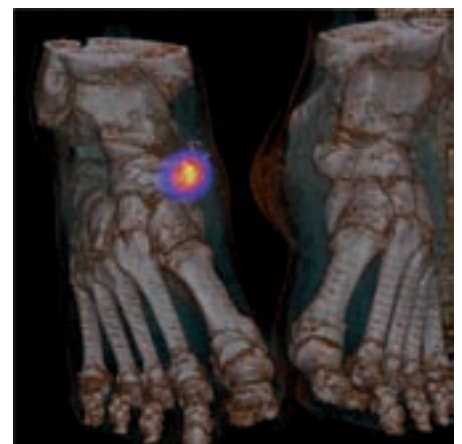
Der stürmische Fortschritt der Medizintechnik hat eine Vielzahl von Möglichkeiten entstehen lassen, den menschlichen Körper abzubilden. Entsprechend komplex kann sich der diagnostische Prozess unter Verwendung medizinischer Bildgebung gestalten, so dass die möglichst digitale Integration der Bildinformation von verschiedenen Modalitäten zu einer zunehmend

wichtigeren Problemstellung wird. Neben der durch die inzwischen weitestgehend erreichte Datenkompatibilität allgemein vorhandenen Möglichkeit, Bilddatensätze verschiedener Modalitäten auf einem Auswertungscomputer 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 (Technische Fakultät) 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 (Prof. Dr. O. Prante) sind die Entwicklung neuer radiochemischer Methoden für die Herstellung von Radiopharmaka, 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 F-18-markierter Glykokonjugate für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor und den Neurotensinrezeptor und Glycopeptidtracer für die In-vivo-Bildgebung der An-

giogenese. Diese Arbeiten wurden im Berichtszeitraum wesentlich durch das DFG-Projekt unterstützt. In Kooperation mit Prof. Dr. P. Gmeiner (Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, Naturwissenschaftliche Fakultät) 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. 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 werden im Berichtszeitraum durch die DFG innerhalb des GK 1910 gefördert. Auf dem Gebiet von „Neurotrophin“ (EFI Projekt), einem von der FAU geförderten Schwerpunkt über die Erforschung des Zusammenhanges zwischen neuronaler Funktion und Ernährung, wurde die Tracerentwicklung für D3-Radioliganden und Dopamintransporterliganden für die PET detailliert und erfolgreich vorangetrieben und teilweise abgeschlossen. Zudem konnten einige Radiopharmaka, beispielsweise für die Diagnostik des Prostatakarzinoms, der Translation in die Klinik unterzogen werden; diese Substanzen sollen in der Anfang 2015 in Betrieb gegangenen GMP-Radiopharmazie der Klinik für die Anwendung am Patienten bereitgestellt werden.



55-jähriger Patient vier Monate nach Schussverletzung mit gesteigertem Knochenstoffwechsel als Hinweis auf einen entzündlichen Fokus (Osteomyelitis) im Os naviculare des rechten Fußes.

## Lehre

Der Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin 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 Fortbildungen in den Regionen 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 Studienganges Molecular Sciences an der Naturwissenschaftlichen Fakultät integriert.

## Ausgewählte Publikationen

Ziegler S, Braun H, Ritt P, Hocke C, Kuwert T, Quick HH. Systematic evaluation of phantom fluids for simultaneous PET/MR hybrid imaging. J Nucl Med 2013, 54(8): 1464-71

Cachovan M, Vija AH, Hornegger J, Kuwert T. Quantification of  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT. EJNMMI Res 2013, 3(1): 45

Wiesmüller M, Quick HH, Navalpakkam B, Lell MM, Uder M, Ritt P, Schmidt D, Beck M, Kuwert T, von Gall CC. Comparison of lesion detection and quantitation of tracer uptake between PET from a simultaneously acquiring whole-body PET/MR hybrid scanner and PET from PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imagin 2013, 40(1): 12-21

Lang C, Maschauer S, Hübner H, Gmeiner P, Prante O. Synthesis and evaluation of a  $^{18}\text{F}$ -labeled diarylpyrazole glycoconjugate for the imaging of NTS1-positive tumors. J Med Chem 2013, 56(22): 9361-5

Cumming P, Maschauer S, Riss PJ, Tschammer N, Fehler SK, Heinrich MR, Kuwert T, Prante O. Radiosynthesis and validation of  $^{18}\text{F}$ -FP-CMT, a phenyltropane with superior properties for imaging the dopamine transporter in living brain. J Cereb Blood Flow Metab 2014, 34(7): 1148-56

Maschauer S, Haubner R, Kuwert T, Prante O.  $^{18}\text{F}$ -glyco-RGD peptides for PET imaging of integrin expression: efficient radiosynthesis by click chemistry and modulation of biodistribution by glycosylation. Mol Pharm 2014, 11(2): 505-15

## Internationale Zusammenarbeit

Dr. A.H. Vija, Siemens Medical Solutions, Hoffman Estates, Chicago: USA

Dr. R. Haubner, Innsbruck Medical University, Innsbruck: Austria

## Forschungsrelevante Großgeräte

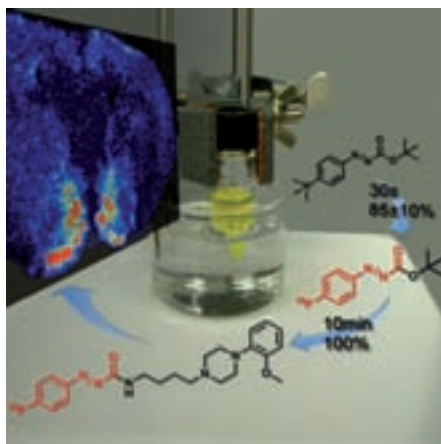
Siemens, mCT (PET/CT)

Siemens, SPECT/CT Symbia T6

Siemens, SPECT/CT Symbia T2

Siemens, mMR (PET/MR)

Siemens, Tier PET Inveon



Entwicklung radiochemischer Markierungsverfahren für die PET.

(aus: Fehler SK, Maschauer S, Höfling SB, Bartuschat AL, Tschammer N, Hübner H, Gmeiner P, Prante O, Heinrich MR. Fast and efficient  $^{18}\text{F}$ -labeling by  $^{[18]\text{F}}$ fluorophenylzocarboxylic esters. Chemistry 2014, 20: 370-375. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.)



# Plastisch- und Handchirurgische Klinik

## Lehrstuhl für Plastische Chirurgie und Handchirurgie

### Adresse

Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533277  
Fax: +49 9131 8539327  
www.plastische-chirurgie.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Raymund E. Horch

### Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Raymund E. Horch  
Tel.: +49 9131 8533277  
Fax: +49 9131 8539327  
irma.goldberg@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Tissue Engineering
- Tumorbilogie
- Klinisch-experimentelle Forschung
- Retrospektive klinische Studien

### Struktur der Einrichtung

Neben dem Direktor der Klinik, Prof. Dr. Dr. h.c. R.E. Horch, arbeiten in der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik drei Oberärzte, drei Fachärzte, neun Assistenzärzte, vier medizinisch-technische Assistenten, zwei Tierärzte, ein Biologe sowie 28 Promovierende. In verschiedenen Arbeitsgruppen werden sowohl grundlagenwissenschaftliche als auch klinisch-angewandte Forschungsschwerpunkte untersucht.

### Forschung

#### Tissue Engineering

Projektleiter: PD Dr. J. Beier<sup>1,3</sup>, PD Dr. A. Arkudas<sup>2,4</sup>, Dr. A.M. Boos<sup>3</sup>, Dr. A. Weigand<sup>3</sup>, Dr. D. Steiner<sup>2,4</sup>, G. Bühner<sup>2,4</sup>

##### 1) Züchtung von Skelettmuskelgewebe

In Kooperation mit den Lehrstühlen für Polymerwerkstoffe und Biomaterialien (Technische Fakultät) werden elektrogenesponnene Nanofaseraffolds entwickelt und zur Muskelzüchtung verwendet. Im etablierten AV-Loop-Modell der Ratte mit Integration eines Nervenastes sollen die axiale Vaskularisierung der Nanofaseraffolds und das Muskelwachstum untersucht werden. Ziel dieses DFG-geförderten Projektes ist die Neubildung von axial vaskularisiertem, motorisch innerviertem Skelettmuskelgewebe.

##### 2) Züchtung von axial vaskularisiertem Knochen im Kleintiermodell

Ziel dieser Studie ist die Schaffung von axial vaskularisiertem, bioartifiziellem Knochengewebe im bestrahlten Femurdefektmodell der Ratte mit Hilfe von mesenchymalen Stammzellen (MSC)

sowie dem Wachstumsfaktor BMP2 in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Werkstoffkunde und Technologie der Metalle, Biomaterialien sowie Werkstoffwissenschaften (Technische Fakultät). Im Rahmen der Emerging Fields Initiative (EFI) TOPbiomat erfolgte zudem die Untersuchung von neuartigen Matrices in vitro sowie in vivo, zur Verfügung gestellt vom Lehrstuhl für Biomaterialien.

##### 3) Züchtung von gefäßversorgtem Knochenersatzgewebe im Großtiermodell

Gegenstand dieser Studie ist die Evaluierung eines belastungsstabilen, nanokristallinen Knochenaufbaumaterials in Kombination mit angiogenen und osteogenen Zellen sowie Wachstumsfaktoren. Nachfolgend wird die Transplantation des gezüchteten Ersatzknochens in klinisch relevanter Dimension im Tibiadefektmodell im Schaf angestrebt, um in Zukunft diese neue Therapiemethode auch für den Menschen anbieten zu können.

##### 4) Züchtung von kleinkalibrigen Gefäßprothesen mittels Electrosinping

Ziel dieser Studie ist die Herstellung einer kleinkalibrigen Gefäßprothese in Kooperation mit den Lehrstühlen für Biomaterialien und Polymerwerkstoffe (Technische Fakultät) aus elektrogenesponnenen Nanofaseraffolds. Des Weiteren soll die Durchgängigkeit und das Vaskularisationspotential sowie die Wirkung von applizierten endothelialen Progenitorzellen (EPC) auf die Endothelialisierung der Gefäßprothesen in der Ratte untersucht werden.

#### Tumorbilogie

Projektleiter: Dr. A.M. Boos, Dr. A. Weigand, Prof. Dr. Dr. h.c. R.E. Horch

##### 1) Einfluss von Tumoren auf ein neu entstehendes Blutgefäßnetzwerk

Ziel des vorliegenden Projektes ist die Charakterisierung des Einflusses von Tumorzellen auf die Neubildung eines Blutgefäßnetzwerkes und die Bedeutung von EPC bei der tumorassoziierten Blutgefäßnetzwerkbildung. Als Plattform werden in vitro Angiogeneseversuche sowie das Trennkammermodell der arteriovenösen Gefäßschleife in der Ratte verwendet.

##### 2) Therapeutische Ansätze am Lymphgefäßsystem im Kontext regenerativer Therapiemöglichkeiten und der Tumorprogression

Ein besseres Verständnis der Mechanismen der Lymphangiogenese könnte helfen, die Neubildung von Lymphgefäßen in pathologischen Vorgängen sowie die lymphogene Metastasierung besser zu verstehen, um somit effektivere Therapien zu entwickeln. Ziel des Projektes ist die Charakterisierung der Interaktion von Lymphendothelzellen und MSC und die Etablierung

eines Lymphgefäßnetzwerkes im AV-Loop-Modell der Ratte, das anschließend für Lymphangiogeneseversuche dienen soll.

##### 3) Tumorangiogenese und -vaskulogenese beim Mammakarzinom

In dieser Studie soll der Effekt von Mammakarzinomzellen auf die angiogenen Eigenschaften von EPC evaluiert werden. Durch die Identifizierung der Rolle der EPC bei der Neovaskularisation sollen neue spezifische Therapien für das Mammakarzinom entwickelt werden.

##### 4) Parakrine und Zell-Zell-Interaktion adipogener MSC und Brustepithelzellen im Fokus der Brustkrebsentwicklung

Zur Tumorigenität und möglichen angiogenen Eigenschaften von Lipoaspiraten, die in residuelles Brustdrüsengewebe eingebracht werden, fehlen aktuell entsprechende Daten. In dieser Studie wird untersucht, ob die im Fettgewebe vorkommenden MSC sowie ausgereiften Fettzellen die Zellen im Brust- und Brusttumorgewebe in ihrem Verhalten beeinflussen.

#### Klinisch-experimentelle Forschung

Projektleiter: PD Dr. J. Beier<sup>1,3</sup>, PD Dr. A. Arkudas<sup>4,5,7</sup>, Dr. M. Schmitz<sup>8</sup>, Dr. C.D. Taeger<sup>1,6,7</sup>, Dr. I. Ludolph<sup>2,8</sup>, Dr. V. Haug<sup>3</sup>, G. Bühner<sup>5</sup>

##### 1) Perfusionsanalysen mittels Laser-Doppler-Gewebespektrometrie zur Beurteilung der Auswirkung der Mammaria-Interna Entnahme auf die Durchblutung des Sternums

Im Rahmen einer prospektiven Studie an herzchirurgischen Patienten soll die Hypothese untersucht werden, ob die Verwendung der Arteria mamma interna als Coronar-Bypass zu einer Minderdurchblutung des Sternums führt. Hierzu werden prä- und postoperativ mittels Laser-Doppler-Gewebespektrometrie prästernal Perfusionmessungen an herzchirurgischen Patienten durchgeführt.

##### 2) Intraoperative Messung der Gewebedurchblutung bei freien Lappenplastiken mittels SPY Elite®

Zur Verbesserung des Verständnisses der Gewebepfusion bei der Verwendung freier Lappenplastiken werden in diesem Projekt intraoperativ Gewebepfusionmessungen mittels einer Laserkamera nach Gabe des Fluoreszenzfarbstoffes Indocyaningrün durchgeführt. Durch diese Untersuchung soll die Überlebensrate freier Lappenplastiken weiter verbessert und die Komplikationsrate gesenkt werden.

##### 3) Analyse der Handkraft bei häufigen Erkrankungen der Hand mittels Manugraphy System®

Erkrankungen der Hand (z. B. Karpaltunnelsyndrom oder CRPS) können zu einer deutlichen Einschränkung der Funktionsfähigkeit der Hand

sowie zu einer Kraftminderung führen. In dieser Studie werden die verschiedenen Greifmuster der erkrankten Hand sowie mit der o2c-Messung Perfusionsveränderungen der Haut untersucht.

4) Evaluation der karpalen Instabilität im Hinblick auf SL-Bandverletzungen

Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung der Handgelenksbeweglichkeit insbesondere zwischen den karpalen Knochen an Handgelenkspräparaten. Die Untersuchungen erfolgen mittels  $\mu$ CT in Kooperation mit dem Institut für Anatomie I und der Hals-Nasen-Ohren-Klinik (SEON), um neue Therapieansätze bezüglich SL-Bandverletzungen zu entwickeln.

5) CelluTome: Evaluation epidermaler Grafts im standardisierten Wundmodell

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung von Hauttransplantaten, die mit dem CelluTome-System gewonnen werden, durch Transplantation auf Spalthautentnahmewunden. Danach finden klinische und apparative Evaluationen der Heilungsergebnisse statt.

6) Optimierung des extrakorporalen Transplantaterhaltes durch Gewebepfusion in der plastischen Chirurgie

Diese Studie soll klären, ob Transplantate durch eine kontinuierliche Perfusion besser als durch eine klassische Kaltlagerung vor Ischämiebedingten Schäden geschützt werden können. Die Untersuchungen erfolgen anhand Skelettmuskulatur beim Schwein.

7) Analyse physikalischer Druckgradienten unter Vakuumtherapie und der damit einhergehenden Perfusionscharakteristika von Wunden

Durch diese prospektive Studie sollen die physikalischen Druckgradienten durch das Verbandsmaterial bei Vakuumtherapie (NPWT) näher untersucht werden. Zudem soll an gesunden Probanden mittels spezieller Sonden die Durchblutungssituation der Haut unter NPWT untersucht werden. Daraus sollen sich genauere Einblicke in die zugrunde liegenden Wirkmechanismen der NPWT ergeben.

8) Einsatz von Biomaterialien als Hüllgewebe um Silikonimplantate zur Vermeidung der Kapselfibrose

Um Silikonimplantate bildet sich häufig eine Kapselfibrose aus, die bei Brustimplantaten zur Kapselkontraktur und zu Folgeoperationen führt. In verschiedenen tierexperimentellen Versuchsvorhaben wird der Einfluss von verschiedenen Biomaterialien (z. B. xenogene azelluläre Dermis) als Hülle bei der submuskulären Implantation von Silikonprothesen hinsichtlich der Reduktion der Fremdkörperreaktion untersucht.

## Retrospektive klinische Studien

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. R.E. Horch<sup>1</sup>, PD Dr. J.P. Beier<sup>2,3</sup>, Dr. M. Schmitz<sup>1</sup>, Dr. C.D. Taeger<sup>1,4</sup>, Dr. R. Brodbeck<sup>2</sup>, Dr. D. Steiner<sup>3</sup>

1) Retrospektive Analyse operativer Eingriffe beim Karpaltunnelsyndrom der Jahre 2010 und 2011

Anhand einer Aktenanalyse der in den Jahren 2010 und 2011 in der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik elektiv operierten Patienten soll eine ausführliche statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgen, um weitere Erkenntnisse über das vorliegende Krankheitsbild zu gewinnen.

2) Die Rolle der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie in der interdisziplinären chirurgischen Behandlung von Sarkomen – eine retrospektive Studie 2004 – 2014

In dieser Studie wird durch Analyse von Krankenakten und einer Fragebogen-basierten Erhebung der Lebensqualität ein umfassendes Bild der interdisziplinären Behandlung von Sarkompatienten in den vergangenen zehn Jahren gewonnen.

3) Defektrekonstruktion am Skalp: eine retrospektive Studie der Jahre 2004 – 2014

Im Rahmen dieser Studie wird analysiert, mit welchen plastisch-chirurgischen Verfahren und Ergebnissen die Rekonstruktion von Skalpdefekten in einem Zeitraum von zehn Jahren in der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik erfolgt ist, um zukünftig optimale Therapiestrategien zur Behandlung dieser komplexen Defekte zu entwickeln.

4) Retrospektive Zehn-Jahres-Analyse der postbariatrischen Operationen zur Körperformung nach massivem Gewichtsverlust

Die postbariatrische Chirurgie als letzter Schritt zur Reintegration des Patienten in der Gesellschaft nach massivem Gewichtsverlust gewinnt immer mehr an Bedeutung. In dieser Zehn-Jahres-Überblicksstudie werden als Hauptfaktoren der postoperative Verlauf, etwaige Komplikationen, Langzeitergebnisse und der individuelle Langzeit-Therapieplan analysiert, um die zukünftige Therapie zu optimieren.

## Lehre

Gemäß den Anforderungen der „Approbationsordnung für Ärzte“ findet die Allgemeine Vorlesung zur Plastischen und Handchirurgie im Rahmen der Hauptvorlesung der Chirurgie statt. Außerdem werden u. a. 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.

## Ausgewählte Publikationen

Horch RE, Beier JP, Kneser U, Arkudas A. Successful human long-term application of in situ bone tissue engineering. *J Cell Mol Med* 2014, 18(7):1478-85

Taeger CD, Müller-Seubert W, Horch RE, Präbst K, Münch F, Geppert CI, Birkholz T, Dragu A. Ischaemia-related cell damage in extracorporeal preserved tissue – new findings with a novel perfusion model. *J Cell Mol Med* 2014, 18(5):885-94

Horch RE, Hohenberger W, Eweida A, Kneser U, Weber K, Arkudas A, Merkel S, Göhl J, Beier JP. A hundred patients with vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap for pelvic reconstruction after total pelvic exenteration. *Int J Colorectal Dis* 2014, 29(7): 813-23

Strobel LA, Rath SN, Maier AK, Beier JP, Arkudas A, Greil P, Horch RE, Kneser U. Induction of bone formation in biphasic calcium phosphate scaffolds by bone morphogenetic protein-2 and primary osteoblasts. *J Tissue Eng Regen Med* 2014, 8(3): 176-185

Zhong A, Wang G, Yang J, Xu Q, Yuan Q, Yang Y, Xia Y, Guo K, Horch RE, Sun J. Induction of bone formation in biphasic calcium phosphate scaffolds by bone morphogenetic protein-2 and primary osteoblasts *J Cell Mol Med* 2014, 18(7): 1257-66

Brandl A, Yuan Q, Boos AM, Beier JP, Arkudas A, Kneser U, Horch RE, Bleiziffer O. A novel early precursor cell population from rat bone marrow promotes angiogenesis in vitro. *BMC Cell Biol* 2014, 15(1): 12

# 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

### Ansprechpartnerin

Inken Emrich  
Tel.: +49 9131 8544166  
Fax: +49 9131 8534123  
inken.emrich@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Depressionen
- Demenzen
- Schizophrenien
- Suchtstörungen
- Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik
- Neurophotonik
- Medizinische Versorgungsforschung

### Struktur der Einrichtung

Die Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik vereint alle psychosozialen Fächer räumlich und organisatorisch unter einem Dach: die selbstständige Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung, die Kinder und Jugendabteilung für Psychiatrische Gesundheit sowie die Bereiche Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie. Die inhaltliche Vernetzung wird durch das gemeinsame Qualitätsmanagementsystem mit Zertifizierung nach der DIN EN ISO 9001:2008 unterstützt.

Zur Klinik gehört das Labor für Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik, nationales Referenzzentrum für die neurochemische Demenzdiagnostik im Rahmen des Kompetenznetz Demenzen (KND). Zusätzlich gehören die Labore für Molekulare Neurobiologie, Neurophotonik und ein Sensoriklabor zur Klinik.

### Forschung

#### Depressionen

In einer Pilotstudie wurde erstmalig die Wirkung einer bouldertherapeutischen Gruppenintervention bei Menschen mit Depression untersucht. In einer repräsentativen Stichprobe von mehr als 40.000 Jugendlichen wurde untersucht, inwieweit der erlebte Erziehungsstil in der Kindheit ein Schutz- bzw. Risikofaktor für späteres

suizidales Verhalten ist. Es zeigte sich, dass Jugendliche, die einen ablehnend-vernachlässigenden Erziehungsstil in der Kindheit erlebt hatten, ein deutlich höheres Risiko für ernsthafte Suizidversuche hatten. Demgegenüber stellte ein erlebter autoritativer, elterlicher Erziehungsstil einen Schutzfaktor für späteres suizidales Verhalten dar. Im Rahmen von FRAMES (Franconian Maternal Health Evaluation Study) wurden der sozioökonomische Status als Prädiktor für depressive Symptome während und nach einer Schwangerschaft, Einzelnukleotid-Polymorphismus in Genen des Stress-Hormon Signalweges sowie Alkohol-assoziierte Marker im Mekonium der Neugeborenen untersucht. Zu den Stimulationsverfahren wurden Untersuchungen zur Wirkung der Stimulationsparameter auf depressive Symptomatik bei Vagus-Nerv-Stimulation, die Wirkung der transkutanen Vagus-Nerv-Stimulation sowie biochemische Effekte der transkraniellen Magnetstimulation überprüft.

In präklinischen Untersuchungen konnten wir eine bedeutsame Rolle des Lipids Ceramid bei der Entstehung von Depressionen zeigen. Erhöhte hippocampale Ceramid-Konzentration führt zu depressions-ähnlichem Verhalten bei Mäusen und einer erniedrigten Rate an neugebildeten Nervenzellen; entgegengesetzte Effekte finden sich bei erniedrigter hippocampaler Ceramid-Konzentration. Antidepressiva hemmen ein wichtiges Ceramid-bildendes Enzym, die saure Sphingomyelinase. Bei Mäusen mit genetischer Defizienz dieses Enzyms sind die Effekte der Antidepressiva auf Verhalten und Neurogenese nicht mehr nachweisbar. Ceramid ist damit ein bislang nicht bekanntes, depressions-induzierendes Molekül und neues Ziel für die Entwicklung künftiger Antidepressiva. Im Rahmen der Studien zur sauren Sphingomyelinase wurden auch deren genetische Regulation und Veränderungen im Serum und Liquor untersucht.

Förderung: DFG, Forschungsstiftung Medizin, Annika Liese Preis 2014

#### Demenzen

Im Bereich der Psychometrie wurde ein Test zur Erfassung alltagspraktischer Kompetenzen bei Menschen mit leichter Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung entwickelt (Erlangen Test for Activities of Daily Living in Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment – ETAM). Aufbauend auf der randomisiert kontrollierten Studie MAKS aktiv (motorische, alltagspraktische, kognitive und spirituelle Aktivierungstherapie), in der eine multimodale, nicht-medikamentöse Therapie für Menschen mit Demenz in Pflegeheimen evaluiert wurde, hat im Bereich

medizinische Psychologie eine weitere, kontrolliert randomisierte Studie begonnen. In dieser soll die Wirkung der MAKS-Therapie bei Menschen mit leichter Demenz in der Tagespflege überprüft werden, kombiniert mit einer Intervention zur Entlastung von pflegenden Angehörigen (Projekt DeTaMAKS). DeTaMAKS wird vom Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen als Modellprojekt finanziert.

Am UK Erlangen entstand außerdem in einem interdisziplinären Projekt ein Register für Menschen mit der Erstdiagnose einer Demenz (Erlanger Demenz Register EDR). Dabei werden Menschen mit Demenz und ihre Angehörigen in der freien Versorgungslandschaft untersucht, um Einblicke in Bedarfe und Bedürfnisse zu erhalten.

Die Rolle von Gedächtnis-modulierenden Peptid-Rezeptoren für die Diagnostik und Behandlung der Alzheimer-Demenz wurde im Rahmen des KND untersucht. Dabei konnte der Neurokinin3-Rezeptor sowohl als Prädiktor als auch als pharmakologisches Target zur Verbesserung der Gedächtnisleistung im alten Organismus identifiziert werden.

In vergleichenden Untersuchungen an Neuronen und Gliazellen konnte gezeigt werden, dass modifizierte A $\beta$ -Peptide, wie sie auch in Alzheimer-Plaques abgelagert werden, ein zelltypspezifisches Muster aufweisen und auf unterschiedlichem enzymatischem Wege entstehen. Dies liefert potentiell neue pharmakologische Ansatzpunkte für eine Verringerung der  $\beta$ -Amyloidlast im Gehirn. Modifizierte A $\beta$ -Peptide werden auch von aktivierten Makrophagen sezerniert, sind aber gleichzeitig in löslicher Form und als Opsonin phagozytosefördernd wirksam. Damit erfüllen sie möglicherweise eine physiologische Funktion im Rahmen der angeborenen Immunabwehr. Auf methodischer Ebene wurde ein neues, computergestütztes Verfahren entwickelt, welches die automatisierte Analyse von A $\beta$ -Peptiden in der zweidimensionalen Gelelektrophorese erheblich vereinfacht.

Förderung: DFG

#### Schizophrenien

Einen großen Schritt in Richtung Aufklärung der genetischen Grundlagen der Schizophrenien konnte durch die Publikation der bis heute größten, genomweiten Assoziationsstudie im Bereich Schizophrenie erreicht werden. Im Rahmen dieser weltweiten Kollaboration, an der auch unsere Gruppe beteiligt war, konnten fast 37.000 Patienten mit Schizophrenie und etwa 113.000 Kontrollindividuen für die genetische Analyse bereitgestellt werden. So konnten insgesamt 108 schizophrenie-relevante Genorte

nachgewiesen werden, die nun als Ausgangspunkt für neue Therapiewege dienen können. Diese Genorte umfassen bereits bekannte schizophrenie-relevante Gene, wie zum Beispiel den Dopamin-D2 Rezeptor, oder Gene, die in der glutamatergen Neurotransmission eine Rolle spielen. Interessanterweise wurden aber auch verstärkt Gene nachgewiesen, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Immunität spielen.

### Suchtstörungen

In Kooperation mit dem Kriminologischen Forschungsinstitut Niedersachsen und der Medizinischen Hochschule Hannover wurde untersucht, inwieweit Viktimisierungserfahrungen bei Jugendlichen mit Binge Drinking in Zusammenhang stehen. Es zeigten sich signifikante und insbesondere starke Korrelationen bei Mädchen mit sexuellen Missbrauchserfahrungen und bei Jungen mit Erfahrungen von physischer Gewalt. Faktoren, die das Risiko für Binge Drinking senkten, waren ein Umzug, der mit dem Verlust von Freunden einherging, sowie die Erfahrungen des Bullying durch Peers.

Der Forschungsschwerpunkt Sucht wurde zu einem translationalen Ansatz entwickelt, mit dem bedeutsame Erkenntnisse zur Suchtentstehung aus der tierexperimentellen Grundlagenforschung auf den Menschen übertragen werden konnten. Ein besonderer Fokus war die Rolle von Gedächtnisprozessen bei der Entstehung von Drogensucht. Wir konnten zeigen, wie molekulare Mechanismen, die normalerweise für die Bildung normaler Gedächtnisinhalte verantwortlich sind, zur Entstehung von Alkohol- und Kokainkonsumverhalten beitragen. Genetische Mutationen in den daran beteiligten Genen verändern die Wahrscheinlichkeit einer Suchtentstehung. Im Bereich der Erforschung der Biomarker der Alkohol- und Cannabissucht konnten zudem Unterschiede in der DNA Methylierung und in Wiederholungspolymorphismen als klinisch relevante Marker identifiziert werden. Die Forschung im Bereich der Nikotin-Abhängigkeit konnte zeigen, dass Rauchen einen direkten Einfluss auf die Kontrolle der glutamatergen Aktivität im Gehirn hat, die im Entzug wieder normalisiert wird. Im Bereich der neuen Drogen lag ein Fokus auf der pflanzlichen Droge Kratom und deren Hauptwirkstoff Mitragnin.

### Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik

Das ISO 9001:2008-zertifizierte und ISO 15189-akkreditierte Labor ist ein international anerkanntes Zentrum für neurochemische Demenzdiagnostik. Die Analyse von Liquor cerebrospi-

nalis bietet hervorragende diagnostische Möglichkeiten bei einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, wie z. B. neurodegenerative Erkrankungen, Schlaganfall, Multiple Sklerose und andere neuroinflammatorische Erkrankungen.

### Neurophotonik

Für den Nachweis der Wirkung von Fluoxetin auf starke synaptische Aktivität wurden Dr. O. Welzel und PD Dr. T.W. Groemer 2013 mit dem Preis der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie ausgezeichnet. Die Wirkung von Psychopharmaka an Synapsen wird in einem Projekt untersucht. Darüber hinaus konnte eine neue Methode zur optischen Messung von Verbindungsstärken in Netzwerken von Nervenzellen etabliert werden. Damit werden sich in den nächsten Jahren viele Grundlagenfragen bearbeiten lassen.

Förderung: DFG, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

### Medizinische Versorgungsforschung

Mitarbeiter des Zentrums für Medizinische Versorgungsforschung haben ein theoretisches Modell für evidenzbasierte Versorgungsforschung entwickelt und veröffentlicht. Damit soll ein Gold-Standard etabliert werden, an dem sich die Themenauswahl und die Qualität zukünftiger Versorgungsforschungsstudien messen lassen können. Des Weiteren wird an der Thematik der PRO (Patient Reported Outcomes) gearbeitet. Dazu konnte ein Kooperationsprojekt mit dem Interdisziplinären Schmerzzentrum des UK Erlangen etabliert werden, um Routedaten der Versorgung in Bezug auf PRO zu nutzen.

### Lehre

Die Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik bietet ein breites Spektrum von Lehrangeboten für Studierende der Human- und Molekularen Medizin sowie des MPM-Studienganges an. In der Lehrevaluation gehört sie 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. Das hierfür zu erstellende Portfolio 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. Wie in den Vorjahren, erreich-

ten die Erlanger Studierenden im Fach Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie im ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung auch im Jahr 2014 im deutschlandweiten Vergleich Platz 1.

### Ausgewählte Publikationen

de Souza Silva MA, Lenz B, Rotter A, Biermann T, Peters O, Ramirez A, Jessen F, Maier W, Hüll M, Schröder J, Frölich L, Teipel S, Gruber O, Kornhuber J, Huston JP, Müller CP, Schüle S. Neurokinin3 receptor as a target to predict and improve learning and memory in the aged organism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110(37): 15097-15102

Easton AC, Louridas A, Loth E, Toro R, Giese KP, Kornhuber J, de Quervain DJ, Papassotiropoulos A, Fernandes C, Müller CP, Schumann G: CAMK2A polymorphisms predict working memory performance in humans. *Mol Psychiatry* 2013, 18(8): 850-852

Gulbins E et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nat Med* 2013, 19(7): 934-938

Ripke S et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013; 45(10): 1150-1159

Donath C, Graessel E, Baier D, Bleich S, Hillemeier T. Is parenting style a predictor of suicide attempts in a representative sample of adolescents? *BMC Pediatr* 2014, 14: 113

Kornhuber J, Müller CP, Becker KA, Reichel M, Gulbins E. The ceramide system as a novel antidepressant target. *Trends Pharmacol Sci* 2014, 35: 293-304

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. D.B. Wildenauer, School of Psychiatry and Clinical Neurosciences University of Western Australia, Crawley: Australia

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

Prof. K. Blennow, Prof. H. Zetterberg, University of Gothenburg: Sweden

Prof. B. Mroczko, Medical University of Bialystok, Bialystok: Poland



# 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

### Ansprechpartnerin

Theresa Bezold  
Tel.: +49 9131 8539122  
Fax: +49 9131 8539126  
kjp-kontakt@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Neurofeedback: Trainingseffekte auf Verhaltens- und neurophysiologischer Ebene
- Aufmerksamkeits- und Hemmprozesse bei Kindern mit ADHS
- Neuronale Verarbeitung emotionaler und störungsspezifischer Stimuli bei Mädchen mit Essstörungen
- Pränatale Risiken für die kindliche Entwicklung: FRANCES – Franconian Cognition and Emotion Studies
- Einfluss pränataler traumatischer Belastung auf die Gehirn- und Verhaltensentwicklung im Tiermodell
- Stressregulation bei Kindern und Jugendlichen mit Angststörung und/oder Depression

### 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/Poliklinik, 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 Forschungsprojekte (Leitung: PD Dr. H. Heinrich, PD Dr. O. Kratz) sollen dazu beitragen, Entwicklungsprozesse und neurobiologische Grundlagen

emotionaler Störungen sowie Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter besser zu verstehen und mehr über die zentralnervösen Wirkmechanismen therapeutischer Interventionen zu erfahren.

### Forschung

#### Neurofeedback: Trainingseffekte auf Verhaltens- und neurophysiologischer Ebene

Projektleiterin: Dr. P. Studer

Das Neurofeedback-Training ist ein Verhaltenstraining, bei dem die Teilnehmer lernen, bestimmte Anteile ihrer hirnelektrischen Aktivität gezielt zu verändern und darüber ihr Verhalten besser zu steuern. Unsere Studien, die gemeinsam mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurden, trugen wesentlich dazu bei, die klinische Wirksamkeit von Neurofeedback (Theta/Beta, langsame kortikale Potentiale; slow cortical potentials, SCP) als Therapiebaustein zur Behandlung von Kindern mit ADHS aufzuzeigen. Bezüglich der den Neurofeedback-Protokollen zugrunde liegenden Wirkmechanismen fanden wir bei gesunden Erwachsenen Zusammenhänge zwischen der SCP-Regulation der Negativierung und der Aktivierung von Aufmerksamkeitsressourcen (Erhöhung der kontingenten negativen Variation) sowie Hinweise für eine Erhöhung der intrakortikalen Inhibition und Fazilitation im motorischen System nach einem Theta/Beta-Training. Bei Kindern mit ADHS beobachteten wir Zusammenhänge zwischen der SCP-Regulationsfähigkeit und der klinischen Reduktion der ADHS-Symptomatik. Darüber hinaus wurde ein evidenzgestütztes neurobehaviorales Modell des Neurofeedback-Trainings entwickelt.

#### Aufmerksamkeits- und Hemmprozesse bei Kindern mit ADHS

Projektleiter: PD Dr. H. Heinrich, PD Dr. O. Kratz  
Wie ist bei Kindern mit ADHS die Vorbereitung, Durchführung und Hemmung einer motorischen Antwort auf neuronaler Ebene realisiert? Dieser Frage gingen wir in einer Studie mittels eines kombinierten Untersuchungsansatzes mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) und ereignisbezogenen Potentialen (EP) nach. Die Befunde weisen auf eine unterschiedliche Implementierung motorischer Kontrolle bei ADHS, die durch ein Hemmdefizit im Motorkortex bedingt ist. Abweichende Hemm- und Aufmerksamkeitsprozesse scheinen bei motorischen Kontrollaufgaben charakteristisch für Kinder mit ADHS zu sein.

Weitere Untersuchungen ('EP Single Trial-Auswertung'; EEG-Analyse für aufmerksamen Zustand) ergaben ein differenziertes Bild der Prozesse, die den Aufmerksamkeitschwierigkeiten der Kinder zugrunde liegen könnten. Unter anderem wurden verschiedene Muster für ADHS-Subtypen gefunden. Diese Befunde könnten auch Implikationen für das Neurofeedback haben.

#### Neuronale Verarbeitung emotionaler und störungsspezifischer Stimuli bei Mädchen mit Essstörungen

Projektleiterin: Dr. S. Horndasch

In einer Pilotstudie wurden bei Jugendlichen mit Essstörungen (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa) und einer gesunden Kontrollgruppe Blickverhalten, zentralnervöse und peripher-physiologische Antworten unter anderem beim Betrachten von Bildern von unter-, normal- und übergewichtigen Frauenkörpern untersucht. Die Patientinnen fixierten unbedeckte Körperregionen länger ('visueller Aufmerksamkeitsbias' hinsichtlich Körper/Figur). Auf physiologischer Ebene wurden bei anorektischen Patientinnen durchgängig die größten Antworten auf untergewichtige Frauenkörper gefunden. In einer Folgestudie wurden jugendliche und erwachsene Patientinnen mit Anorexia nervosa sowie jeweils eine gesunde Kontrollgruppe untersucht, um eventuelle Auffälligkeiten im Entwicklungsverlauf zu betrachten. Hierbei 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. Erste Ergebnisse zeigen deutlich auffällige Einschätzungen bei Anorexie-Patientinnen hinsichtlich des Gewichtes und der Attraktivität der betrachteten Frauenkörper. Diese 'Verzerrungen' waren bei den jugendlichen im Vergleich zu den erwachsenen Patientinnen im Mittel weniger deutlich ausgeprägt.

#### Pränatale Risiken für die kindliche Entwicklung: FRANCES – Franconian Cognition and Emotion Studies

Projektleiterin: Dr. A. Eichler

In dieser Längsschnittstudie mit 200 Familien untersuchen wir die kognitive, emotionale und soziale Entwicklung von sechs- bis achtjährigen Kindern. Dabei interessieren uns auch die Auswirkungen pränataler Risiken.

Die Kinder wurden in den Jahren 2005 bis 2007 an der Frauenklinik Erlangen entbunden, und perinatale Daten von Müttern und Kindern wurden im Rahmen der FRAMES-Studie (Franconian

Maternal Health Evaluation Studies, Kooperationsstudie der Frauenklinik und Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik am UK Erlangen) gesammelt.

Pränatale Belastungen, wie Alkoholkonsum oder Depressivität der Mutter, werden unter Kontrolle möglicher Drittvariablen (z. B. Schwangerschaftskomplikationen, aktuelle Psychopathologie der Mutter) hinsichtlich ihrer Bedeutung für die kindliche Entwicklung (u. a. ADHS- und Angst-Symptomatik) entlang verschiedener Untersuchungsebenen (klinische, neuropsychologische, neurophysiologische und neurobiologische Maße) analysiert. Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich auch nicht augenscheinlicher Alkoholkonsum in der Schwangerschaft negativ auf die Hirnentwicklung der Kinder auswirkt.

### **Einfluss pränataler traumatischer Belastung auf die Gehirn- und Verhaltensentwicklung im Tiermodell**

Projektleiterin: Dr. Y. Golub

Um die Auswirkungen eines pränatalen Traumas auf die Gehirnentwicklung sowie auf das Verhalten zu untersuchen, wurde ein Mausmodell eines mittels Fußschocks während der Schwangerschaft gesetzten pränatalen Traumas entwickelt. Traumatisierte Muttertiere verbrachten weniger Zeit mit der Pflege ihres Nachwuchses und zeigten eine erhöhte allgemeine Ängstlichkeit im Vergleich zu Kontrolltieren, wobei dieses Verhalten mit der Senkung des Prolaktin-Spiegels und einer Erhöhung des Corticosteron-Spiegels einherging. In einem Cross-fostering Experiment zeigten sich additive Effekte eines pränatalen Traumas und der postnatalen Umgebung. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M.A. Riva (Universität Mailand) zeigten wir bei traumatisierten Muttertieren und deren Nachwuchs signifikante Unterschiede in der Expression einiger Gene auf. Diese Erkenntnisse stellen eine Verbindung zwischen den Auswirkungen eines Traumas auf Verhaltensebene und den langanhaltenden epigenetischen Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) her.

### **Stressregulation bei Kindern und Jugendlichen mit Angststörung und/oder Depression**

Projektleiterin: Dr. Y. Golub

Wir untersuchten bei Kindern und Jugendlichen mit Angststörung und/oder Depression die Aktivität der HHN-Achse und des Neuropeptid Y (NPY) Systems sowohl in Ruhe als auch unter Stress. Unsere Ergebnisse zeigten bei Kindern

und Jugendlichen mit Angststörungen und Depressionen eine erhöhte Aktivität der HHN-Achse und des NPY-Systems in Ruhe sowie eine geminderte Antwort der HHN-Achse auf Stress im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die Abnahme der klinischen Symptomatik ging mit einer Normalisierung der Funktion beider Systeme einher.

### **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, Famulanten 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 worden. 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 Studienganges 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**

Solati J, Hajikhani R, Golub Y. Activation of GABAA receptors in the medial prefrontal cortex produces an anxiolytic-like response. *Acta Neuropsychiatr* 2013, 25(4): 221-6

Eichler A, Glaubitz K, Hartmann L, Spangler G. Die Erfassung elterlicher Belastung mit dem Eltern-Belastungs-Screening zur Kindeswohlgefährdung (EBSK): Zusammenhänge zu Erlebens- und Verhaltensauffälligkeiten beim Kind. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2014, 42(4): 213-222

Gevensleben H, Kleemeyer M, Rothenberger LG, Studer P, Flaig-Röhr A, Moll GH, Rothenberger A, Heinrich H. Neurofeedback in ADHD: further pieces of the puzzle. *Brain Topogr* 2014, 27: 20-32

Heinrich H, Busch K, Studer P, Erbe K, Moll GH, Kratz O. EEG spectral analysis of attention in ADHD: implications for neurofeedback training? *Front Hum Neurosci* 2014, 8: 611

Heinrich H, Hoegl T, Moll GH, Kratz O. A bimodal neurophysiological study of motor control in attention-deficit/hyperactivity disorder: a step towards core mechanisms? *Brain* 2014, 137(Pt 4): 1156-1166

Studer P, Kratz O, Gevensleben H, Rothenberger A, Moll GH, Hautzinger M, Heinrich H. Slow cortical potential and theta/beta neurofeedback training in adults: effects on attentional processes, and motor system excitability. *Front Hum Neurosci* 2014, 8: 555

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. D. Brandeis, Dr. R. Drechsler, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Prof. Dr. M.A. Riva, University of Milan, Milan: Italy

Dr. C. McCabe, University of Reading, Reading: United Kingdom

# 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

### Ansprechpartnerin

Heike Dahlem  
Tel.: +49 9131 8534596  
Fax: +49 9131 8534153  
psychosomatik@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Psychoonkologie
- Einflüsse von Migration und psychischer Gesundheit
- Transplantationsmedizin
- Somatoforme Störungen (Anhaltende somatoforme Schmerzstörung und körperdysmorphe Störung)
- Essstörungen und Adipositas

### Struktur der Einrichtung

Die selbstständige Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung bietet stationäre, teilstationäre und ambulante Behandlung an und hält einen psychosomatischen Konsiliar-Liaisondienst vor. Zudem ist der psychoonkologische Dienst an die Abteilung angegliedert, der die Patientinnen und Patienten des Comprehensive Cancer Center (CCC) Erlangen behandelt. Klinische Schwerpunkte sind: Essstörungen, Adipositas, somatoforme Störungen einschließlich chronischer Schmerzstörungen, Traumafolgestörungen und die Psychoonkologie. Kooperationen mit anderen Kliniken des UK Erlangen unterstreichen die Bedeutung der Psychosomatik als Querschnittsfach in der Medizin.

### Forschung

#### Psychoonkologie

Projektleiterinnen: Prof. Dr. Y. Erim, K. Schieber, Dr. E. Morawa  
Aktuelle Forschungsprojekte:

- Multizentrische Studie zur Erfassung des Bedarfs, der Indikationsstellung und der Inanspruchnahme des psychoonkologischen Versorgungsangebotes  
Kooperationsstudie der CCC  
Förderung: Deutsche Krebshilfe
- Risikoadaptierte Nachsorge bei uvealen Melanomen  
Kooperationsprojekt mit dem Westdeutschen Tumorzentrum Essen

- Förderung: Deutsche Krebshilfe
- Krankheitsbewältigung und nicht erfasster Behandlungsbedarf bei onkologischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Migrationshintergrundes  
Förderung: ELAN-Programm der FAU

Des Weiteren werden folgende Themen im Rahmen von Promotionsvorhaben untersucht:

- Persönliche Reifung nach kritischen Lebensereignissen im Kindesalter: Ein Vergleich zwischen Childhood Cancer Survivors, Diabetikern und Personen aus der Normalbevölkerung
- Validierung eines Fragebogens zum Patientenumgang mit einer Krebserkrankung
- Krankheitskonzepte bei onkologischen Patienten mit Migrationshintergrund
- Resilienz und Prognoseangst bei Patientinnen, die eine Zweitmeinung einholen  
Kooperation mit der Frauenklinik (Prof. Dr. M. Lux)

#### Einflüsse von Migration und psychischer Gesundheit

Projektleiterinnen: Prof. Dr. Y. Erim, Dr. E. Morawa

Angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland mit stetigem Zuwachs des Anteiles von Personen mit Migrationshintergrund an der Gesamtbevölkerung (20 % im Jahre 2013) erscheint die Erforschung der spezifischen Belastungen, aber auch der Ressourcen dieser Gruppe erforderlich.

Aktuelle Forschungsprojekte befassen sich mit Prävalenzen von psychischen Störungen bei gesunden, türkischstämmigen Personen (Kooperation mit dem Institut für Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen). In mehreren Promotionsvorhaben werden psychische Belastungen und Krankheitskonzepte von Inanspruchnahmeklientel mit Migrationshintergrund untersucht. So werden z. B. bei onkologischen Patienten oder Patienten einer Allgemeinarztpraxis Krankheitsbewältigungsstile im Kulturvergleich untersucht. Eine weitere Studie analysiert psychische Belastungen von iranischen Patienten in der Primärversorgung.

#### Transplantationsmedizin

Projektleiterin: Prof. Dr. Y. Erim

Bei einer Transplantation spielt die Identifikation und Mitbehandlung von Patienten mit komorbiden psychischen Störungen in allen Phasen eine relevante Rolle.

Abgeschlossene Studien befassten sich mit der psychosomatischen Evaluation und psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit

äthyltoxischer Leberzirrhose. So wurde in der prächirurgischen Evaluation der zusätzliche Informationsgewinn durch Ethylglukuronid als ein innovativer Biomarker sowie der Einfluss des Settings auf Aussagen zum Alkoholkonsum untersucht. Eine weitere Studie befasst sich mit den Effekten einer psychoedukativen Gruppentherapie für die Abstinenz vor einer Lebertransplantation. Aktuell werden in Kooperation mit der Medizinischen Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie die Prädiktoren der Adhärenz nach Nierentransplantation untersucht. Im Rahmen des Forschungsverbunds Emerging Fields Initiative (EFI) wird eine Katamnese von Nierenlebenspendern erstellt mit besonderem Schwerpunkt auf dem Autonomieerleben.

#### Somatoforme Störungen (Anhaltende somatoforme Schmerzstörung und körperdysmorphe Störung)

Projektleiterinnen: Prof. Dr. Y. Erim, Dr. I. Kollei, Dr. S. Horndasch

Ätiologie der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung

Unter der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung versteht man eine chronische Schmerzstörung, die nicht ausreichend durch eine organische Krankheit erklärt werden kann und in erkennbarem Zusammenhang mit emotionalen oder psychosozialen Belastungen steht. Die Ätiologie dieses Störungsbildes ist noch heute nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht. Frühe belastende Kindheitserfahrungen, ein unsicherer Bindungsstil sowie veränderte zerebrale Aktivierungen (dysfunktionale Schmerz- und Stressverarbeitung) werden als ätiologische Faktoren postuliert und in dieser Studie in Kooperation mit der Neuroradiologischen Abteilung (Prof. Dr. A. Dörfler) untersucht. Neben psychometrischen Messungen kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz.

Gesichtswahrnehmung bei körperdysmorpher Störung (Förderung durch das ELAN-Programm der FAU)

Unter der körperdysmorphen Störung versteht man eine starke Beschäftigung und Sorge, mit einem Makel in der äußeren Erscheinung behaftet zu sein. In einem aktuellen, ELAN-geförderten Projekt wird die Gesichtswahrnehmung der Betroffenen mit der Eye-tracking Methode untersucht.

#### Essstörungen und Adipositas

Projektleiter: Dr. H. Graap (früher: Prof. Dr. M. de Zwaan, PD Dr. Dr. A. Müller – bis Oktober 2011, Abschluss der Projekte bis 2013)

Der vom BMBF geförderte „Forschungsverbund zur Psychotherapie von Essstörungen (EDNET)“

erstreckte sich von 2007 bis 2013. Innerhalb des Verbundes wurden fünf kontrolliert-randomisierte, multizentrische Psychotherapiestudien bei Patientinnen mit Anorexia nervosa, Bulimia nervosa und Binge-Eating-Störung durchgeführt. Eine aktuelle Interventionsstudie untersucht die Effekte eines psychoedukativen Skills-trainings bei Angehörigen von Patientinnen mit Essstörungen.

Im Bereich der Adipositasforschung wurde das Deutsche Gewichtskontrollregister aufgebaut, das der Identifizierung und Untersuchung von psychosozialen Merkmalen dient, die den langfristigen Erhalt einer Gewichtsreduktion unterstützen. Ein Forschungsprojekt über Exekutivfunktionen bei morbid Adipösen mit und ohne Binge Eating zeigte, dass adipöse Personen mit Binge Eating öfter zu unvorteilhaften, riskanten Entscheidungen neigen als adipöse Menschen ohne Binge Eating.

## Lehre

Die Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung ist an der curricularen Lehre im Medizinstudium intensiv beteiligt. Sie ist in mehrere Querschnittsfächer im Rahmen des Medizinstudiums involviert und bietet einen Lehreexport für den Diplom- und Master-Studiengang in Psychologie an. Ganzjährig besteht die Möglichkeit einer Famulatur für Medizinstudierende. Zudem ist die Psychosomatik ein Wahlfach im Rahmen des Praktischen Jahres. Die Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung bietet außerdem die Qualifizierung Psychosomatische Grundversorgung für Ärzte in der Facharztausbildung zur Gynäkologie und ein Praktikum für die Weiterbildung zum psychologischen Psychotherapeuten an. Im Rahmen des Studienganges Medical Process Management ist die Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung mit einem Seminar zu „Kommunikations- und Kooperationsaspekten im Gesundheitssystem“ bereits im ersten Semester vertreten. In der Lehrevaluation gehört die Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung regelmäßig zu den besten klinischen Fächern.

## Ausgewählte Publikationen

Klaus K, Rief W, Brähler E, Martin A, Glaesmer H, Mewes R. The distinction between „medically unexplained“ and „medically explained“ in the context of somatoform disorders. *Int J Behav Med* 2013, 20(2): 161-71

Kollei I, Schieber K, de Zwaan M, Svitak M, Martin A. Body dysmorphic disorder and nonweight-related body image concerns in individuals with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2013, 46(1): 52-9

Erim Y, Loquai C, Schultheis U, Lindner M, Beckmann M, Schadendorf C, Senf W. Anxiety, posttraumatic stress, and

fear of cancer progression in patients with melanoma in cancer aftercare. *Onkologie* 2013, 36(10): 540-4

Schieber K, Kolle I, de Zwaan M, Müller A, Martin A. Personality traits as vulnerability factors in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res* 2013, 210(1): 242-6

Erim Y, Beckmann M, Klein C, Paul A, Beckebaum S. Psychosomatic aspects of organ transplantation. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2013, 63(6): 238-46; quiz 247-9

Morawa E, Senf W, Erim Y. Mental health of Polish immigrants compared to that of the Polish and German populations. *Z Psychosom Med Psychother* 2013, 59(2): 209-17

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. A. Helander, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm: Sweden

Prof. L.J. Kirmayer, MD, McGill University, Montreal: Canada

Prof. Dr. Dr. H.B. Rothenhäusler, MSc, Medizinische Universität Graz: Austria



# 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

Prof. Dr. med. Tobias Bäuerle  
Dr. med. Ferdinand Kammerer  
Tel.: +49 9131 8536065  
Fax: +49 9131 8536068  
tobias.baeuerle@uk-erlangen.de  
ferdinand.kammerer@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Methoden der Dosisreduktion und biologischer Nachweis von DNA-Schäden durch Röntgenstrahlen in der Radiologie
- Funktionelle und metabolische Bildgebung in der MRT
- Interventionelle Radiologie
- Kardiovaskuläre Bildgebung
- Mammadiagnostik/Gynäkologische Radiologie
- Informationstechnologie in der Radiologie
- Experimentelle Radiologie und Kleintierbildgebung

### Struktur der Einrichtung

Das Radiologische Institut ist an den folgenden Standorten des UK Erlangen vertreten: Medizinische Kliniken 1 - 5, Chirurgische Klinik, Kinder- und Jugend- sowie Frauenklinik. Insgesamt sind am Radiologischen Institut 42 ärztliche Mitarbeiter (davon sechs Professoren und drei Privatdozenten) und 75 MTRA/Arztshelferinnen beschäftigt (Stand: Ende 2014). Die Abteilung für Neuroradiologie ist eigenständig, jedoch durch Kooperationen eng mit dem Radiologischen Institut verbunden.

Neben allen diagnostischen radiologischen Disziplinen werden auch eine Vielzahl interventioneller Maßnahmen (z. B. bildgesteuerte Biopsien oder angiographische Therapien) angeboten. In Kooperation mit der Firma Siemens Healthcare wird das Imaging Science Institute (ISI) als interdisziplinäres Forschungsinstitut betrieben (siehe eigener Bericht). In verschiedenen Arbeitsgruppen und Projekten können die klinische Wertigkeit neuer bildgebender Verfahren evaluiert bzw. die Methoden optimiert und weiterentwickelt werden. Daneben sind experimentelle und präklinische Verfahren fest in die wissenschaftlichen Arbeiten integriert.

### Forschung

#### Methoden der Dosisreduktion und biologischer Nachweis von DNA-Schäden in der medizinischen Bildgebung

Projektleiter: Prof. Dr. M. Uder, Prof. Dr. M. May, PD Dr. W. Wüst, Dr. M. Brand, Prof. Dr. M. Uder  
Die Mehrzahl der diagnostischen und interventionellen Bildgebungsverfahren geht mit einer Strahlenexposition einher. Die Computertomographie trägt dabei den Hauptanteil. DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) sind als potenziell gefährlichste Strahlenwirkung anzusehen. Diese können mittels einer immunfluoreszenzmikroskopischen Methode bestimmt werden. Das sensitive Verfahren beruht auf der Phosphorylierung des Histons H2AX nach der DSB-Induktion und dessen Bestimmung mit einem spezifisch bindenden Antikörper. Studien an Patienten zeigten eine starke Korrelation der DSB in Blutlymphozyten mit der deponierten Dosis. Im Radiologischen Institut werden Strategien verfolgt, um die Strahlenexposition ohne Beeinträchtigung der diagnostischen Aussagekraft zu minimieren. Aktuelle Projekte befassen sich mit sehr schnellen Aufnahmetechniken (high-pitch scanning), automatisierter und anatomiebasierter Adaptation von Röhrenstrom/-spannung sowie organbasierter Röhrenstromadaptation. Der Einfluss dosisreduzierender Maßnahmen (z. B. Risikoorgan-basierte Röhrenstrommodulation oder Linsenschutz) auf die biologische Dosis sowohl am Patienten als auch in biologischen Phantommodellen wird 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, Prof. Dr. R. Janka, Dr. M. Hammon, Prof. Dr. A. Cavallaro  
Mit der Natrium-MRT kann die Salzkonzentration in unterschiedlichen Kompartimenten des Körpers nicht invasiv visualisiert und quantifiziert werden. Die methodische Weiterentwicklung, Kalibrierung und Anwendung der Natrium-MRT bei unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Zuständen sind Gegenstand intensiver Forschung. Die diffusionsgewichtete Bildgebung spiegelt die Diffusion freier Wassermoleküle im Gewebe wider, die insbesondere in Geweben mit hoher Zelldichte (z. B. Tumoren) gestört ist. Die Anwendung dieser Technik entwickelt sich neben der Morphologie und dem Kontrastmittelverhalten zur dritten Säule der MRT-Bildgebung. Mittels MRT sind Perfusionsmessungen auch ohne Kontrastmittel möglich. Hierzu werden Blutmoleküle „magnetisch markiert“, und deren

Konzentration wird im Zielorgan gemessen. Unser Fokus liegt hierbei auf der Bestimmung der Nierenperfusion.

#### Interventionelle Radiologie

Projektleiter: Prof. Dr. M. Uder, Dr. A. Schmid, Prof. Dr. M. Uder, Prof. Dr. R. Janka  
Studien der interventionellen Radiologie werden in Kooperation 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) durchgeführt. Hierzu zählt die Etablierung der Radiofrequenzablation efferenter und afferenter Sympathikusfasern der Nierenarterienwand als interventionelle Behandlungsoption bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie. Weitere Arbeitsfelder bestehen in der Erarbeitung einer endovaskulären, transvenösen Biopsietechnik über einen femoralen Zugang sowie der selektiven internen Radiotherapie und Verfahren der perkutanen thermischen bzw. nicht-thermischen, CT-gesteuerten Tumorablektion (Radiofrequenz, Mikrowelle, Irreversible Elektroporation).

#### Kardiovaskuläre Bildgebung

Projektleiter: Prof. Dr. M. Uder, Prof. Dr. R. Janka, Dr. M. May, Dr. M. Scharf, PD Dr. W. Wüst  
Kooperationen bestehen mit der Medizinischen Klinik 2 (Prof. Dr. S. Achenbach), dem Institut für Medizinische Physik (Prof. Dr. W. Kemmler), den Abteilungen für Kinderkardiologie (Prof. Dr. S. Dittrich) und Kinderherzchirurgie (Prof. Dr. R. Cesnjevar).

Studien zur Wertigkeit von CT und MRT in der morphologischen und funktionellen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit (KHK) werden ebenso durchgeführt wie Studien zur Optimierung der Diagnostik kongenitaler Herzerkrankungen und zur Evaluation der CT-Koronarangiographie in der Frühdiagnostik der KHK im Rahmen der Exzellenzclusterinitiative (Projekt BD-02 des Medical Valley EMN). In Längsschnittstudien können bei Freizeit- und Hochleistungssportlern mit Hilfe der kardialen MRT physiologische, myokardiale Anpassungsmechanismen identifiziert werden.

#### Mammadiagnostik/Gynäkologische Radiologie

Projektleiter: Prof. Dr. R. Schulz-Wendtland, PD Dr. E. Wenkel  
Die Weiterentwicklung der digitalen Mammographie in Kooperation mit verschiedenen Medizingeräte-Herstellern ist hier im Fokus. Entwicklung,

Vergleich, Fusion und Implementierung verschiedener digitaler Mammographie- und Ultraschallsysteme einschließlich der Tomosynthese, 3D sowie CAD (Fusions- und Hybridsysteme) auf der Basis umfangreicher experimenteller und klinischer Studien sind weitere Beispiele. Einen eigenen Schwerpunkt stellen Detektion und Volumetrie (Mammographie, Sonographie), automatischer Ultraschall (ABVS) und Elastographie (Sonographie) dar. Ein weiterer Forschungsansatz besteht in der Brust-MRT Bildgebung bezüglich der Überprüfung neuer MRT-Sequenzen zur Differenzierung benigner und maligner Brustläsionen mit 1,5T, 3T sowie in Kooperation mit der experimentellen Radiologie zukünftig mit 7T. Beteiligung an den Spitzenclustern BD-04 und BD-14 innerhalb des Medical Valley EMN.

### Informationstechnologie in der Radiologie

Projektleiter: Prof. Dr. A. Cavallaro, Dr. P. Schlechtweg, Dr. F. Kammerer

Zentrale Ziele bestehen in der Entwicklung neuer, intelligenter medizinischer Datenbanken unter anderem im Rahmen des Medico Projektes des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie. Studien zur automatisierten Segmentierung, Läsions-Detektion und -Charakterisierung sind neben der Evaluation mobiler Endgeräte in der Radiologie (z. B. Apple iPad) weitere Forschungsinhalte der Arbeitsgruppe.

### Experimentelle Radiologie und Kleintierbildgebung

Projektleiter: Prof. Dr. T. Bäuerle

Dezidierte präklinische Scanner der Bildgebungstechniken MRT, CT, PET und SPECT stehen für in und ex vivo Studien zur Verfügung. Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe ist die Etablierung und Optimierung innovativer multimodaler Bildgebungstechniken. Hierbei werden Informationen mittels molekularer, funktioneller und morphologischer Bildgebung nicht-invasiv erfasst und mit der zugrundeliegenden Pathologie bzw. Pathophysiologie in Relation gesetzt. Beispielanwendungen umfassen die Untersuchung von experimentellen Knochenmetastasen, murinen Entzündungsmodellen (Arthritis, Asthma und Colitis) und humanen Operationspräparaten (Hippocampi). Ziel ist jeweils die Translation dieser Verfahren in die klinische Anwendung.

### Lehre

Neben den Standardangeboten der universitären Lehre (Hauptvorlesung, Blockpraktika, etc.) werden auch innovative, überwiegend klinisch orientierte Lehrveranstaltungen gehalten. So werden interaktive, semesterübergreifende Fall-

demonstrationen angeboten, bei denen die praxisorientierte Interpretation bildgebender Untersuchungen im Vordergrund steht. Ein neues Online-Fortbildungskonzept für Studierende der Medizin wurde zur gezielten Vorbereitung auf das Staatsexamen ins Leben gerufen. Für Studierende der Medizin besteht jederzeit die Möglichkeit der Famulatur und der Absolvierung eines PJ-Tertials, wobei eine aktive Integration in den klinischen Arbeitsfluss oberste Priorität hat. Regelmäßig werden experimentelle und klinische Doktorarbeiten vergeben. Darüber hinaus beteiligt sich das Radiologische Institut an den Studiengängen Medical Process Management und Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät sowie Medizintechnik der Technischen Fakultät.

### Ausgewählte Publikationen

Schmid A, Jacobi J, Kuefner MA, Lell M, Wuest W, Mayer-Kadner I, Benz K, Schmid M, Amann K, Uder M. Transvenous renal transplant biopsy via a transfemoral approach. *Am J Transplant* 2013, 13(5): 1262-71

Schwab SA, Kuefner MA, Adamietz B, Engelhard K, Keck B, Kunath F, Wach S, Wullich B, Uder M, Engehausen DG. MRI-guided core biopsy of the prostate in the supine position--introduction of a simplified technique using large-bore magnet systems. *Eur Radiol* 2013, 23(5): 1415-9

Schwab SA, Brand M, Schlude IK, Wuest W, Meier-Meitinger M, Distel L, Schulz-Wendtland R, Uder M, Kuefner MA. X-ray induced formation of  $\gamma$ -H2AX foci after full-field digital mammography and digital breast-tomosynthesis. *PLoS One* 2013, 8(7): e70660

Kopp C, Linz P, Dahlmann A, Hammon M, Jantsch J, Müller DN, Schmieder RE, Cavallaro A, Eckardt KU, Uder M, Luft FC, Titze J.  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2013, 61: 635-640

Baccelli I, Schneeweiss A, Sinn P, Stenzinger A, Riethdorf S, Schiller A, Vogel V, Klein C, Bäuerle T, Wallwiener M, Höfner T, Sprick M, Scharpf M, Marmé F, Pantel K, Weichert W, Trumpp A. Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay. *Nature Biotechnol* 2013, 31: 539-544

Janka R, Hammon M, Geppert C, Nothhelfer A, Uder M, Wenkel E. Diffusion-weighted MR imaging of benign and malignant breast lesions before and after contrast enhancement. *Röfo* 2014, 186(2): 130-5

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. Titze, Vanderbilt University, Nashville: USA

Prof. W. Fahl, University of Wisconsin-Madison: USA

Prof. A. Bogdanov, University of Massachusetts Medical School: USA

Prof. D. Enzmann, University of California UCLA, Los Angeles: USA

### Kongresse und überregionale Fortbildungen

19. – 21.04.2013: Internationaler Fortbildungskurs Moderne Mammadiagnostik und -therapie, Erlangen

20. – 22.06.2013: MR Compact, Bamberg

14. – 15.09.2013: Mammasonokurs, Erlangen

28. – 30.10.2013: Molekulare Bildgebung 2013, Heidelberg

21. – 23.03.2014: Internationaler Fortbildungskurs Moderne Mammadiagnostik und -therapie, Erlangen

03. – 05.07.2014: MR Compact, Bamberg

27. – 28.09.2014: Mammasonokurs, Erlangen

### Forschungsrelevante Großgeräte

Bruker, Clin Scan

Lorad, Selenia Dimensions Siemens, Artis mit zeego

Siemens, Inveon

Siemens, Magnetom Aera

Siemens, Magnetom Verio

Siemens, Mammomat Inspiration

Siemens, Somatom Definition AS+

Siemens, Somatom Force

# Radiologisches Institut

## Neuroradiologische Abteilung

### Adresse

Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8539388  
Fax: +49 9131 8536179  
www.neuroradiologie.uk-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
- Holistische Untersuchung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung
- Standardisierung der Akquisition und des Postprocessing der zerebralen MR Perfusion (SAPP)
- Experimentelle Neuroradiologie – Multimodale Bildgebung am Gliommodell und Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren
- Untersuchungen zur Hämodynamik-Simulation zerebraler Aneurysmen

### Struktur der Einrichtung

Die selbstständige Abteilung für Neuroradiologie, geleitet von Prof. Dr. A. Dörfler, ist organisatorisch eng mit dem Radiologischen Institut verbunden und kooperiert eng mit der Neurochirurgischen Klinik, der Neurologischen Klinik, der Strahlenklinik, der Augenklinik, der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik, der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, der Gefäßchirurgischen Abteilung in der Chirurgischen Klinik sowie mit der Anästhesiologischen Klinik, um als interdisziplinäres Team für jeden Patienten die bestmögliche Therapie anzubieten. Neurointerventionelle Behandlungen, Spezialuntersuchungen und Zweitbefundung externer Aufnahmen werden auch überregional für eine Reihe auswärtiger Kliniken erbracht. In der Abteilung arbeiten insgesamt 42 Mitar-

beiter, davon sieben drittmittelfinanziert. Forschungsaufgaben werden von zwölf promovierten Ärztinnen und Ärzten – davon sechs habilitiert – einer Diplom-Physikerin, zwei Diplom-Biologen, 16 MTRAs und zwei Studiensekretärinnen wahrgenommen.

### Forschung

#### Klinische und experimentelle Validierung der Flachdetektor-Volumen-CT

Das Projekt ist Teil des Spitzenclusters Medical Valley, Verbund „Bildgebende Diagnostik“. In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Physik, Siemens Healthcare und dem Lehrstuhl für Informatik 5 (Technische Fakultät) 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 Perfusionsmethoden 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 kontrastmittelgestützte 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 Schlaganfalltherapie mit Fokus auf der Evaluierung und Validierung neuer mechanischer Rekanalisationstechniken.

#### Multimodale Bildgebung in der präoperativen Epilepsiediagnostik

In Kooperation mit dem Epilepsiezentrum des UK Erlangen (Neurologische Klinik) 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 Lokalisationsdiagnostik des epileptogenen Hirnareals.

### Funktionelle und metabolische MR-Bildgebung

In Kooperation mit einer Reihe von Kliniken und Instituten (u. a. Neurologische Klinik, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik, Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit, Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung, Medizinische Kliniken 1 und 3, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (alle Medizinische Fakultät), Lehrstuhl für Marketing (Rechts- und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät)) werden verschiedene wissenschaftliche Forschungsprojekte unter Einbeziehung der funktionellen und metabolischen MRT durchgeführt. Unter anderem werden hierbei Untersuchungen an Patienten mit fokalen Epilepsien, depressiven Erkrankungen, Angst- und Essstörungen, verschiedenen Schmerzsyndromen, entzündlichen Darmkrankheiten und rheumatoider Arthritis mittels funktioneller MRT untersucht.

### Holistische Untersuchung der Sehbahnen bei Glaukompatienten mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung

In Kooperation mit der Augenklinik und dem Lehrstuhl für Informatik 5 (Technische Fakultät) 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-Perfusionsbildgebung des Gehirns. Hierzu wurde unter der Federführung der Neuroradiologischen Abteilung in Kooperation mit Bayer AG und vier internationalen Zentren (Mailand/Italien, Upsala/Schweden, Ontario/Canada und Los Angeles/USA) eine prospektive, verblindete Cross-over Multicenterstudie aufgelegt. Hierfür konnte ein optimiertes, standardisiertes MR-Messprotokoll etabliert werden. Dieses dient als Grundlage für die Generie-

rung eines großen homogenen Datenpools, der in einem nächsten Schritt hinsichtlich technischer und radiologischer Indizes evaluiert und schließlich mit klinischen Surrogatparametern korreliert werden soll.

### **Experimentelle Neuroradiologie – Multimodale Bildgebung am Gliommodell und Validierung neuer interventioneller Therapieverfahren**

In Kooperation mit der Preclinical Imaging Plattform Erlangen (PIPE; Radiologisches Institut), der Neurochirurgischen Klinik und der Klinik für Nuklearmedizin erfolgen mittels Mikro-CT, Hochfeld-MRT und Mikro-PET multimodale Bildgebungs- und Korrelationsstudien an einem 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, Flüssigembolisate 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 zerebraler 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 Kooperation mit dem Lehrstuhl für Informatik 5 (Technische Fakultät) 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 Neuroradiologische Abteilung die Lehre im Fach Neuroradiologie und ist darüber hinaus an Lehrveranstaltungen, die die Schnittstelle von Radiologie und Neurowissenschaften bilden (Wahlfächer, Kurse der Neurologie, Neurochirurgie, Strahlentherapie, Neuropathologie, Neuroendokrinologie, Neuroanatomie), beteiligt. Lehrveranstal-

tungen finden auch für den Studiengang Medizintechnik (Biologisches und Technisches Sehen, Optics in Medicine) sowie den Lehrstuhl für Informatik 5 statt (alle Technische Fakultät). In der der FAU zugeordneten Berufsfachschule beteiligt sich die Neuroradiologische Abteilung an der Ausbildung der medizinisch-technischen Röntgenassistentinnen und Röntgenassistenten. Darüber hinaus erfolgt zusammen mit dem Radiologischen Institut die Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten zur Fachärztin/zum Facharzt für Diagnostische Radiologie sowie im Schwerpunkt Neuroradiologie. Für die Neuroradiologie besteht die volle Weiterbildungsermächtigung, für die Diagnostische Radiologie die Weiterbildungsermächtigung für zwei Jahre.

### **Ausgewählte Publikationen**

Struffert T, Ott S, Kowarschik M, Bender F, Adamek E, Engelhorn T, Göltz P, Lang S, Strother CM, Dörfler A. Measurement of quantifiable parameters by time-density curves in the elastase-induced aneurysm model: first results in the comparison of a flow diverter and a conventional aneurysm stent. Eur Radiol 2013, 23(2): 521-7

Göltz P, Struffert T, Lücking H, Rösch J, Knossalla F, Ganslandt O, Deuerling-Zheng Y, Dörfler A. Parametric color coding of digital subtraction angiography in the evaluation of carotid cavernous fistulas. Clin Neuroradiol 2013, 23(2): 113-20

Saake M, Breuer L, Goelitz P, Ott S, Struffert T, Dörfler A. Flat detector computed tomography angiography with intravenous contrast application: feasibility for visualization of cerebral arterial vasculature. J Neuroimaging 2013, 23(3): 414-20

Sehm T, Fan Z, Weiss R, Schwarz M, Engelhorn T, Hore N, Dörfler A, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, Savaskan NE. The impact of dietary isoflavonoids on malignant brain tumors. Cancer Med 2014, 3(4): 865-77

Schmidt MA, Mennecke A, Michelson G, Dörfler A, Engelhorn T. DTI analysis in patients with primary open-angle glaucoma: impact of registration on Voxel-Wise statistics. PLoS One 2014, 9(6): e99344

Struffert T, Hauer M, Banckwitz R, Köhler C, Royalty K, Dörfler A. Effective dose to patient measurements in flat-detector and multislice computed tomography: a comparison of applications in neuroradiology. Eur Radiol 2014, 24(6): 1257-65

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. C. Strother, University of Wisconsin, Madison: USA

Dr. A. Bose, Lenox Hill Hospital New York: USA

Prof. Dr. I. Wanke, Prof. Dr. D. Rüfenacht, Neuroradiologie Hirslanden, Zürich: Switzerland

Prof. Dr. A. El-Rafei, Ain Shams University, Cairo: Egypt

Prof. Dr. M. Essig, University of Manitoba, Winnipeg: Canada

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

01. – 02.03.2013: Workshop „Advanced Neuro-MRI“, Erlangen

06. – 07.03.2013: Workshop „Innovations in Interventional Neuroradiology“, Erlangen

09. – 10.04.2013: Workshop „Zerebrale Aneurysmathherapie“, Erlangen

29.06.2013: Kursus „Update Neuroradiologie“, Update Neurologie 2013, Karlsruhe

03. – 04.07.2013: Workshop „Innovations in Interventional Neuroradiology“, Erlangen

23. – 24.10.2013: Workshop „Advanced Neuro-MRI“, Erlangen

24. – 25.10.2013: Workshop „Innovations in Interventional Neuroradiology“, Erlangen

06. – 07.11.2013: Workshop „Zerebrale Aneurysmathherapie“, Erlangen

21. – 22.02.2014: Workshop „Advanced Neuro-MRI“, Erlangen

25. – 26.03.2014: Workshop „Innovations in Interventional Neuroradiology“, Erlangen

13. – 14.05.2014: Workshop „Zerebrale Aneurysmathherapie“, Erlangen

03.12.2014: 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-Zeilen-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)



# 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 moderner Strahlentherapie und multimodaler, radioonkologischer Therapie aus einer Hand auf höchstem Niveau an. Die Strahlentherapie erfolgt an sechs Beschleunigern sowie in der Abteilung für interventionelle Strahlentherapie. Diese gehört zu den modernsten und größten Abteilungen Deutschlands. Das Behandlungsspektrum umfasst die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), Image-guided Radiotherapie (IGRT), Radiochemotherapie, Brachytherapie im gesamten Indikationsspektrum, intensitätsmodulierte Brachytherapie (IMBT), Image-guided Brachytherapie (IGBT), Radiochirurgie, Tiefenhyperthermie, palliative multimodale Konzepte, sowie supportive Therapie. 2013 wurde ein neues, bildgestütztes Beschleunigersystem (Novalis TX) in Betrieb genommen, das auch VMAT (Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy)-Bestrahlungen durchführen kann und CBCT (Cone Beam Computed Tomography)-Funktionalität besitzt. Zudem wurde ein neuartiges Bestrahlungssystem für extrakranielle Stereotaxie (vero) installiert und im Frühjahr 2015 in Betrieb genommen. Klinische, physikalische und biologische Aspekte der Radioonkologie werden wissenschaftlich untersucht. Klinische Aspekte der Radioonkologie werden überwiegend in Phase-I, -II und -III-Studien auf der Bettenstation, der Poliklinik, an den Bestrahlungsgeräten, in der Bestrahlungsplanung und in der Hyperthermie-Einheit untersucht. Sieben Oberärzte und 17 Assistenzärzte behandeln Patienten und tragen zu den Studien und Untersuchungen bei. Die Studien werden im hauseigenen Studiensekretariat

(drei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen, drei Studienassistentinnen) koordiniert. Translationale und grundlagenwissenschaftliche, strahlen(im-mun)-biologische Untersuchungen werden von zwei Arbeitsgruppen, der klassischen Strahlenbiologie und der Strahlen-Immunbiologie, durchgeführt. Das Team besteht aus zwei habilitierten Arbeitsgruppenleitern, drei Postdoktoranden, drei MTLA sowie sechs naturwissenschaftlichen und zahlreichen Medizin-Promovierenden. Die W2-Professur "Medizinische Strahlenphysik" hat neun promovierte Beschäftigte, elf Promovierende sowie zwei technische Beschäftigte. Der Schwerpunkt der Gruppe liegt in der Ermittlung und in dem Ausgleich der Organbeweglichkeit während der Strahlentherapie sowie in den physikalischen Leistungen der klinischen Strahlentherapie.

### Forschung

#### Durchführung klinischer Studien

Projektleiter: Prof. Dr. R. Fietkau, Prof. Dr. V. Strnad, PD Dr. O. Ott, PD Dr. S. Semrau, Dr. M. Haderlein, Dr. G. Lahmer, Dr. S. Lettmaier, Dr. A. Strnad

Phase-III-Multicenterstudien:

1. Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III (CAO/ARO/AIO-04); Förderung: Deutsche Krebshilfe.

2. Vergleich einer interstitiellen alleinigen Brachytherapie mit einer externen Strahlentherapie des Mammakarzinoms bei Niedrigrisiko-invasiven Karzinomen und DCIS-Karzinomen (APBI-III); Förderung: Deutsche Krebshilfe.

3. Dosisreduktion der Strahlentherapie im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren (PacCis-RCT); Förderung: Deutsche Krebshilfe.

4. Stellenwert einer Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie beim lokal begrenzten, inoperablen Pankreaskarzinom: Chemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (CONKO-007); Förderung: Deutsche Krebshilfe.

5. Evaluierung der Wirksamkeit einer regionalen Tiefenhyperthermie bei Patienten mit Analkarzinom, die durch eine Standard-Radiochemotherapie behandelt werden (HYCAN).

Phase-II-Studien:

6. Alleinige PDR/HDR-interstitielle Brachytherapie bei pT1/pT2 pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation (APBI-IV).

7. 3D-konformale, externe Teilbrustbestrahlung bei pT1/2pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation (APBI-V).

8. Neoadjuvante Radiochemotherapie mit 5-FU (oder Capecitabin) und Oxaliplatin kombiniert mit regionaler Tiefenhyperthermie beim lokal fortgeschrittenen oder rezidierten Rektumkarzinom (HyRec [multizentrisch]).

9. HistoScanning basierte, dose-painting-image-guided, interstitielle PDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom (Histo-Scanning).

10. Effekt der Hippocampuschonung auf die neurokognitiven Funktionen und die Lebensqualität von Patienten bei einer Bestrahlung im Bereich des Neurokraniums (HIPPO-SPARE 01).

11. Wirksamkeit einer dosisintensivierten Radiotherapie von Wirbelsäulenmetastasen bei soliden Tumoren durch eine dosisgesteigerte Homogenbestrahlung des Wirbelkörpers und parallele Anwendung eines stereotaktischen Boostes (SPIN-MET).

12. Deintensivierung der Radiotherapie bei ausgewählten Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen in der adjuvanten Situation (DIREKHT).

Die Klinik nimmt zusätzlich an vielen extern geleiteten Studien teil, und es werden eine Reihe Phase-I- und II-Studien an der Klinik durchgeführt.

### Klassische Strahlenbiologie

Projektleiter: PD Dr. L. Distel

1. 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  $\gamma$ -H2AX-Phosphorylierung mit dem etablierten Nachweis durch die Auswertung von Chromosomenaberrationen in Blutlymphozyten verglichen. Die Kollektive sind Rektumkarzinome und Mammakarzinome.

Förderung: Deutsche Krebshilfe.

2. Die Bedeutung von Tumor infiltrierenden Lymphozyten für die Wirksamkeit einer Strahlentherapie ist noch weitgehend unbekannt. In einem gemeinsamen Projekt mit dem Pathologischen Institut (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. Qualitätssicherung in der Hyperthermie (MR-Spektroskopie, Phantomentwicklung); ZIM-Förderung.

2. Quantifikation des Einflusses von Organbewegung beim Prostata- und Bronchial-Karzinom.
3. Entwicklung von Phantomen für die Qualitätssicherung bei organbewegten Tumoren; ZIM-Förderung.
4. Physikalisch-technische Betrachtungen zu einem Stehnoten-Computertomographie-Konzept durch multiphysikalische Simulationen.
5. Entwicklung eines Verfahrens zur Bestrahlungsplanverifikation durch Flachdetektoren (EPID).
6. Geometrische und dosimetrische Verifikation für interstitielle Brachytherapie.
7. Voxel-basierte Modellierung der Normalgewebekomplikationsrate (NTCP) für die Bestrahlungsplanung.

### Strahlen-Immunbiologie

Projektleiter: PD Dr. U. Gaipl, Dr.-Ing. B. Frey  
Diese Arbeitsgruppe untersucht die Zusammenhänge zwischen lokalen (DNA-Schaden und -Reparatur) und systemischen (immunvermittelten) abkopalten Effekten von ionisierender Strahlung alleine und v. a. in Kombination mit zusätzlichen Immunaktivierungen sowie die zugrundeliegenden immunologischen Mechanismen.

Aktuelle Drittmittel-geförderte Projekte:

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; ModInlr;  
Förderung: EU, DoReMi Exzellenznetzwerk.
3. Bestimmung von Immun- und Tumormarkern aus Serum von Tumorpatienten;  
Förderung: BMBF, Spitzencluster m4 Personalisierte Medizin und zielgerichtete Therapien.
4. Die Rolle der Interaktion therapieinduzierter toter Tumorzellen mit Dendritischen Zellen bei der Induktion von Tumormunität;  
Förderung: DFG, GK 1660.
5. Induktion von Anti-Tumor-Immunität durch ionisierende Strahlung in Kombination mit dem Adjuvans AnnexinA5;  
Förderung: DFG-Einzelantrag.

### Lehre

Neben den traditionellen Kursen für Strahlentherapie im Rahmen des Querschnittsbereiches bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung und Strahlenschutz organisiert die Strahlenklinik die interdisziplinäre Ringvorlesung. Dabei wer-

den ausgewählte Organtumoren aus dem interdisziplinären Blickwinkel beleuchtet und Tumorsituationen interdisziplinär besprochen. Im Rahmen dieses Kurses erfolgt derzeit der Aufbau einer Datenbank, in der Studierende anhand von Fallbeispielen die interdisziplinäre Vorgehensweise erlernen können. Ein Strahlenschutzkurs mit Praktikum für PJ-Studierende unter Anerkennung der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) wird zweimal jährlich durchgeführt. Für die PJ-Studierenden wird ein begleitendes Unterrichtskonzept angeboten. Für Studierende des Masterstudienganges Medical Process Management wurde die Vorlesungsreihe „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von malignen Erkrankungen“ eingerichtet. Studierende der Physik und Medizintechnik können durch eine Vorlesung und ein Praktikum die Grundlagen der Medizinischen Physik der Radioonkologie erlernen. Zudem werden Vorlesungen und Seminare mit Fragestellungen der Tumormimmunologie angeboten. Die praktische und theoretische Ausbildung von B.Sc.- und M.Sc.-Studierenden erfolgt im Rahmen des Grundpraktikums Infektionsimmunologie und des Vertiefungsmoduls Immunbiologie. Laborrotationen werden für Fast-Track-Studierende des GK 1660 durchgeführt.

### Ausgewählte Publikationen

Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T, Hölscher T, Hess CF, Berger B, Wiegel T, Rödel C, Niewald M, Hermann RM, Lubgan D. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer* 2013, 119(18): 3343-53

Hecht M, Harter T, Büttner M, Schwegler M, Erber S, Fietkau R, Distel LV. Cytotoxic effect of efavirenz is selective against cancer cells and associated with the cannabinoid system. *AIDS* 2013, 27(13): 2031-40

Feichtenbeiner A, Haas M, Büttner M, Grabenbauer GG, Fietkau R, Distel LV. Critical role of spatial interaction between CD8<sup>+</sup> and Foxp3<sup>+</sup> cells in human gastric cancer: the distance matters. *Cancer Immunol Immunother* 2014, 63(2): 111-9

Frey B, Rubner Y, Kulzer L, Werthmüller N, Weiss EM, Fietkau R, Gaipl US. Antitumor immune responses induced by ionizing irradiation and further immune stimulation. *Cancer Immunol Immunother* 2014, 63(1): 29-36

Rubner Y, Muth C, Strnad A, Derer A, Sieber R, Buslei R, Frey B, Fietkau R, Gaipl US. Fractionated radiotherapy is the main stimulus for the induction of cell death and of Hsp70 release of p53 mutated glioblastoma cell lines. *Radiat Oncol* 2014, 9(1): 89

Wölfelschneider J, Brandt T, Lettmaier S, Fietkau R, Bert C. Quantification of an external motion surrogate for quality assurance in lung cancer radiation therapy. *Biomed Res Int* 2014, 2014: 595430

### Internationale Zusammenarbeit

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte unsere Internetseite: <http://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de>.

### Kongresse und überregionale Fortbildungen

22. – 23.03.2013: Grundlagen der Brachytherapie – Interventionelle Radioonkologie, Erlangen

12. – 14.09.2013: 15. Interdisziplinäres Symposium – Interdisziplinäre Onkologie, Rothenburg

14. – 15.03.2014: Simultane Radiochemotherapie und Therapie mit Antikörpern und Small Molecules, Erlangen

28. – 29.03.2014: Grundlagen der Brachytherapie – Interventionelle Radioonkologie, Erlangen

09. – 10.10.2014: Educational Workshop Masterclass: brachytherapy in partial breast irradiation, Erlangen

15.11.2014: Jubiläums Symposium – Die Radioonkologie in den letzten 35 Jahren, 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

- Weiterführung und Ausbau einer klinisch annotierten, urologischen Tumorgewebekbank
- Medikamentöse Tumorthherapie, klinische Studien
- Tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung
- MRT-TRUS-fusionierte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms
- Multifaktorielle Modelle in der Uro-Tumorphathologie

### 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)
  - Abteilung für minimal-invasive Chirurgie (laparoskopische und robotische Chirurgie)
- Im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH:
- Erwachsenenurologie mit Privatambulanz im Waldkrankenhaus St. Marien mit Schwerpunkt Endo-Urologie
  - Studiensekretariat

### Forschung

#### Weiterführung und Ausbau einer klinisch annotierten, urologischen Tumorgewebekbank

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 unzulänglich das Verhalten des Tumors im Einzelfall voraussagen. Daher kommt der systematischen Sammlung von Gewebeproben aus Tumor und korrespondierendem Normalgewebe ebenso wie von Blut, Serum und anderen Körperflüssigkeiten, wie z. B. Urin, eine zentrale Bedeutung für die translationale Forschung zu. Eine qualitativ hochwertige Gewebekbank setzt eine standardisierte Logistik des Gewebematerials aus dem Operationssaal in die Pathologie ebenso voraus wie die sorgsame und standardisierte Bearbeitung des Operationspräparates durch erfahrene Pathologen. In enger Kooperation mit dem Pathologischen Institut werden in die im Rahmen der CCC Biobank bestehende urologische Gewebekbank systematisch Gewebeproben von allen operierten, bösartigen Tumoren aus dem urologischen Organbereich eingebracht. In der Anwendung der dafür notwendigen Standard Operating Procedures (SOP) 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, SOP und Qualitätsmanagement). Im Rahmen eines Datenbankvertrages mit dem Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) der Fraunhofer-Gesellschaft e.V. ist unsere urologische Tumorbiobank mit den klinischen Annotationen eingebunden in ein übergeordnetes elektronisches Projektvermittlungssystem (Central Research Infrastructure for Molecular Pathology, CRIP).

#### Medikamentöse Tumorthherapie, 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 Tumorthherapie neben der operativen Versorgung eine der entscheidenden Säulen der Kompetenzen tätiger Urologen. Aus diesem Grunde wurde das ambulante uro-onkologische Therapiezentrum Erlangen (AURONTE) gemeinsam von der Urologischen Klinik 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
- RCC Switch 2 Studie
- Berat Studie
- Meteor XL184-308
- Principal Studie
- Everpro Studie
- marC-2 Everolimus Studie
- Flipper Studie
- Magnolia Studie
- Alpharadin Studie

Darüber hinaus ist die Urologische Klinik eines der Studienzentren für die PREFERE Studie (Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten bei Prostatakarzinom mit niedrigem und ‚frühem intermediären‘ Risiko).

Aktuelle Informationen über offene oder bereits geschlossene medikamentöse Studien können auf der Homepage der Urologischen Studienzentrale eingesehen werden.

#### 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 Forschungsprojekte. Durch langjährige Arbeiten an primären Gewebeproben aus der Urologischen Tumorgewebekbank konnten wir eine Reihe von Proteinen und RNAs identifizieren, welche als vielversprechende Biomarker angesehen werden können. Dieses Wissen wird nun auf experimentelle diagnostische Fragestellungen übertragen. Dies verknüpfen wir mit den Vorteilen einer nicht-invasiven Probenentnahme, indem wir Protein- oder RNA-basierte Biomarker gezielt im Blutserum nachweisen. Allen Patienten mit einem Prostatakarzinom, welche nach klinischen Gesichtspunkten für eine kurative Prostatektomie geeignet sind, wird in der Urologischen Klinik neben der offenen Operation die Möglichkeit einer Roboter-assistierten Prostatektomie mit dem da Vinci® System angeboten. Hier wird die klinische Patientenversorgung begleitend durch ein experimentelles Therapie-Monitoring unter-

stützt. Tumor-assoziierte Biomarker werden sowohl vor der Operation als auch zu den regelmäßigen Nachsorgeterminen im Blutserum analysiert.

### **MRT-TRUS-fusionierte Stanzbiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Projektleiter: PD Dr. B. Keck

Die MRT-TRUS fusionierte Prostatastanzbiopsie entspricht einer Weiterentwicklung der konventionellen Ultraschall-gesteuerten Biopsie der Prostata. Sie verbindet die diagnostische Präzision einer multiparametrischen MRT-Untersuchung der Prostata mit der einfach und ambulant durchführbaren TRUS-gesteuerten Biopsie, welche ebenfalls durch Verfahren, wie Elastographie oder Dopplersonographie, ergänzt werden kann. Eine standardisierte radiologische Diagnostik der MRT-Untersuchung anhand der so genannten PIRADS-Klassifikation ist dabei unerlässlich und liefert wichtige Hinweise für das Vorliegen von Prostatakarzinomen. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit des Radiologischen Institutes und der Urologischen Klinik hat sich hierbei für einen reibungslosen Ablauf bewährt.

Aktuelle klinische Daten zeigen, dass durch MRT-fusionierte Biopsien die Möglichkeit geschaffen wird, Überdiagnosen von gut differenzierten und klinisch nicht-signifikanten Prostatakarzinomen zu reduzieren, wobei gleichzeitig eine höhere Detektionsrate aggressiverer Tumore erreicht werden kann. Unklarheiten bestehen weiterhin bei der klinischen Interpretation sogenannter PIRADS-3 Läsionen, welche als nicht eindeutig suspekt klassifiziert werden. Um die klinische Entscheidungsfindung bei speziell diesen radiologischen Befunden zu unterstützen, untersuchen wir RNA-basierte Biomarker im Blutserum. Durch diese Kombination von Biomarkern und modernen bildgebenden Verfahren soll es möglich werden, Patienten gezielter entweder einer Biopsie oder einer klinischen Verlaufskontrolle zuführen zu können.

### **Multifaktorielle Modelle in der Uro-Tumorpathologie**

Projektleiter: Prof. Dr. H. Taubert

In Kooperation mit dem Pathologischen Institute und dem Tumorzentrum Erlangen werden verschiedene klinische (z. B. TNM-Stadium, Alter, Geschlecht), tumorbiologische (z. B. Hypoxie) und molekulare Parameter auf RNA und Proteinebene (z. B. Stammzell-assoziierte Faktoren, neue Biomarker) erfasst bzw. bestimmt und nachfolgend in multifaktoriellen Modellen hinsichtlich ihrer Relevanz für das Entstehen, den

Krankheitsverlauf und das Überleben der urologischen Tumorpatienten untersucht. Ziel ist es, die Urologische Klinik Erlangen bei der Identifizierung, Therapiestratifizierung sowie beim Therapiemonitoring von urologischen Tumorpatienten zu unterstützen und generelle molekulare Grundlagen urologischer Tumoren weiter aufzudecken.

### **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 Klinik 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 Tumorthherapie 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**

Hart M, Wach S, Nolte E, Szczyrba J, Menon R, Taubert H, Hartmann A, Stoehr R, Wieland W, Grässer FA, Wullich B. The proto-oncogene ERG is a target of microRNA miR-145 in prostate cancer. *FEBS J* 2013, 280(9): 2105-16

Keck B, Wach S, Goebell PJ, Kunath F, Bertz S, Lehmann J, Stöckle M, Taubert H, Wullich B, Hartmann A. SNAI1 protein expression is an independent negative prognosticator in muscle-invasive bladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2013, 20(11): 3669-74

Kunath F, Keck B, Rücker G, Motschall E, Wullich B, Antes G, Meerpohl JJ. Early versus deferred androgen suppression therapy for patients with lymph node-positive prostate cancer after local therapy with curative intent: a systematic review. *BMC Cancer* 2013, 13: 131

Wach S, Nolte E, Theil A, Stöhr C, T Rau T, Hartmann A, Ekici A, Keck B, Taubert H, Wullich B. MicroRNA profiles classify papillary renal cell carcinoma subtypes. *Br J Cancer* 2013, 109(3): 714-22

Al-Janabi O, Wach S, Nolte E, Weigelt K, Rau TT, Stöhr C, Legal W, Schick S, Greither T, Hartmann A, Wullich B, Taubert H. Piwi-like 1 and 4 gene transcript levels are associated with clinicopathological parameters in renal cell carcinomas. *Biochim Biophys Acta* 2014, 1842(5): 686-90

Hart M, Nolte E, Wach S, Szczyrba J, Taubert H, Rau TT, Hartmann A, Grässer FA, Wullich B. Comparative microRNA profiling of prostate carcinomas with increasing tumor stage by deep sequencing. *Mol Cancer Res* 2014, 12(2): 250-63

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. G. Yousef, St. Michael's Hospital, Toronto: Canada

Prof. Dr. T. Ørntoft, Århus University Hospital, Århus: Denmark

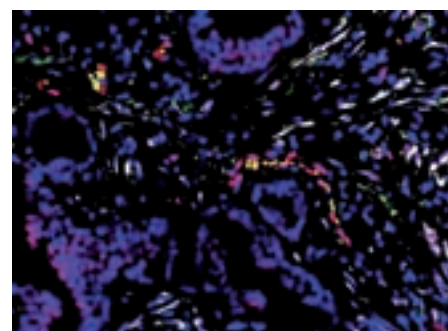
Prof. Dr. S. Subramanian, University of Minnesota Medical School, Minneapolis: USA

International Bladder Cancer Network (IBCN), Barcelona: Spain

Dr. B.S. Nielsen, Bioneer A/S, Hørsholm: Denmark

### **Kongresse und überregionale Fortbildungen**

15. – 17.05.2014: 40. Gemeinsame Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie sowie der Bayerischen Urologenvereinigung, Erlangen (Tagungspräsident: Prof. Dr. B. Wullich).



*Exemplarische Darstellung einer simultanen miRNA in situ Hybridisation und Immunfluoreszenz.*

*miRNA: grau; Zielprotein: rot; Zellkerne: blau.*

*Entstanden in Kooperation mit B.S. Nielsen, Bioneer A/S.*



# 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

Prof. Dr.-Ing. Ulrich Lohbauer  
Tel.: +49 9131 8543740  
Fax: +49 9131 8533603  
lohbauer@dent.uni-erlangen.de

## Forschungsschwerpunkte

- Klinische Fraktografie von dentalkeramischen Restaurationen
- Eigenspannungen in dentalkeramisch verblendeten Zirkonoxidgerüsten
- Einfluss der Kristallitorientierung in glasskeramischen Dentalmaterialien
- Untersuchungen zur in situ hydrothermalen Degradation von Zirkonoxid
- Materialeigenschaften selbstadhäsiver Zemente

## Struktur der Einrichtung

An der Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie arbeiten insgesamt 50 Beschäftigte, davon sechs Hochschullehrer und Oberärzte, zwölf Assistenz Zahnärzte, 20 zahnmedizinische Fachangestellte und vier Zahntechniker. Darüber hinaus wird von der Zahnklinik 1 ein Forschungslabor mit sieben Beschäftigten unterhalten.

Die Forschungen werden von drei klinisch orientierten Arbeitsgruppen und einer werkstoffkundlichen, präklinisch orientierten Arbeitsgruppe durchgeführt. Sechs promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, circa 55 zahnmedizinische Promovierende und vier technische Assistentinnen und Assistenten setzen die vielfältigen Projekte im Laborbereich um. 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 Labor-tätigkeit.

## Forschung

### Klinische Fraktografie von dentalkeramischen Restaurationen

Projektleiter: Prof. Dr. U. Lohbauer, Dr. R. Belli  
Mit der Einführung neuer, keramischer Materialien in der Zahnmedizin wurde eine Häufung von intraoralen Frakturen beobachtet. Die Methode der Fraktografie dient der Schadensanalytik an klinisch frakturierten Restaurationen, um die relevanten Versagensursachen zu klären. Hierbei werden die Bruchflächen intraoral abgeformt, sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch analysiert und entsprechend bewertet. Rast- und Bruchverlaufslinien gelten als forensische Bruchmerkmale, die den Verlauf einer Fraktur anzeigen. Auf diese Weise können meist eindeutige Rückschlüsse über den vorliegenden Schadensmechanismus und –verlauf getroffen werden. In einer Zusammenarbeit mit einem großen, mitteldeutschen Fräszentrum wurden ca. 1.000 frakturierte Restaurationen analysiert und relevante Ursachen ermittelt. In der Folge wurde aus der Zahnklinik 1 heraus der internationale Förderverein Fracto Forum International e.V. für die klinische Fraktografie gegründet. Dort wurde bereits ein erster Ausbildungskurs für interessierte Wissenschaftler durchgeführt.



Bruchstücke einer klinisch frakturierten Seitenzahnbrücke

### Eigenspannungen in dentalkeramisch verblendeten Zirkonoxidgerüsten

Projektleiter: Prof. Dr. U. Lohbauer, Dr. R. Belli  
Klinische Studien an dentalkeramisch verblendeten Restaurationen aus Zirkonoxid haben eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Frakturen und Abplatzungen des Verblendmaterials gegenüber herkömmlichen Gerüstmaterialien aus Metall gezeigt. Um diesem Problem auf den Grund zu gehen, führte das Forschungslabor für Dentale Biomaterialien an der Zahnklinik 1 eine Reihe von in vitro Untersuchungen zur Kompatibilität von Verblendung und Zirkonoxid durch. In mechanischen Tests wurden Eigenspannungen innerhalb der glashaltigen Verblendung in Abhängigkeit unterschiedlicher Schichtdickenverhältnisse und Abkühlprotokolle gemessen. Da hoch

individualisierte, dentalkeramische Restaurationen komplexe Geometrien besitzen, wurden typische geometrische Formen mittels CAD/CAM Verfahren erzeugt und auf Eigenspannungen hin analysiert. Mittels Messung der Spannungsdoppelbrechung im Polarimeter wurden an dünnen Querschliffen die Eigenspannungen zweidimensional bestimmt. Die Spannungsverteilung gibt dann Aufschluss auf die ursächlichen Mechanismen. Ergebnisse dieser Studie wurden bereits im routinemäßigen, zahntechnischen Prozess flächendeckend umgesetzt.

### Einfluss der Kristallitorientierung in glasskeramischen Dentalmaterialien

Projektleiter: Dr. R. Belli, Prof. Dr. U. Lohbauer  
Viele in der restaurativen Zahnmedizin eingesetzte, keramische Materialien werden aus teilkristallisierten Precursoren hergestellt. Trotz eines bereits hohen Kristallitanteils reagieren diese Materialien meist extrem spröde auf äußere Belastungen. Eine besondere Materialklasse bildet im kristallisierten Zustand nadelförmige Lithiumdisilikatkristalle aus, deren Texturierung gezielt zur Einstellung mechanischer Eigenschaften genutzt werden kann. Um die Bruchzähigkeit eines Materials zu steigern – und damit die klinische Zuverlässigkeit zu verbessern –, wurden Strategien untersucht, die Kristallite durch gezieltes Heißpressen anisotropisch auszurichten, um damit gerade an empfindlichen Stellen, z. B. einer Brücke, die mechanische Stabilität zu verbessern. Diese Studie wurde vom Forschungslabor für dentale Biomaterialien der Zahnklinik 1 in Zusammenarbeit mit dem Department Werkstoffwissenschaften (Technische Fakultät) durchgeführt, um die makro-, mikro- bis nanoskaligen, mechanischen Eigenschaften zu untersuchen.

### Untersuchungen zur in situ hydrothermalen Degradation von Zirkonoxid

Projektleiter: Dr. R. Belli, Prof. Dr. U. Lohbauer  
Teilstabilisiertes, tetragonales Zirkonoxid (ZrO<sub>2</sub>) ist als angemessen transluzente und hochfeste Keramik eine attraktive Alternative zu metallgetragenen Zahnersatz. Die Kristallstruktur von tetragonal stabilisiertem ZrO<sub>2</sub> ist jedoch bei Körpertemperatur metastabil und kann durch die Diffusion von Wasser degradiert werden (hydrothermale Degradation). Dieses Problem ist erstmals an Hüftimplantaten aus ZrO<sub>2</sub> beobachtet worden und seither auch als möglicher Degradationsmechanismus in der Zahnmedizin diskutiert. Für Anwendungen als Zahnersatz wird ZrO<sub>2</sub> seit circa 15 Jahren meist als Gerüstmaterial verwendet, das durch eine keramische Verblendung ge-

genüber dem Umgebungsmilieu weitgehend isoliert ist. Allerdings werden heute aufgrund des zunehmenden Kostendruckes immer häufiger monolithische Strukturen aus Zirkonoxid ohne Verblendung eingesetzt, wodurch das Material der Gefahr der hydrothermalen Degradation und Kontaktschädigung ausgesetzt ist. Wissenschaftliche Evidenz ist derzeit noch nicht vorhanden und muss sowohl in vitro als auch in vivo beobachtet werden. Das Forschungslabor für dentale Biomaterialien der Zahnklinik 1 untersucht in einer klinischen Studie mit der prothetischen Klinik der Universität Espírito Santo (Brasilien) das Problem der hydrothermalen Degradation auf implantatgetragenen, monolithischen Zirkonoxid. Dazu werden Kronen an der Zahnklinik 1 mittels CAD/CAM gefertigt und an der prothetischen Klinik in Brasilien eingesetzt. Die Kronen werden nach definierten Intervallen ausgetauscht und zu weiteren mikrostrukturellen Analysen nach Erlangen geschickt. Dieses Projekt wurde durch eine Anschubfinanzierung des Bayerischen Hochschulzentrums für Lateinamerika initiiert und vertieft die Forschungsbeziehungen mit südamerikanischen Universitäten.

### **Materialeigenschaften selbstadhäsiver Zemente**

Projektleiter: Dr. J. Zorzin, Prof. U. Lohbauer  
Selbstadhäsive Zemente sind neuartige Materialien zur Befestigung indirekter Restaurationen, die in der Lage sind, ohne zusätzliche Konditionierung an Zahnhartsubstanzen und Restaurationen zu haften. Von zentralem Interesse war das pH-Neutralisationsverhalten über die Zeit, die Hydrophilie sowie chemische Zusammensetzung dieser Materialien. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen wurde der Einfluss des pH-Neutralisationsverhaltens auf die mechanische Stabilität, Expansion und Haftung dieser Materialien auf indirekte Restaurationsmaterialien nachgewiesen.

### **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 Inlayfertigung (zehntes Semester) angeboten. Studierende wie auch Promovierende arbeiten in speziellen Seminaren aktuelle Fragestellungen der restaurativen Zahnheilkunde auf.

### **Ausgewählte Publikationen**

Lohbauer U, Belli R, Ferracane JL. Factors involved in mechanical fatigue degradation of dental resin composites. *J Dent Res* 2013, 92: 584-591

Belli R, Frankenberger R, Appelt A, Schmitt J, Baratieri LN, Greil P, Lohbauer U. Thermal-induced residual stresses affect the lifetime of zirconia-veneer crowns. *Dent Mater* 2013, 29: 181-190

Grigore A, Spallek S, Petschelt A, Butz B, Spiecker E, Lohbauer U. Microstructure of veneered zirconia after surface treatments: A TEM study. *Dent Mater* 2013, 29: 1098-1107

Belli R, Kreppel S, Petschelt A, Hornberger H, Boccaccini AR, Lohbauer U. Strengthening of dental adhesives via particle reinforcement. *J Mech Behav Biomed Mater* 2014, 37C: 100-108

Lohbauer U, Belli R, Arnetzl G, Scherrer S, Quinn GD. Fracture of a veneered-ZrO<sub>2</sub> dental prosthesis from an inner thermal crack. *Case Stud Eng Fail Anal* 2014, 2: 100-106

Zorzin J, Belli R, Wagner A, Petschelt A, Lohbauer U. Self-adhesive resin cements: Adhesive performance to indirect restorative materials. *J Adhes Dent* 2014, 16: 541-546

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. G. Eliades, University of Athens (UOA), Athens: Greece

Dr. S. Scherrer, University of Geneva, Geneva: Switzerland

Prof. P.F. Cesar, University of Sao Paulo (USP), Sao Paulo: Brazil

Dr. J. Leprince, University of Louvain, Louvain: Belgium

Prof. E.W. Schubert, University of Joinville (Univille), Joinville: Brazil

Prof. J. Ferracane, Oregon Health and Science University, Portland: 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

## Ansprechpartnerin

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 45 Beschäftigten. Lehre und Forschung sind die zentralen Arbeitsbereiche der Abteilung und werden von insgesamt 19 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern durchgeführt, von denen acht promoviert und vier habilitiert sind. 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 Arbeitsabläufe in Labor und Klinik 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 prothetischen Lehrstuhls durch eine auf zukünftige Anforderungen ausgerichtete Struktur und umfangreiche Kooperationen gerecht.

Angeichts der demographischen Entwicklung wird die Frage nach den Zusammenhängen zwischen dem allgemeinen Gesundheitszustand und der oralen/dentalen Gesundheit ein künftiger Forschungsschwerpunkt sein. Hier fehlen

gegenwärtig valide Erkenntnisse und zuverlässige Daten, um Aussagen über medizinische Notwendigkeiten, auch unter Kostenaspekten, für das Gesundheitssystem treffen zu können. Ein entsprechender Ansatz wird in enger Kooperation mit diversen Kliniken und Fachrichtungen verfolgt.

## Forschung

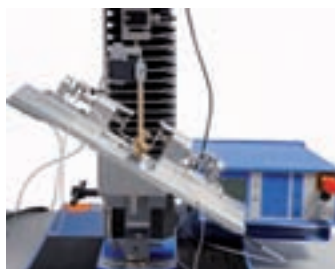
### Dentale Biomechanik

Projektleiter: PD Dr. M. Karl

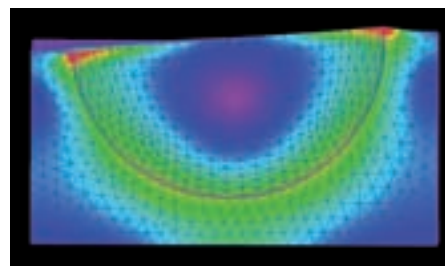
Für die Versorgungssicherheit mit zahnärztlichen Implantaten sind die mechanischen Eigenschaften der verwendeten Komponenten entscheidende Co-Faktoren. Im Berichtszeitraum wurde eine in vitro Studie zu Relativbewegungen zwischen Implantaten und prothetischen Aufbauteilen (Micromotion) mit einem eigens entwickelten Messaufbau durchgeführt.

Große Bedeutung in diesem Zusammenhang haben klinische Schadensfälle, wie frakturierte Implantate, die Aufschluss über eventuelle Konstruktions- bzw. Materialschwächen geben können. Anhand eines frakturierten, durchmesserreduzierten Schraubenimplantates wurden die Möglichkeiten fraktographischer Analysen aufgezeigt.

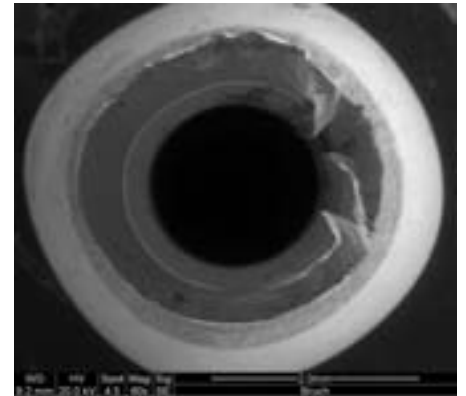
Indikationserweiternd für das in den Vorjahren etablierte Messverfahren intraoperativer Druckversuche zur Bestimmung der Knochenqualität wurde eine erste Computersimulation für die Anwendung in der Hüft-Endoprothetik durchgeführt.



In vitro Versuchsaufbau zur Bestimmung von Relativbewegungen zwischen Implantat und Aufbauteil



Finite Element Analyse einer Hüftgelenkspfanne unter Rotationsbelastung



REM-Aufnahme der Bruchfläche eines klinisch frakturierten Implantates

### Psychogene Einflüsse/Lebensqualität und komplementäre medizinische Verfahren bei zahnmedizinischen Fragestellungen

Projektleiter: Prof. Dr. S. Eitner

Der Forschungsbereich unterteilt sich in zwei Projektschwerpunkte. Ein Schwerpunkt ist die Evaluation psychogener Faktoren in der Befundung und Diagnose von zahnmedizinischen Krankheitsbildern mit einem psychogenen Hintergrund. Dazu zählen Untersuchungen zum Einfluss der eigenen Körperbewertung auf zahnmedizinische Fragestellungen, z. B. auf die Farbbestimmung von Zahnersatz, die Evaluation ursächlicher Zusammenhänge des auftretenden Würgereizes bei zahnmedizinischen Behandlungen, den Einfluss von externen Stressoren sowie von Krankheitsbildern auf das Angstverhalten, depressives 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: Dr. R. Matta, B. Bergauer

Da geeignete, messtechnische Verfahren fehlten, 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 kli-

nische (in vivo) Anwendung am Patienten zu optimieren, um in zukünftigen Studien quantitative Messungen biomechanischer Einflüsse in der Mundhöhle in Echtzeit zu ermöglichen.

In laufenden und bereits abgeschlossenen in vitro Untersuchungen aus den Bereichen der Werkstoffkunde und Biomechanik hat sich das System bewährt. Darüber hinaus belegen erste in vivo Pilotuntersuchungen zu kraftkorrelierten Zahnbewegungen eine entsprechende klinische Anwendungsmöglichkeit.

### **Wissenschaftliches CAD/CAM Labor**

Projektleiter: Dr. R. Matta, B. Bergauer, G. Skibinski

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 Protokolle 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.

Angesichts des zunehmenden klinischen Einsatzes vollkeramischer Werkstoffe in der Zahnmedizin werden Passgenauigkeit und 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 üblich war, wird durch klinisch relevante Ausbildungsinhalte, die Materialcharakteristika und biologische Interaktionen in den

Vordergrund stellen, laufend erweitert. Das theoretische Wissen bleibt integraler Bestandteil der Ausbildung, jedoch ist in Anbetracht 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 drittmittelgeführtes, strukturiertes Elektivum Implantologie angeboten. Das „i.Lect“ Programm wird in Kooperation mit der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des UK Erlangen durchgeführt.

Das i.Lect-Programm hat sich als fester Bestandteil in der freiwilligen, interdisziplinären Studierendenausbildung etabliert. Die ersten Studierenden haben 2012 das Programm erfolgreich abgeschlossen und das mit den beiden beteiligten Kliniken aufgelegte Postgraduiertenprogramm i.lect-postgrad begonnen.

### **Ausgewählte Publikationen**

Nkenke E, Agaimy A, von Wilmowsky C, Eitner S. Mandibular reconstruction using intraoral microvascular anastomosis following removal of an ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2013, 71: 1983-1992

Karl M, Krafft T, Kelly JR: Fracture of a narrow diameter Roxolid® implant – Clinical and fractographic considerations. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2014, 29(5): 1193-1196

Karl M, Taylor T: Parameters determining micromotion at the implant-abutment interface *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2014, 29(6): 1338-1347

Winter W, Karl M: Basic considerations for determining the amount of press fit in acetabular cup endoprostheses as a function of the elastic bone behavior. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* 2014, 59(5): 413-420

Nickenig HJ, Wichmann M, Zöller JE, Eitner S. 3-D based minimally invasive one-stage lateral sinus elevation – a prospective randomized clinical pilot study with blinded assessment of postoperative visible facial soft tissue volume changes. *J Craniomaxillofac Surg* 2014, 42: 890-895

Nkenke E, Eitner S. Complex hemimaxillary rehabilitation with a prefabricated fibula flap and cast-based vacuum-formed surgical template. *J Prosthet Dent* 2014, 111: 521-524

### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. T.D. Taylor, Prof. J.R. Kelley, Ph.D., University of Connecticut, Farmington: USA

Dr. I. Leblebicioglu, Ph.D., Universität Kayseri: Turkey



# 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

- Übermittlung von sensiblen Patientendaten durch elektronische Medien
- DVT, CT, industrielle CT und MRT in der Kieferorthopädie – Ein Vergleich unterschiedlicher, dreidimensionaler Bildgebungsverfahren für kieferorthopädische Fragestellungen
- Evaluation der Frankfurter Horizontalen Ebene zur Etablierung einer reliablen Referenzebene in CT Aufnahmen
- Erlanger 3D-Modellanalyse für LKG-Säuglingsmodelle – Langzeitdokumentation
- Face Scan – Stereofotogrammetrie
- Materialwissenschaftliche Untersuchungen
- Untersuchung zur Reproduzierbarkeit skelettaler Referenzpunkte zur Vermessung des Oberkiefers am CT
- Vergleich CT und DVT – eine in vitro Studie

## Struktur der Einrichtung

Der Lehrstuhl für Kieferorthopädie gehört zu den Zahnkliniken der FAU, deren Sprecher regelmäßig, d. h. im zweijährigen Turnus, wechselt.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 25 Beschäftigte. Die Forschungen werden durch insgesamt zehn wissenschaftliche Beschäftigte und zehn 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 inner- und extra-universitäre Kooperationen.

Zusätzliche Forschungsschwerpunkte bilden morphologisch orientierte und interdisziplinäre Themen mit allen Disziplinen der Zahnmedizin und 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 Apparatsysteme 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

### Übermittlung von sensiblen Patientendaten durch elektronische Medien

Ziel ist die Erarbeitung von Entscheidungshilfen und Empfehlungen für Zahnärzte bezüglich der Nutzung und Weitergabe sensibler digitaler Patientendaten. Die zunehmende Digitalisierung erfordert detaillierte Kenntnisse über eine sichere Datenverwaltung, nicht nur um Patientendaten möglichst risikolos und vertraulich zu verwahren, sondern auch um diese zu übermitteln. Trotz klarer juristischer Vorgaben gibt es derzeit keine Patentlösung auf technischer Ebene. Auf Basis von Literatur- und Internetrecherchen werden mögliche Lösungsansätze für einen sicheren Austausch von Daten erarbeitet. Insbesondere werden drei Schwerpunkte herausgestellt: Die digitale Übermittlung von Daten, welche kleiner als 10 MB sind, die Übermittlung von Datensätzen, die größer als 10 MB sind und die sichere Kommunikation via Smartphone. Eine Verschlüsselung von patientenbezogenen Daten sollte selbstverständlich sein, die Realisierung ist allerdings aufgrund der vermeintlichen Komplexität oft schwierig. Eine Absicherung der E-Mail-Kommunikation ist durch die Kryptografie-Verfahren S/MIME oder PGP realisierbar. Die Verschlüsselung von Dateien sollte für das Teilen speicherplatzintensiver Datenmenüen genutzt werden. Generell gilt ein vorsichtiger Umgang mit sensiblen Patientendaten, und etwaige Verschlüsselungen sollten durch den Endnutzer erfolgen, vorzugsweise durch eine quelloffene und damit transparente, freie Software.

### DVT, CT, industrielle CT und MRT in der Kieferorthopädie – Ein Vergleich unterschiedlicher, dreidimensionaler

### Bildgebungsverfahren für kieferorthopädische Fragestellungen

Ziel ist die Entwicklung einer Plattform zur Überprüfung der Anwendbarkeit von dreidimensionalen, magnetresonanztomographischen Aufnahmen zur Beantwortung von kieferorthopädischen Fragestellungen entsprechend der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO) zur Indikation von 3D-Aufnahmen und die Einordnung der Qualität dieser MRT-Aufnahmen im Kontext einer alternativen Bildgebung durch DVT-, CT- und industrielle CT-Geräte. Die Studie wird in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut Würzburg durchgeführt.

### Evaluation der Frankfurter Horizontalen Ebene zur Etablierung einer reliablen Referenzebene in CT Aufnahmen

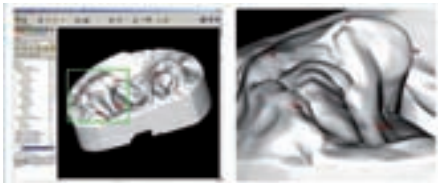
Es zeigt sich in 3D Analysen aus der Literatur, dass mediane Strukturen nicht geeignet sind, eine valide und reprozierbare Mediansagittalebene zur Bestimmung des Asymmetriegrades von Gesichtsstrukturen zu definieren. Die Frankfurter Horizontale (FH) wurde bereits im 19. Jahrhundert von Anthropologen zur standardisierten, anthropologisch-anatomischen Vermessung des menschlichen Schädels herangezogen und zeigt auch bei ausgeprägter Asymmetrie des Gesichtsschädels nur unwesentliche vertikale Symmetrieabweichungen bei hoher Reliabilität. In der Transversalen ist die Reliabilität der Messpunkte hingegen noch unbefriedigend, und es wird ein Ansatz untersucht, die Reliabilität in der Transversalen zur zukünftigen Anwendung der FH als generelle Referenzebene wesentlich zu verbessern.

### Erlanger 3D-Modellanalyse für LKG-Säuglingsmodelle – Langzeitdokumentation

Bei der Therapie von LKG (Lippen-Kiefer-Gaumenspalten)-Patienten ist aufgrund des langen Behandlungszeitraumes und des interdisziplinären Charakters seitens aller beteiligten 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 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).

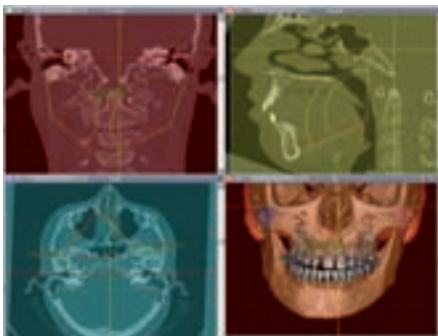
Die Erlanger 3D-Modellanalyse hat sich für den routinemäßigen Einsatz als präzises und klinisch praktikables Instrument zur räumlichen Vermessung von wachstums- und therapiebedingten Veränderungen erwiesen. Sie bietet die Voraussetzung für eine standardisierte Dokumentation sowie für ein Datenbankmanagement.



Dreidimensionale Vermessung von Oberkiefer-Gipsmodellen bei Säuglingen mit LKG

### Face Scan – Stereofotogrammetrie

Im Bereich der Gesichtswichteildagnostik konzentrieren wir uns zurzeit auf die indirekte digitale Vermessung dieser Strukturen mittels dreidimensionaler Aufnahmen („3D-Stereophotogrammetrie“, Face Scan 3D, Firma 3D-Shape GmbH) und den Vergleich dieser neuartigen Diagnoseverfahren mit konventioneller, zweidimensionaler Photographie. Klinische Relevanz besteht hier vor allem bei der Therapieplanung von Dysgnathien bzw. kraniofazialen Anomalien.



Metrische Analyse einer kraniofazialen Asymmetrie

### Materialwissenschaftliche Untersuchungen

Um Bracketverlusten 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 kephalometrischer 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 Schieblehre nach deren Osteotomie.

### Lehre

Die Grundlagenvermittlung der Kieferorthopädie wird in traditioneller Weise mit den Hauptvorlesungen der Zahnklinik 3 abgedeckt. Dabei werden die aktuellen Erkenntnisse im Fach fortlaufend aktualisiert und die Ergebnisse aus der eigenen wissenschaftlichen Arbeit zur Befundung von MSCT und CBCT Aufnahmen integriert. Das theoretische Wissen der Studierenden wird in praktischen Kursen, im Semesterverlauf und in Blockkursen, systematisch zur Fähigkeit entwickelt, Gebissentwicklungen anhand von Kiefermodellen, Röntgenaufnahmen und Gesichtsfotos zu analysieren sowie einfache kieferorthopädische Behandlungsgeräte herzustellen (7. Semester).

Auf dieser Grundlage werden die wichtigsten kieferorthopädischen Krankheitsbilder an ausgewählten Beispielen in den Kursen erarbeitet und dabei Inhalte der Hauptvorlesungen in die Praxis umgesetzt. Zusätzlich werden in einem zwei-

wöchigen Blockprogramm die biomechanischen und materialtechnischen Grundlagen der Kieferorthopädie praktisch angewandt (8. Semester). Die klinischen Fähigkeiten zur ärztlichen Gesprächsführung, Anamnese und kieferorthopädischen Befunderhebung sowie zur Erarbeitung kieferorthopädischer Therapiepläne werden in Kleingruppen weiterer Praktika und Hospitationen vermittelt (9. Semester).

Zur Unterstützung bei der Entwicklung praktischer Fähigkeiten wurden im Rahmen der Unterrichtsplattformen der virtuellen Hochschule Bayern (vhb) interaktive e-learning Unterrichtsmaterialien (eigene und auch die anderer universitärer Einrichtungen) zur Verfügung gestellt.

### Ausgewählte Publikationen

Hofmann E, Medelnic J, Fink M, Lell M, Hirschfelder U. Three-dimensional volume tomographic study of the imaging accuracy of impacted teeth: MSCT and CBCT comparison – an in vitro study. Eur J Orthod 2013, 35: 286-294

Hofmann E, Schmid M, Sedlmair M, Banckwitz R, Hirschfelder U, Lell M. Comparative study of image quality and radiation dose of cone beam and low-dose multislice computed tomography – an in-vitro investigation. Clin Oral Invest 2014, 18: 301-11

Nkenke E, Vairaktaris E, Hanke S, Hoffmann B, Schlittenbauer T. Skeletal stability and complications in transantral maxillary distraction in patients with cleft lip and palate. J Craniofac Surg 2014, 25: 689-93

Fink M, Medelnic J, Strobel K, Hirschfelder U, Hofmann E. Metric precision via soft-tissue landmarks in three-dimensional structured-light scans of human faces. J Orofac Orthop 2014, 75: 133-43

Hofmann E, Schmid M, Lell M, Hirschfelder U. Cone beam computed tomography and low-dose multislice computed tomography in orthodontics and dentistry: a comparative evaluation on image quality and radiation exposure. J Orofac Orthop 2014, 75: 384-98

# Humanmedizin

## Studiendekan

Prof. Dr. med. Hans Drexler

## Anschrift

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
Schillerstraße 25/29  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8522312  
Fax: +49 91 31 8522317  
hans.drexler@ipsum.uni-erlangen.de  
www.studiendekanat.med.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Im Wintersemester 2013/2014 waren im Studiengang Humanmedizin insgesamt 2.366 Studierende immatrikuliert (davon 190 im ersten Fachsemester), im Sommersemester 2014 waren es 2.448 (davon 189 im ersten Fachsemester). Der Frauenanteil im Studiengang Humanmedizin ist im Vergleich zum Wintersemester 2012/2013 um 1,3 % gesunken. Im Wintersemester 2013/2014 waren 59,7 % der immatrikulierten Studierenden weiblich, im Sommersemester 2014 waren es 59,1 %. Im Studiengang Humanmedizin lag der Anteil der Studierenden mit ausländischer Herkunft im Wintersemester 2013/2014 bei 6,7 %, im Sommersemester 2014 bei 7,1 %.

Die Zulassung zum Studium der Humanmedizin erfolgt online über die Internetseite der Stiftung für Hochschulzulassung, der 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 entscheiden den Test zu absolvieren, haben durch die Teilnahme am TMS die Möglichkeit, ihre Abiturnote für das Auswahlverfahren zu 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 EUR, 3.000 EUR und 2.000 EUR. Jeweils 5.000 EUR 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 EUR 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 Studienzuschüsse 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 2013/2014 sowie im Sommersemester 2014 im 1. Abschnitt der Ärztlichen Prü-

fung (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. Bayernweit sind die Erlanger Studierenden im Wintersemester 2014/15 die Erstplatzierten im 2. Staatsexamen, deutschlandweit befinden sie sich auf dem vierten Platz.

# Zahnmedizin

## Sprecher

Prof. Dr. med. dent. Anselm Petschelt

## Anschrift

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie  
Glückstraße 11

91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8533602

Fax: +49 9131 8533603

petschelt@dent.uni-erlangen.de  
www.studiendekanat.med.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Die FAU bildet pro Jahr circa 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 Lehrdeputaten des akademischen Personals der gesamten Zahnklinik. Die Berechnung der Deputatsstunden erfolgt deutlich ungünstiger als in der Humanmedizin (z. B. Betreuungsfaktoren bei den klinischen Praktika (i. e. Studierende behandeln unter Aufsicht Patienten) sechs statt drei bis sechs Studierende pro Dozent, wie in der Humanmedizin; Anrechnungsfaktoren bei den Praktika von 0,3 statt 0,5 usw.). Die Berechnung der Zulassungszahlen hatte in den letzten Jahren 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, das in jedem Fall dringend für die Lehre benötigt wird, ebenfalls hiervon finanziert wird. Der variable Anteil des durch studentische 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 unmittelbar in die jeweils aktuelle Form der Lehrveranstaltungen ein, was zu einer kontinuierlichen Qualitätsverbesserung der Lehre führt.

Ein Teil der Gebäude der Zahnklinik wurde thermo-energetisch saniert, allerdings besteht ein Sanierungsbedarf insbesondere in der Gebäudetechnik. Die Ausstattung der Zahnklinik ist auf einem hohen technischen 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.



# Molekulare Medizin

## Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

## Studiengangkoordination

Dr. rer. nat. Inga Ebermann

## Anschrift

Dekanat der Medizinischen Fakultät  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8524645  
Fax: +49 9131 8522224  
inga.ebermann@fau.de  
www.molmed.med.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Der Studiengang Molekulare Medizin als konsekutives Bachelor-/Masterstudienprogramm verbindet die Fragestellungen der Medizin mit den Arbeitsweisen und Fragestellungen 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. Dieser Erlanger Studiengang stößt bundesweit auf großes Interesse. Jeweils zum Wintersemester werden 37 Studierende zugelassen, denen zwischen 800 – 1.000 Bewerber gegenüberstehen.

## Ziele des Studienganges Molekulare Medizin

Die medizinische Forschung verändert und erweitert 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 Querschnittskursen vermittelt werden. Dieser Ansatz ist beispielsweise in den Modulen „Molekulare Pathomechanismen“ und „Neurowissenschaften“ verwirklicht, die von den Fächern Biochemie, Pathologie und Physiologie bzw. Biochemie, Physiologie, Neurologie und Psychiatrie gemeinsam getragen werden. Beendet wird das Studium mit einer sechsmonatigen Masterarbeit.

Ein fachlicher Schwerpunkt liegt auf der Molekularen Bildgebung. Dies spiegelt eine der wissenschaftlichen Stärken des Standortes 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 und die Medizinische Fakultät vorstellt. Zudem existiert ein Mentorenprogramm, das jedem Studierenden einen am Curriculum beteiligten Lehrenden als Betreuer zuweist. In der Praxis gewährleistet das Mentorenprogramm eine enge Rückmeldung von Studierenden zu Lehrenden. 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, nannten 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 Abiturdurchschnitt 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, so dass auch externe Praktika im Inland, Ausland oder in der Industrie integriert werden können.

## Perspektiven

An den Studiengang Molekulare Medizin schließen sich hochwertige Promotionsmöglichkeiten an der FAU an. In Zusammenarbeit mit der Naturwissenschaftlichen Fakultät 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. 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 wurden bereits auf Professuren berufen.

# Medical Process Management

## Sprecher

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

## Studiengangkoordination

Prof. Dr. med. Harald Mang, MHBA

## Anschrift

Dekanat der Medizinischen Fakultät  
Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8546808  
Fax: +49 91 31 8535836  
harald.mang@uk-erlangen.de  
www.mpm.med.uni-erlangen.de

## Ziel des Studienganges

Im deutschen Gesundheitssystem arbeiten etwa fünf Millionen Menschen, von denen zwei Drittel einen der 30 verschiedenen Heil- und Gesundheitsfachberufe ausüben. Aber auch die Beschäftigten, die keine Patienten behandeln oder pflegen, benötigen für ihre Tätigkeit medizinisches Wissen und ein gutes Verständnis des deutschen Gesundheitssystems. Das Masterstudium Medical Process Management (MPM) vermittelt medizinische Grundlagen und Gesundheitskompetenz, Know-how im Qualitäts- und Prozessmanagement sowie vertiefte Kenntnisse der Informationstechnologien im Gesundheitswesen mit dem Ziel, den Patientennutzen und die Wertschöpfung in der medizinischen Versorgung mit effektiven und effizienten Prozessen zu steigern.

## Struktur und Inhalte

MPM ist ein nicht-konsekutiver Masterstudiengang (M.Sc.). Es handelt sich um ein Vollzeit- und Präsenzstudium, das mindestens drei Semester und die Zeit zur Anfertigung der Masterarbeit umfasst. Studienbeginn ist nur im Wintersemester. Für den erfolgreichen Abschluss sind 120 ECTS-Punkte erforderlich.

Im Rahmen des Studienganges erwerben die Studierenden medizinisches Wissen, vertiefte Kenntnisse des deutschen Gesundheitswesens und ein Verständnis der Auswirkungen verschiedener Gesundheitssysteme auf die Gesundheit. Darüber hinaus erhalten die Studierenden weit gefächerte Einblicke in das Geschäftsprozessmanagement und die Informationstechnologie sowohl in der Medizin als auch im Gesundheitswesen. Abgerundet wird das Lehrangebot durch weitere grundlegende Fächer, zu denen die Evidenzbasierte Medizin, das Qualitäts- und Risikomanagement, die Pharmabetriebslehre, das Krankenhaus- und Versorgungsmanage-

ment, die Strategische Führung und das Themenfeld der Kommunikationspsychologie zählen. So verbindet MPM 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.

## Die Situation der Studierenden

Primär spricht der Studiengang Interessierte mit einem überdurchschnittlichen Bachelorabschluss in Informatik, Ingenieurwesen, Wirtschafts- oder Sozialwissenschaften an. Es werden auch Studierende anderer einschlägiger Studiengänge oder mit Berufserfahrung im Gesundheitswesen zugelassen. Im Berichtszeitraum stellten jährlich 150 Bewerberinnen (80 %) und Bewerber einen Zulassungsantrag. In beiden Jahren wurde die Hälfte der Bewerber zugelassen, allerdings stieg die Quote derer, die den Studienplatz annahmen, nach Einführung einer Qualifikationsfeststellungsprüfung im Jahr 2014 von 40 auf 65 Prozent. So befinden sich im sechsten Jahrgang derzeit 30 Studierende, während es im siebten Jahrgang 50 sind.

Neben der Vielfalt der Lehre ist uns die Orientierung an den Bedürfnissen der Studierenden das Wichtigste. Da die Mehrzahl der Studierenden während des Studiums arbeitet, liegt die Studiendauer flexibel zwischen drei und sechs Semestern. Zudem haben wir im ersten und dritten Fachsemester eine Viertage-Woche eingeführt und erkennen eine einschlägige Berufstätigkeit als Studienpraktikum mit bis zu 15 ECTS an. Dem individuellen Wissensstand aufgrund verschiedener Erststudiengänge versuchen wir gerecht zu werden, indem wir vier Zusatzmodule anbieten, mit denen die Studierende für sie redundante oder weniger interessante Lehrveranstaltungen des Curriculums (75 ECTS) im Umfang von insgesamt 20 ECTS ersetzen können. Die Masterarbeit (30 ECTS) schließlich kann sowohl an einer der drei am Studiengang beteiligten Fakultäten als auch extern – unter Hinzuziehung eines Zweitbetreuers aus der FAU – angefertigt werden.

Jeder Jahrgang wählt eine Semestersprecherin und einen Semestersprecher, die die Interessen der Kohorte vertreten und einen Sitz in der Studienkommission haben. Die Ergebnisse der studentischen Lehrevaluation werden sowohl den Studierenden als auch den Lehrbeauftragten vorgestellt, mit beiden diskutiert, und es werden gegebenenfalls Maßnahmen vereinbart.

## Profil und Perspektiven

Der Studiengang ist durch eine ausgeprägte interprofessionelle Vernetzung der Lehrveranstaltungen gekennzeichnet, denn nur so lassen sich die notwendigen Kenntnisse und Fähigkeiten erfolgreich vermitteln. An den rund 30 verschiedenen Lehrveranstaltungen sind mehr als 100 Professoren, Ärzte, Wissenschaftler, Lehrbeauftragte und Gastdozenten beteiligt. Sie vertreten fast alle Professionen und Disziplinen der Gesundheitsversorgung: Medizin, Pflege, Informatik, Technik, Verwaltung, Industrie und Gesundheitswirtschaft. Es handelt sich um einen Masterstudiengang des Profiltyps „stärker anwendungsorientiert“ – daher spielen die Themen Innovation, Führung, Management und Veränderung eine zentrale Rolle. Das erlernte Wissen mit der Praxis zu verknüpfen ist eine Fähigkeit, die nur in den Unternehmen selbst im Rahmen von Praktika, einer studienbegleitenden Berufstätigkeit und der Masterarbeit erworben werden kann.

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 noch an keiner weiteren Hochschule. Der Studiengang ist auf die steigende Nachfrage der Gesundheitswirtschaft nach Fachkräften mit medizinischem Sachverstand ausgerichtet. Absolventinnen und Absolventen sind unter anderem in der Lage, Abläufe institutions- und berufsgruppenübergreifend zu analysieren, planen, implementieren und 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 medizintechnischen Industrie sowie in Beratungsunternehmen, 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. Christopher Bohr

## Studiengangkoordination

Sabine Degenkolb-Weyers, M.A.

## Anschrift

Institut für Logopädie  
Waldstraße 14  
91054 Erlangen  
Tel: +49 9131 8532619  
Fax: +49 9131 8532615  
Sabine.Degenkolb-Weyers@uk-erlangen.de  
www.bfs-logopaedie.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Nach der Verabschiedung des „Gesetzes zur Einführung einer Modellklausel in die Berufsgesetze 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 16 Studierende aufgenommen, denen bis zu 300 Bewerber gegenüberstehen.

Die zentrale Aufgabe des Bachelor-Studienganges Logopädie ist die Verknüpfung zwischen Lehre, Forschung und Praxis. Dabei baut die akademische Lehre auf der aktuellen Forschung auf, die der Praxis eine wesentliche Bedeutung zuordnet. Praktisches Handeln und Wissenschaft sollen sich wechselseitig ergänzen: Wissenschaftliche Erkenntnisse werden für die Bedürfnisse einer Praxis nutzbar, welche ihrerseits die Forschung mit relevanten, da dem beruflichen Handeln entspringenden Problemstellungen konfrontiert. So soll gleichzeitig auch die eigenständige Forschungstradition Logopädie weiterentwickelt werden.

Durch das „Gesetz über den Beruf des Logopäden“ bzw. die Ausbildungs- und Prüfungsordnung (LogAPrO) wird der Rahmen des Studienganges Logopädie hinsichtlich der Praxisanleitung abgesteckt. Insgesamt ist ein Drittel der Ausbildung für die praktische Ausbildung vorbehalten. Die therapeutisch-praktische Arbeit ist der Schwerpunkt innerhalb des Studienganges und wird sichtbar in den Modulen

- Hospitationen
- störungsspezifisches Arbeiten
- patientenorientiertes Arbeiten
- Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern
- Blockpraktika.

Es ist das Ziel der praktischen Studienphasen, den Studierenden einen erfolgreichen beruflichen Start als Therapeut bzw. Therapeutin zu ermöglichen

und die Basis für ihre weitere professionelle Entwicklung zu legen. Im Rahmen der praktischen Studienphasen werden die Studierenden darauf vorbereitet, die Anforderungen der beruflichen Praxis erfolgreich und verantwortungsvoll zu bewältigen sowie sich neuen Anforderungen möglichst kritisch reflektiert und motiviert zu stellen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden beispielsweise Therapieeinheiten von den Studierenden vorbereitet, von Lehrlogopäden und Lehrlogopädinnen durch Ausbildungssupervision begleitet und von beiden Beteiligten gemeinsam ausgewertet. Hier steht die Frage im Zentrum, wie klinisch-therapeutisches Handeln erworben werden kann und wie es gelingt, wissenschaftliche Kenntnisse für logopädisches Handeln nutzbar zu machen. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung, um evidenzbasierte Praxis zu erlangen. Der Bachelor-Studiengang Logopädie beinhaltet zwei Abschlüsse:

- das staatliche Berufsexamen im sechsten Semester und damit die Erlaubnis zur Führung der Berufsbezeichnung „Staatlich anerkannte/r Logopäde/Logopädin“,
- den B.Sc. in Logopädie nach erfolgreichem Abschluss des Studiums, der Bachelorarbeit und des Kolloquiums.

Der Studiengang Logopädie wurde 2013 erfolgreich und ohne Auflagen durch die Akkreditierungsagentur AQAS akkreditiert.

## 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.

## 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) oder Gesundheit (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 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. Nach Ende der Modellklausel (2017) wird durch eine Änderung des Berufsgesetzes der Bachelorabschluss als gleichwertiger Abschluss zum Staatsexamen anerkannt werden.



Messen der Lippenkraft



Stimmbildung



Vorlesung (Erklären des Kehlhaufbaus anhand eines Modells)



# Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

## Sprecher

Prof. Dr. med. André Reis

## Anschrift

IZKF-Geschäftsstelle  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8539223  
Fax: +49 91 31 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 Drittmittelfähigkeit 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 profilbildenden 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. Voraussetzung für eine erfolgreiche Antragstellung im IZKF sind Vorpublikationen, eigene Drittmittel

und relevante Vorarbeiten. Weitere Kriterien sind eine originelle Fragestellung, geeignete Methoden, ein attraktives Arbeitsprogramm, klinische Relevanz und nach Möglichkeit ein interdisziplinärer Ansatz. Ab 2015 finden Ausschreibungen im Zweijahreszeitraum statt. Für interdisziplinäre Projekte kann künftig eine höhere Sachmittelausstattung bereitgestellt werden. Wird zum Ende der Projektlaufzeit ein externer Drittmittelantrag gestellt, wird das Projekt für weitere sechs Monate gefördert.

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.

Von den in 2010 bewilligten Projekten konnten 86 % einen Projektantrag stellen, davon 74 % erfolgreich. Auch aus der Kohorte der Projekte des Jahres 2013 wurden bislang fünf der bei externen Fördereinrichtungen eingereichten Projektanträge bewilligt.

### 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. Außer den Drittmitteln sind die Publikationsleistungen von Bedeutung. Zur Evaluierung der Aktivitäten des IZKF können Publikationsleistungen, erstellte wissenschaftliche Arbeiten, Patente, Wissenschaftspreise und Rufe herangezogen werden. Aus 47 in 2014 laufenden Projekten entstanden 2013 insgesamt 60 Originalarbeiten mit einem kumulativen Impactfaktor (IF) von 406,823; davon hatten acht Publikationen einen IF über 10.

### 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 Naturwissen-

schaftler 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 (Prof. Dr. B. Winner) arbeitet an der „Modellierung neurodegenerativer Erkrankung mittels Stammzellen“. Eine dritte Gruppe zur Thematik „Molekulare Onkogenese“ wird derzeit etabliert (Nachwuchsgruppe 1).

Außerdem bietet das IZKF sechs Rotationsstellen und jährlich 18 Stipendien für Medizinpromovierende an. Seit 2014 gelten verbesserte Konditionen in Anlehnung an die Förderhöhe der DFG.

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 2,5 Jahren sollen die Antragsteller in die Lage versetzt werden, ihren ersten eigenen Antrag an eine externe Förderorganisation vorzubereiten und einzureichen. Um Medizinem eine verbesserte Vereinbarkeit ihrer Forschungsaktivitäten mit den klinischen Anforderungen zu ermöglichen, bietet das IZKF künftig für bis zu zwölf Monate Vollzeit oder 24 Monate Teilzeit eine Freistellung an.





# 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 für tierexperimentell-präklinisches Arbeiten bereithält. Es werden unterschiedliche, forschungsnahe 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 des tierexperimentellen Arbeitens 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 Verringe-

rung (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 Umganges 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.

Zu Beginn des Jahres 2015 wird Forschung in vielfältiger Weise durch 85 Arbeitsgruppen am PETZ durchgeführt. Diese Forschergruppen stammen aus insgesamt 43 Instituten, Lehrstühlen bzw. Kliniken, wovon die Mehrzahl in der Medizinischen Fakultät angesiedelt sind.

## 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 Ausbildungsberuf 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 Fachärztinnen 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  
Krankenhausstr. 12  
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 UK Erlangen bei der Konzeption, Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Prüfungen und Studien unter Beachtung der relevanten gesetzlichen und regulatorischen Vorschriften,
2. Unterstützung des UK Erlangen bei der Wahrnehmung der Rechte und Pflichten des Sponsors bei klinischen Prüfungen,
3. Betreuung der Probandenversicherung für klinische Prüfungen und Studien,
4. Pflege der Studiendatenbank der Medizinischen Fakultät,
5. Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen zu allen Aspekten von klinischen Prüfungen und Studien (z. B. GCP-Kurse).

Seit seiner Gründung war das CCS Erlangen in annähernd 350 klinische Forschungsprojekte von Angehörigen der Medizinischen Fakultät und des UK Erlangen involviert. Dazu zählen mehrere multinationale klinische Prüfungen in Europa und den USA sowie drei Projekte, bei denen neuartige Arzneimittel erstmals am Menschen angewendet und untersucht wurden (First-in-man trials). Das CCS Erlangen gliedert sich in die Bereiche Studienmanagement und Klinisches Monitoring, Qualitätsmanagement und Pharmakovigilanz.

## 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“ (IIT), die von Angehörigen der Medizinischen Fakultät und des UK Erlangen geplant und durchgeführt werden. Bei der Beratung richtet das CCS Erlangen sein Augenmerk vor allem auf die Durchführbarkeit des Forschungsprojektes 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 (SOP) ausführen. Der Bereich Qualitätsmanagement des CCS Erlangen ist dabei behilflich, die dafür notwendigen SOP 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.

### Pharmakovigilanz

Bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinproduktegesetz (MPG), für die das UK Erlangen als Sponsor fungiert, übernimmt das CCS Erlangen die gesetzeskonforme Aufbereitung und fristgerechte Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Für diese Aufgabe steht eine zertifizierte Datenbank zur Verfügung.

### Betreuung der Probandenversicherung für klinische Prüfungen und Studien

Für IIT von Angehörigen der Medizinischen Fakultät und des UK Erlangen übernimmt das CCS Erlangen die Betreuung der Probandenversicherung. Dies umfasst die Einholung von Angeboten und die Begleitung bis zum Abschluss des Projektes.

## 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 30 Fortbildungsveranstaltungen (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 600 Ärztinnen und Ärzte aus dem UK Erlangen 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, Angehörige 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 13 Einrichtungen, die von der Deutschen Krebshilfe als Onkologisches Spitzenzentrum gefördert werden. Das CCC ER-EMN wurde im Dezember 2007 als Universitätskrebsszentrum Erlangen durch Mitglieder des UK Erlangen und der Medizinischen Fakultät der FAU gegründet. Seit Januar 2013 besteht die Kooperation mit der Sozialstiftung Bamberg und der Klinikum Bayreuth GmbH. Die drei Standorte des CCC verfügen über ein Onkologisches Zentrum, welches nach Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziert ist. Unter dem Dach des CCC ER-EMN sind insgesamt 13 zertifizierte Organkrebszentren und 25 interdisziplinäre 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 For-

schungsaktivität 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, epidemiologischen, translationalen Forschung 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. Sie 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.

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 das Biobanking. Die Daten der Tumorpatienten am CCC werden in zwei klinischen Krebsregistern mithilfe des Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) dokumentiert. 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,

und auch gesundem Kontrollgewebe 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. Zwei weitere Core Units wurden bzw. werden am CCC eingerichtet: Die Core Units „tissue based automated RNA and DNA diagnostics“ und „cell line construction“.

Momentan existieren am CCC ER-EMN translationale Schwerpunktforscherguppen 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  
Andreas.Ludwig@fau.de  
www.efc.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Aufgabe des Emil-Fischer-Centrums (EFC) ist die Förderung und Durchführung gemeinsamer Vorhaben in Forschung, Lehre und Weiterbildung auf dem Gebiet der Pharmazie, Lebensmittelchemie und der Molekularen Medizin.

Im EFC sind Hochschullehrer von insgesamt acht Lehrstühlen aus der Medizinischen sowie der Naturwissenschaftlichen Fakultät vertreten: aus den Instituten für Biochemie und Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (Medizinische Fakultät) sowie die Lehrstühle Pharmazeutische Chemie, Pharmazeutische Technologie, Lebensmittelchemie und Bioanorganische Chemie (Naturwissenschaftliche Fakultät).

Das EFC fördert die Zusammenarbeit in der Forschung der beteiligten Lehrstühle und betreibt eine gemeinsame Zentraleinheit „Bioanalytik“ sowie verschiedene Einrichtungen der technischen Grundversorgung. Das EFC vertritt seine Mitglieder gegenüber außeruniversitären Partnern, bündelt interdisziplinäre Drittmittelaktivitäten und bildet eine Plattform für Kooperationen mit der Pharmazeutischen und der Lebensmittelindustrie. Die interdisziplinäre Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist in der zugehörigen Emil Fischer Graduiertenschule (EFS; siehe eigener Bericht) zusammengefasst. Das EFC wurde im Dezember 2014 von der Universitätsleitung positiv evaluiert.

## Forschung und Lehre

Das EFC befasst sich mit der Erforschung biomedizinisch relevanter Zielproteine (Targetproteine), deren Funktion durch biologisch aktive Substanzen, wie Arzneimittel, second messenger oder Nahrungsbestandteile, gesteuert werden kann. Dabei ermöglicht die Aufklärung der Ligand-Targetprotein-Interaktion ein rationales

Design neuer Wirkstoffe. Darüber hinaus werden die von Targetproteinen ausgehenden Signaltransduktionsmechanismen, die physiologische und pathophysiologische Rolle der Proteine im Säugerorganismus sowie ihre Modifikation durch posttranslationale Mechanismen untersucht. Durch die Zusammenführung der Expertise der beteiligten Lehrstühle konnten fachübergreifende Forschungsinitiativen erfolgreich realisiert werden. Forschung und Lehre am EFC wird unter anderem unterstützt durch die Emerging Fields Initiative der FAU, den SFB 796, die GK 1071 und 1910, das BMBF, die EU und das Elitenetzwerk Bayern.

Aufgabe des EFC ist weiterhin die Abstimmung der interdisziplinären Lehre in den Fächern Pharmazie, Lebensmittelchemie und Molekulare Medizin. Ein Schwerpunkt ist dabei die Organisation, Gestaltung und Weiterentwicklung des Promotionsprogrammes „Emil Fischer Graduate Program in Pharmaceutical Sciences and Molecular Medicine (EFS)“. Dieses Programm wurde wenige Monate nach der Gründung des EFC eingerichtet und bietet zurzeit 54 Promovierenden eine strukturierte und interdisziplinäre Graduiertenausbildung. Weiterhin bietet das EFC den Rahmen für das EFS-Vortragsprogramm.

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.





# Erlanger Zentrum für Infektionsforschung (ECI)

## Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Steffen Backert  
(Naturwissenschaftliche Fakultät)

## Wissenschaftliche Koordinatorin

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch

## Anschrift

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene  
Wasserturmstraße 3/5  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 85 22571  
Fax: +49 91 31 85 22573  
sonja.poetzsch@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 (MF) und Naturwissenschaftlichen Fakultät (NF).

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, Hämatonkologen), 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 verschiedensten 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 fünfköpfigen Vorstand (Prof. Dr. S. Backert (NF), Sprecher; Prof. Dr. C. Bogdan (MF), Prof. Dr. J.

Eichler (NF), Prof. Dr. T. Harrer (MF), Prof. Dr. T. Stamminger (MF)), eine Planungsgruppe – bestehend aus dem Vorstand und fünf weiteren Hochschullehrern (Prof. Dr. A. Baur (MF), Prof. Dr. A. Burkovski (NF), Prof. Dr. B. Fleckenstein (MF), Prof. Dr. I. Ivanovic-Burmazovic (NF) und Prof. Dr. R. Lang (MF)) – sowie die Mitgliederversammlung.

## Forschung

Entsprechend seiner Aufgabenstellung und Zielsetzung dient das ECI auch als Ideenplattform für die Initiation von Forschungsverbundanträgen. Wissenschaftler des ECI sind derzeit u. a. an drei laufenden Sonderforschungsbereichen (SFB 643, SFB 796, SFB/TRR 130), mehreren Graduiertenkollegs (GK 1660, GK des SFB 643 und des SFB 796), an der Emerging Field Initiative der FAU sowie an einem neuen SFB-Forschungsverbund der FAU (SFB 1181 „Checkpoints for Resolution of Inflammation“, designierter Sprecher: Prof. Dr. G. Schett) 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

07.03.2013 Dr. B. Lepenies, MPI of Colloids and Interfaces  
Department of Biomolecular Systems, Berlin  
„Towards novel carbohydrate-based adjuvants and immunomodulators: from glycan arrays to murine studies“

12.07.2013 Prof. Dr. J. Solnick, Center for Comparative Medicine, University of California, USA  
„Tuning the host inflammatory response: plasticity in the *Helicobacter pylori* type IV secretion system“

18.10.2013 Prof. Dr. E. Grohman, Division of Infectious Diseases, University of Freiburg  
„Type IV Secretion in *Enterococcus faecalis*: molecular insights in DNA transport“

21.02.2014 Prof. Dr. M. Rohde, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig  
„The „In“ and „Out“ of Streptococci Infections“

02.04.2014 PD Dr. H. Antelmann, Institute for Microbiology, University of Greifswald  
„Oxidative stress responses in Gram-positive bacteria and the role of bacterial thiol-redox buffers“

03.06.2014 M. Krendel, Ph.D., SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA

„Myosin 1e is a dynamic actin-membrane linker that regulates cell adhesion“

26.06.2014 Prof. Dr. S. Wessler, Division of Microbiology, Paris-Lodron University of Salzburg, Austria

„Targeting E-cadherin: Functional role of HtrA in *Helicobacter pylori* pathogenesis“

12.09.2014 Prof. Dr. P. Sutton, The Royal Children's Hospital, Parkville, Australia

„How the host protects itself against *Helicobacter pylori*-associated disease“

17.12.2014 Prof. Dr. Y. Yamaoka, Department of Environmental and Preventive Medicine, Oita University Faculty of Medicine, Japan

„Molecular epidemiological studies for *Helicobacter pylori* infections“



# Imaging Science Institute (ISI)

## Sprecher

Prof. Dr. med. Michael Uder

Dr. med. Patrick Amarteifio (Siemens Healthcare)

## Adresse

Imaging Science Institute (ISI)

Ulmenweg 18

91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 8545368

Fax: +49 9131 8535699

[www.radiologie.uk-erlangen.de/imaging-science-institute](http://www.radiologie.uk-erlangen.de/imaging-science-institute)

## Struktur der Einrichtung

Das Imaging Science Institute (ISI) wurde 2005 als Kooperationsprojekt zwischen Siemens Healthcare und dem Radiologischen Institut der FAU gegründet. Der Standort innerhalb der Medizinischen Fakultät am UK Erlangen ermöglicht die praxisnahe Optimierung moderner Bildgebungssysteme zur Verbesserung von Qualität und Effizienz bei Diagnostik und Behandlung. Das ISI Erlangen stellt die Voraussetzungen zur Verfügung, um neue Entwicklungen für Modalitäten der Bildgebung und für IT Systeme schnell in das klinische Umfeld zu bringen. Neben der Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen hat das ISI Erlangen den Auftrag, Anwender und Techniker in der Bedienung innovativer Systeme zu schulen.

Darüber hinaus ist das ISI Erlangen 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 des Gesundheitswesens 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 20.000 Menschen aus aller Welt das ISI Erlangen besucht, darunter auch zahlreiche Entscheidungsträger anderer Kliniken bzw. Vertreter der Gesundheitssysteme und Politiker.

## Partner des ISI:

- Siemens AG
- Fujitsu Technology
- Medtronic
- Medrad, INC.
- Barco
- Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie
- BMBF
- Medical Valley EMN e.V.

## Forschung

Gegenwärtig wird ein breites Spektrum an Studien am ISI Erlangen betrieben. Die Themen umfassen allerdings nicht nur Fragen nach der Optimierung der aktuell eingesetzten Bildgebung, sondern auch Methoden für zukünftige Techniken. Nach dem Projekt „Medico“ des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie konnte mit dem Fördervorhaben „Klinisches Datenintelligenz-Projekt“ ein weiteres großes Projekt am ISI gestartet werden. Daneben kommt dem ISI Erlangen eine zentrale Rolle in den Aktivitäten des BMBF geförderten Spitzenclusters „Medical Valley EMN“ 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. Am 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.

Forschungsschwerpunkte:

- Mamma MRT
- Natrium MRT und metabolische Bildgebung
- Elektronisches Datenmanagement
- Muskuloskelettale Bildgebung
- Kardiovaskuläre Bildgebung

## Lehre und Fortbildung

Im ISI Erlangen werden zahlreiche Kurse und Workshops für Ärzte, Techniker, Ingenieure und medizinisch-technische Assistenten angeboten, die aufgrund der hohen fachlichen Kompetenz der Referierenden und der herausragenden Schulungsbedingungen bereits nach kurzer Laufzeit nicht nur national, sondern auch international hohes Ansehen genießen. Seit Gründung des ISI Erlangen haben bereits über 10.000 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, vormalig: 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 29 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 einen bedeutenden Einfluss auf Gesundheit, Funktionalität und Wohlbefinden. Mit zunehmendem Alter ist eine bedarfsgerechte Ernährung jedoch häufig durch diverse altersbegleitende Veränderungen in der Gesundheits- und Lebenssituation gefährdet. Daneben spielen körperliche Aktivität, psychische und soziale Faktoren eine zentrale Rolle. Im Rahmen der Theo und Friedl Schöller-Stiftungsprofessur für Klinische Ernährung im Alter wurde in mehreren Projekten der Zusammenhang zwischen verschiedenen Aspekten der Ernährung und der körperlichen und geistigen Funktionalität im hohen Alter in interdisziplinärer Zusammenarbeit untersucht. Weiterhin wurden Ernährungsprobleme und Aspekte der Ernährungsversorgung bei Personen mit Demenz im häusli-

chen Umfeld und in Pflegeheimen erfasst. Unabhängig von der Wohnsituation konnte eine Zunahme von Mangelernährung und von Risikofaktoren für Mangelernährung mit schlechter werdendem Gesundheits- und Allgemeinzustand sowie der enge Zusammenhang zwischen Mangelernährung und Funktionalität in verschiedenen Seniorenkollektiven belegt werden.

### 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, verkürzten Arbeitsunfähigkeitszeiten sowie verbesserten Schmerzbewältigungskompetenzen (Projekt: PASTOR, VBT in der VMO). 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 (Projekte: F.i.A.T., GESTALT; Standfest im Alter, PREFALL, PREFALLID, DEDIPAC Bereich sitzendes Verhalten; SPRINTT – Sarcopenia and Physical frailty IN older people: multi-component Treatment strategies; FORMOSA Bereich WB-EMS bei älteren Frauen mit sakopenischem Übergewicht). Wichtiger Aspekt für langfristige Änderungen des Bewegungsverhaltens ist die affektive Einstellung zu Bewegung (Projekt: KASPADL). Die Disseminierung bewegungsbezogener Interventionen kann – bei verschiedenen Indikationen – erfolgreich auch internetbasiert erfolgen (Projekte: Rückenwind (Rückenschmerz); ms-intakt, PACE, FatEx (Multiple Sklerose)). Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die motorische Kontrolle, speziell nach Verletzungen sowie bei Personen mit neurologischen Erkrankungen bzw. Bewegungs-/Gangstörungen (Projekt: StaBLE zum sensomotorischen Laufbandtraining beim Parkinson-Syndrom). 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 ausbauen und optimieren zu können. Wichtige Mittel hierzu sind strukturierte Planungsprozesse und eine bessere Vernetzung von Wissenschaft, Praxis und Politik (Projekte: CAPITAL4HEALTH, MOVE). Von besonderem Interesse für die Altersforschung sind Chancen und Hindernisse bei der In-

tegration evidenzbasierter, strukturierter Bewegungsprogramme zur Prävention dementieller Erkrankungen in die Praxis von Präventionsanbietern (GESTALT, GESTALTkompakt), wobei besonderes Augenmerk schwer zu erreichenden Zielgruppen, z. B. sozial benachteiligten Älteren und Nichtbewegern, gilt.

### 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 dementiellen 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 nehmen Fragen der Prävention und der Intervention bei dementiellen Erkrankungen sowie im Hinblick auf das altersspezifische Syndrom der „Frailty“ (Gebrechlichkeit) in den Fokus. 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. Vereinzelt 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 Alterns unter der Mitwirkung von zahlreichen Mitgliedern des ICA angeboten. 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 Neuentwicklung innovativer Technologien und (2) die 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, unter anderem im Exzellenzzentrum für Medizintechnik „Medical Valley EMN e.V.“ und im Bereich der Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (SAOT; siehe eigene Berichte).

### Drittmittelgeförderte Projekte mit dem Spitzencluster 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 Retinopathie und Glaukom. Es gelang die Erzeugung von hochauflösenden Fundus-Aufnahmen 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 circa 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.

### 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 gestengesteuerte, 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 Tensor 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 Mikroangio-

pathie 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.



# Interdisziplinäres Zentrum für Health Technology Assessment und Public Health (IZPH)

## Sprecher

Prof. Dr. med. Hans Drexler

## Kontakt

Prof. Dr. med. Peter Kolominsky-Rabas, MBA  
Geschäftsführer

## 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. Zielsetzungen 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 3,6 Millionen EUR 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 Medizintechnikcluster „Medical EMN e.V.“ (siehe eigener Bericht) 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 EUR 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, Technische sowie Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät 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 Gesundheit und Pflege (StMGP) 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 seit 1994 durchgehend Daten zur Langzeitversor-

gung und zu den Kosten der Volkskrankheit Schlaganfall erhoben.

## 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 interdisziplinäre Masterstudiengang „Medical Process Management“ (siehe eigener Bericht) 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  
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-Institutes für Integrierte Schaltungen IIS sowie des Max-Planck-Institutes für die Physik des Lichts. Die Hauptaktivitäten des Campus liegen in der Organisation des akademischen Austausches, 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 Immunologie und Infektionsforschung der Medizinischen Fakultät stärken und langfristig die Errichtung eines außeruniversitären Instituts (z. B. Leibniz-Institut) für translationale Immunologie und Immunotechnologie ermöglichen. Dreimal im Jahr erscheint ein Newsletter des Forschungsverbundes. Hier werden besonders interessante Publikationen der über 80 Mitglieder in Kurzzusammenfassungen vorgestellt und die Leser über Kongressveranstaltungen, verliehene Auszeichnungen und Preise sowie neue Mitglieder des Campus informiert.

## 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, von Autoimmun- und chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie von Neoplasien entwickelt. Im Berichtszeitraum ist es den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Medical Immunology Campus Erlangen gelungen, einen neuen immunologischen Forschungsverbund unter FAU-Leitung ins Leben zu rufen (SFB-Transregio 130 „B-Zellen: Immunität und Autoimmunität“, Sprecher: Prof. Dr. L. Nitschke) und die Verlängerung von drei bereits existierenden immunologischen DFG-Forschungsverbünden (SFB 643 „Strategien der zellulären Immunintervention“, Sprecher: Prof. Dr. G. Schuler; GK 1660 „Adaptive Immunität“, Sprecher: Prof. Dr. H.-M. Jäck; Klinische Forschergruppe KFO 257 „Chronische Darmentzündung“, Sprecher: Prof. Dr. C. Becker und Prof. Dr. M. Neurath) erfolgreich zu beantragen (siehe eigene Berichte).

## 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 Themenspektrum. Mit der jährlich stattfindenden Joachim-Kalden-Lecture ehrte der Medical Immunology Campus Erlangen 2013 den Direktor des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin, Prof. Dr. A. Radbruch, und 2014 den Leiter des Klinischen Institutes für Pathologie an der Medizinischen Universität Wien, Prof. Dr. D. Kerjaschki.

## Veranstaltungen

Vom 10. – 12.10.2013 richteten Wissenschaftler des Medical Immunology Campus Erlangen den 27. Jahreskongress der European Macrophage and Dendritic Cell Society (EMDS) in Erlangen mit fast 300 Teilnehmern aus 18 Ländern aus. In den Jahren 2013 und 2014 lud der Medical Immunology Campus Erlangen insgesamt zu 60 Vortragsveranstaltungen mit in- und ausländischen Gastsprechern ein. Die nachfolgende Zusammenstellung ist eine kleine Auswahl der Gesamtliste, welche auf der Homepage des Zentrums hinterlegt ist.

15.01.2013 Prof. V. Sexl, Veterinärmedizinische Universität Wien

„Nk cell dependent tumor surveillance – STATs in the spotlight“

12.04.2013 Prof. E. Vivier, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy

„Natural Killer cells, Innate lymphoid cells, and Innate Immunity“

11.06.2013 Prof. C. Ardavin, National Center for Biotechnology, Madrid

„Production of type I interferon by inflammatory dendritic cells in response to *Candida albicans* infection“

02.07.2013 Prof. S. Jonjic, School of Medicine, University of Rijeka, Kroatien

„Expression of NKG2D ligand RAE-1 by mouse cytomegalovirus enhances virus immunogenicity and vaccine efficacy“

14.10.2013 Dr. G. Shakhar, Weizman Institute of Science, Rehovot, Israel

„Insights from live 2-photon imaging of tumors“

17.12.2013 Dr. H. Wardemann, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin

„Single cell analysis of B cell repertoires“

06.02.2014 Prof. B. Stockinger, National Institute for Medical Research, London

„Environmental triggers of inflammatory immune responses“

06.05.2014 Prof. M. Kopf, Institute of Molecular Health Sciences ETH Zürich

„Alveolar macrophage development and function in respiratory viral infection“

08.05.2014 Assoz. Prof. Dr. P. Stoitzner, Innsbruck Medical University

„Skin dendritic cells in tumor immunity: interesting targets for immunotherapy?“

20.05.2014 Prof. F. Randow, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge

„Autophagy in host-pathogen interactions“

24.06.2014 Prof. W. Kastenmüller, University of Bonn

„Pathogen defense in the lymph node – from innate to adaptive immunity“

08.07.2014 Prof. Dr. S. Ehl, Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg

„New lessons from human genetic disorders of T cell immunity“

20.10.2014 Dr. P. Murray, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis

„Amino acid metabolism links immunoregulation and immune pathology“

25.11.2014 Prof. B. Becher, University of Zurich

„How T cells instruct myeloid cells in tissue inflammation!“

09.12.2014 Prof. S. LeibundGut-Landmann, Institute of Microbiology, ETH Zürich

„Interleukin-17-mediated host defense against fungal infection“



# Medizintechnisches Test- und Anwendungszentrum (METEAN) des Fraunhofer-Institutes 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 776-7301

Fax: +49 9131 776-7309

www.metean.de

## Aufgaben und Struktur

Ziel und Arbeitsschwerpunkt des METEAN ist es, die medizintechnische Forschungskompetenz des Fraunhofer IIS mit klinisch-ambulanter Anwendungsexpertise in Kooperation mit regionalen Partnern aus Industrie, Forschungseinrichtungen sowie dem UK Erlangen synergetisch zu verbinden, um Forschungsideen mit medizinischen und klinischen Bedarfssituationen abzugleichen und Perspektiven für innovative, marktgerechte Produkte zu eröffnen.

METEAN ist zentral an der Medizinischen Fakultät in Räumen des UK Erlangen angesiedelt und wird durch technisch und klinisch Forschende gleichermaßen getragen. Durch die enge Einbindung von Projektpartnern aus Klinik, Wissenschaft und Wirtschaft in die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten werden deren Interessen bei der Mitgestaltung und Platzierung von Forschungsthemen wahrgenommen und in die strategischen Ausrichtung des METEAN einbezogen.

## Forschung

### Computer-assistierte Mikroskopie

Die Analyse von Geweben und Zellen durch mikroskopische Verfahren hat sich zum Standard in der Mikrobiologie, Virologie und Immunologie etabliert und bildet gleichermaßen das Referenzverfahren für die Diagnostik in der Histopathologie. Forschungsziel des Teilprojektes A4 des SFB 796 (siehe eigener Bericht) 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.

In Kooperation mit dem Pathologischen Institut und dem Institut für Anatomie wurde ein webbasiertes Schulungssystem für die Ausbildung an digitalisierten, histologischen Präparaten entwickelt. Diese Plattform wird auch für multizen-

trische Studien in Zusammenarbeit mit dem Neuropathologischen Institut verwendet. Beim Fraunhofer METEAN stehen für solche Projekte auch leistungsfähige Slidescanner zur Verfügung, mit dem Präparate im Hellfeld und mittels Fluoreszenz digitalisiert werden können. Das Scannen unterschiedlicher Präparate sowie die wissenschaftliche Beratung und Begleitung bei deren Auswertung sind Bestandteile eines Angebotsprofils, das Abteilungen und Institutionen des UK Erlangen, aber auch externen Partnern als Dienstleistung zur Verfügung steht.



Digitaler Slide Scanner Axio Scan.Z1 für Hellfeld und Fluoreszenz (Abbildung Carl Zeiss Microscopy GmbH).

### 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 des BMBF-geförderten Projektes „KoloPol“ werden Verfahren zur automatischen Detektion von Polypen bei der Darmspiegelung erforscht und entwickelt. Hier werden in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik 1 und dem Klinikum Bayreuth Referenzdatensammlungen generiert. Auf Basis dieser Bildsammlungen werden leistungsfähige Algorithmen zur Detektion und Klassifikation der Gewebe entwickelt und evaluiert. Mit Hilfe dieser Verfahren kann Gastroenterologen potenziell ein Werkzeug zur Unterstützung bei der Darmkrebsvorsorge an die Hand gegeben werden.

### 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 neuartige Methoden erforscht, mit

deren Hilfe Biosignale des respiratorischen und kardiovaskulären Systems nicht-invasiv erfasst werden können, um therapierelevante Parameter für das Hämodynamik-Monitoring zu extrahieren. Fokus liegt auf der Entwicklung eines am menschlichen Körper applizierbaren Laborprototypes zur Langzeiterfassung des zentralen arteriellen Blutdruckes unter Alltagsbedingungen. Ein weiteres Forschungsziel ist die Modellierung der arteriellen Pulscurve anhand mathematisch-statistischer Methoden. 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“ war das kontinuierliche, engmaschige Monitoring von Patienten mit kardialen Risikokonstellationen im stationären und außerklinischen Umfeld. Das im Projekt SOMATEK entwickelte, tragbare Vitalsensorik-System wurde nach erfolgter Mikrosystemoptimierung zu einem Medizinprodukt der Klasse IIa zertifiziert. Anschließend wurden in Kooperation mit der Kardiologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg und der hiesigen Anästhesiologischen Klinik klinische Anwendungsbeobachtungen durchgeführt. Während in Heidelberg das „KARDIKOM Wireless“ System im innerklinischen Einsatz und das Einbinden in ein Krankenhausinformationssystem getestet wurde, stand in Erlangen die Untersuchung der 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 Hochschulen durch Vergabe und Betreuung von Praktika, Bachelor- und Masterarbeiten ausgebildet. Mitarbeiter des Fraunhofer IIS beteiligen sich 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  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8529110  
Fax: +49 9131 8529111  
angela.doebler@fau.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 angesiedelt. Darüber hinaus werden zeitlich begrenzt Laborflächen an 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 mit Hilfe der Infrastruktur eines modernen Forschungsinstitutes zu verfolgen.

### Forschungseinheiten:

- Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Molekulare Pathogeneseforschung)  
Prof. Dr. T. Brabletz
- Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)  
Prof. Dr. J. Behrens
- Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie - Molekular-Immunologische Abteilung  
Prof. Dr. H.-M. Jäck
- Department Biologie, Lehrstuhl für Genetik (Naturwissenschaftliche Fakultät)  
Prof. Dr. T. Winkler
- IZKF Nachwuchsgruppen
  - Gruppe 2: PD Dr. J. Titze
  - Gruppe 3: PD Dr. B. Winner
- Klinische Forschergruppen
  - Prof. Dr. A. Bozec (Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie)
  - Prof. Dr. J. Winkler (Neurologische Klinik)

- PD Dr. J. Beier (Plastisch- und Handchirurgische Klinik)
- Dr. G. Krönke (Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie)
- PD Dr. M. Stock (Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie)
- PD Dr. K. Gelse (Chirurgische Klinik – Unfallchirurgische Abteilung)

## Forschung und Lehre

Die Forschungsschwerpunkte des NFZ umfassen verschiedene Themen der molekularen Pathogeneseforschung, einschließlich Tumorforschung, Immunologie, Neurowissenschaften und Genetik. Der Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I war mit dem Ausscheiden von Prof. Dr. D. Müller seit Oktober 2012 vakant und ist seit Mai 2014 mit Prof. Dr. T. Brabletz aus Freiburg neu besetzt.

Das NFZ ist hervorragend für zell- und molekularbiologische Forschung ausgestattet und stellt eine gemeinsam genutzte Infrastruktur, einschließlich Tierställen für versuchsbegleitende Tierhaltung, zur Verfügung. Das NFZ bietet eine Vielzahl von biochemischen, immunologischen und zellbiologischen Seminaren und Gastvorträgen an. Weiterhin werden Lehrveranstaltungen (Vorlesung, Seminare und Praktika) für Studierende der Humanmedizin und Molekularen Medizin durchgeführt.





# Translation Research Center (TRC)

## Sprecher

Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt  
 Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. biol. hum. habil.  
 Michael Stürzl  
 Tel.: +49 9131 8539522  
 michael.stuerzl@uk-erlangen.de

## Anschrift

Translational Research Center (TRC)  
 Schwabachanlage 12  
 91054 Erlangen

## Aufgaben und Struktur

Mit dem Translational Research Center (TRC) wurde 2014 an der Medizinischen Fakultät der FAU ein neues Forschungszentrum mit beispielhafter Konzeption und Infrastruktur in Betrieb genommen. Im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit von Medizinern und Naturwissenschaftlern werden dort neue Ansätze für eine verbesserte Diagnostik und Therapie von Erkrankungen entwickelt. Im Mittelpunkt stehen dabei verschiedene Aspekte der Entzündungs-, Tumor-, Nieren-, Herz- und Kreislaufforschung. Die Konzeption für das TRC wurde 2007 im Rahmen einer kompetitiven Ausschreibung für innovative Forschungszentren nach Art. 91 b Abs. 1 Nr. 33 GG entwickelt und nach positiver Evaluation durch den Wissenschaftsrat realisiert. Die Planung des TRC ist auf eine hocheffiziente und flexible Raumnutzung ausgelegt. Die Labormodule haben einen einheitlichen Grundriss. Alle Laborbereiche verfügen in einer zentralen Mittelzone über Multiusergerätebereiche, um eine effiziente Ausnutzung von Geräten und Messinstrumenten zu ermöglichen. Mehrere Core Units ergänzen die Infrastruktur, in dem sie zusätzliche Funktionalitäten vorhalten. Dazu gehört ein zentraler Isotopenbereich, in dem unter anderem Markierungsstoffe für neue Bildgebungsmethoden entwickelt werden, eine Biobank zur professionellen Lagerung, Aufbereitung und Analyse von Blut- und Harnproben von Patienten und eine Einheit zum Immunmo-

onitoring von Patienten mit Hilfe hochmoderner Zellanalytik. Die Forschungsbereiche sind in einer sehr offenen Struktur miteinander verbunden, um einen interaktiven Austausch zu fördern. Dazu wurde außerdem ein zentraler Personalaufenthalts- und Kommunikationsbereich für alle Mitarbeiter geschaffen.

## Forschung

Forscherguppen aus den Kliniken der Inneren Medizin, Dermatologie, Nuklearmedizin, Chirurgie und Pathologie wurden im TRC zusammengeführt. Daneben wird etwa ein Viertel der Forschungsflächen projektbezogen auf Zeit vergeben, um neue Forschungsansätze zu integrieren und insbesondere Nachwuchsforschern optimale Bedingungen zu bieten. Aufbauend auf der nationalen und internationalen Vernetzung der beteiligten Wissenschaftler soll das Zentrum auch einen wichtigen Beitrag leisten zu überregionalen Netzwerken im Bereich der translationalen klinischen Forschung.

Dem translationalen Auftrag des TRC entsprechend stehen die Forschungsziele in engem Zusammenhang mit Krankheiten, die im Rahmen der Krankenversorgung der im TRC arbeitenden Einrichtungen eine zentrale Bedeutung haben. Zu den Forschungsthemen gehören die Regulation von Herz- und Nierenentwicklung, Störungen im Calciummetabolismus, neue therapeutische Ziele bei entzündlichen Darmerkrankungen, Gefäßaktivierung und endotheliale Transmigration im Rahmen von Tumorerkrankungen, Aspekte der Tumor- und Transplantationsimmunologie, die Immunmodulation von Angiogenese sowie die Bedeutung von Hypoxie und Entzündungsprozessen im Rahmen von Nierenerkrankungen. Durch die Erforschung bestimmter Prozesse, die bei unterschiedlichen Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielen, werden fach- und themenübergreifende Synergien entwickelt. Beispielsweise sind die vielfältigen Mechanismen der Endothelzellaktivierung Forschungsgegenstand von fünf Arbeitsgruppen im TRC und beinhalten Untersuchungen zur Tumorangiogenese, zur Nischenfunktion bei Metastasierung, zu transendothelialer Migration und zu atherosklerotischen Gefäßreaktionen. Immunreaktionen werden sowohl im Rahmen der Steuerung von Angiogenese, zur Therapie von Tumoren sowie als pathogenetische Triebkraft bei entzündlichen Darmerkrankungen, chronischen Nierenerkrankungen und Atherosklerose untersucht. Mit dem Aufbau einer Zebrafischeinheit wird das Methodenspektrum wesentlich erweitert, und es werden zusätzliche, gemeinsame Forschungsansätze ermöglicht. Ein weiterer innovativer, interdisziplinärer For-

schungsansatz liegt in der Untersuchung von extrazellulären Vesikeln als interzellulären Kommunikationseinheiten.



Feierliche Eröffnung des TRC am 24. Oktober 2014: (von links) Prof. Dr. K.-U. Eckardt (Direktor der Medizinischen Klinik 4 und Projektleiter des TRC), Prof. Dr. Dr. h.c. Heinrich Iro (Ärztlicher Direktor des UK Erlangen), Dr. F. Janik (Oberbürgermeister der Stadt Erlangen), Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler (Dekan der Medizinischen Fakultät der FAU), Dr. L. Spaenle (Bayerischer Wissenschaftsminister), D. Maußner (Leitender Baudirektor des Staatlichen Bauamtes Erlangen-Nürnberg), J. Herrmann (Bayerischer Staatsminister des Innern, für Bau und Verkehr), S. Müller (Parlamentarischer Staatssekretär bei der Bundesministerin für Bildung und Forschung) und Prof. Dr. K.-D. Gröske (Präsident der FAU) (Bild: UK Erlangen)



Translational Research Center - Gebäudeansicht Westseite (Bild: UK Erlangen)

# Zentralinstitut für Medizintechnik (ZiMT)

## Sprecher

Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger

## Kollegiales Leitungsgremium

Prof. Dr. Ben Fabry

Prof. Dr.-Ing. Joachim Hornegger

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

## Anschrift

ZiMT

Henkestraße 91

91052 Erlangen

Tel.: +49 9131 8526861

Fax: + 49 9131 8526862

geschaeftsstelle@zimt.uni-erlangen.de

www.zimt.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Medizintechnik ist einer der Schwerpunkte der FAU. Knapp 100 Wissenschaftler und Dozenten arbeiten in diesem Bereich und sind im Zentralinstitut für Medizintechnik (ZiMT) zusammengeschlossen. Die Koordinierung der Kompetenzen der zahlreichen Kooperationspartner sowie der Auf- und Ausbau der nationalen und internationalen Sichtbarkeit zählen zu den Kernaufgaben von ZiMT. ZiMT schärft das medizintechnische Profil der FAU und verbessert die Rahmenbedingungen für die interdisziplinäre Zusammenarbeit im diversifizierten Forschungsfeld der Medizintechnik.

Geführt wird ZiMT von einer interdisziplinären kollegialen Leitung, der Prof. Dr. J. Hornegger (Technische Fakultät), Prof. Dr. h.c. J. Schüttler (Medizinische Fakultät) und Prof. Dr. B. Fabry (Naturwissenschaftliche Fakultät) angehören. Operativ wird ZiMT von einer Geschäftsstelle geleitet. Die operative Verantwortung tragen Dr. K. Höller und T. Zobel.

## Forschung

Nach der positiven Entscheidung für den Spitzencluster „Medical Valley EMN e.V.“ ist ZiMT in Zusammenarbeit mit dem Medical Valley und Siemens Healthcare ein weiterer Meilenstein in der Medizintechnikforschung gelungen: Im Rahmen des 8. EU-Rahmenforschungsprogrammes Horizon2020 wurde das European Institute of Innovation and Technology (EIT) um den Schwerpunkt „Healthy Living and Active Ageing“ erweitert. Über ZiMT wurden von 2012 – 2014 in zahlreichen europaweiten Konsortialtreffen und Arbeitsgruppen des Antragssteller-Konsortiums „InnoLIFE“ die Interessen von FAU und Medical Valley EMN e.V. vertreten.

Ziel des Europäischen Konsortiums ist es, mit den jährlich etwa 80 Millionen EUR Fördermitteln für die nächsten sieben bis 15 Jahre exzellente Medizintechnik-Forschung zu vernetzen, kreatives Unternehmertum zu fördern, gemeinsame Innovationen für gesundes Leben und aktives Altern zu entwickeln und den Europäern so zu mehr Gesundheit, besserem Wohlbefinden und höherer Produktivität zu verhelfen.

„InnoLIFE“ wurde schließlich am 9. Dezember 2014 vom EIT zum Gewinner der Ausschreibung „Healthy Living and Active Ageing“ (EIT Health) gekürt. Die FAU und Siemens Healthcare sind nun zwei der europaweit 50 Core Partner. Auch Medical Valley EMN e.V. und das Fraunhofer IIS sind als „Associate Member“ mit an Bord. Mit einem Gesamtprojektvolumen von über 2 Milliarden EUR, davon bis zu 700 Millionen EUR an Fördermitteln, handelt es sich bei EIT Health um eine der weltweit größten öffentlich geförderten Initiativen im Bereich Gesundheit.

## Lehre

Nicht nur auf dem Feld der Forschung, sondern auch in der Lehre spiegelt sich die Bedeutung des Wissenschaftsschwerpunktes „Medizintechnik“ an der FAU wider. Die ingenieurwissenschaftlichen Bachelor- und Master-Studiengänge Medizintechnik konnten sich von Anfang an einer hohen Bewerberanzahl erfreuen und gehören inzwischen zu den größten Studiengängen der Technischen Fakultät. Dies ist neben dem Ziel einer möglichst geringen Abbrecherquote auch der Grund für die Einführung der Eignungs- und Qualifikationsfeststellungsverfahren. Trotz des hohen Arbeitsaufwandes kann so die individuelle Beratung bereits im Vorfeld des Studiums ermöglicht werden. Insbesondere Fächer der Informatik, Elektrotechnik, Elektronik und Informationstechnik, des Maschinenbaus, der Werkstoffwissenschaften sowie des Chemie- und Bioingenieurwesens sind in den Studiengang Medizintechnik eingebettet.

Des Weiteren zeichnen sich die Studiengänge durch ihre ungewöhnlich hohe Frauenquote aus, die bei über 50 % liegt. Dies wird bis heute in keinem anderen ingenieurwissenschaftlichen Bereich erreicht.

Im seit dem Wintersemester 2011/12 angebotenen Masterstudiengang Medizintechnik können sich die Studierenden für drei verschiedene Spezialisierungen entscheiden, die auf den Fachrichtungen Medizinelektronik (Elektrotechnik), Medizinische Bild- und Datenverarbeitung (Informatik) und Medizinische Gerätetechnik, Produktionstechnik und Prothetik (Maschinenbau, Werkstoffwissenschaften) beruhen.

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, wurde 2005 eine Initiative zur Werbung für den Forschungsstandort Deutschland gestartet. Unter dem Motto „Deutschland – Land der Ideen“ wurden in wichtigen Zielländern die Attraktivität Deutschlands und seiner Forschungslandschaft präsentiert, um verstärkt neue, branchenspezifische Kooperationen zu initiieren. Durchgeführt wurden Präsentationen auf Fachkongressen und -tagungen sowie Workshops und Kooperationsbörsen. Das BMBF hat acht Teilnehmer als förderwürdig befunden. Unter der Federführung von ZiMT etablierten 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 Forschungskooperationen auf international attraktive und renommierte Einrichtungen – z. B. die Stanford und Johns Hopkins Universities und die Harvard Medical School in den USA – und auf wirtschaftlich wichtige Partner, wie Brasilien und China, wurde in diesem Rahmen bereits erfolgreich gestaltet. Auch die Etablierung von studentischen Austauschprogrammen mit den genannten Einrichtungen 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  
liliana.bodin@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:

Prof. Dr. U. Schubert untersucht die Bedeutung des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) für die Präsentation von antigenen Peptiden über den Major Histocompatibility Complex Class I (MHC-I)-Pathway.

PD Dr. U. Schleicher und Prof. Dr. C. Bogdan widmen sich den natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und ihren 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 *Leishmania*-Infektion führen.

Prof. Dr. D. Dudziak entwickelt 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.

Bei 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 Tumorthherapie. 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.

Die Immunmodulation durch apoptotische Zellen, nekrotische Zellen und Annexine steht bei Prof. Dr. M. Herrmann 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.

Prof. Dr. L. Nitschke untersucht neu entwickelte Liganden-Analoga für CD22, einem mit dem B-Zellrezeptor assoziierten, inhibitorischen Ko-Rezeptor, im Hinblick auf eine therapeutische Manipulation von B-Zellen. 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.

Das langfristige Ziel von Prof. Dr. A. Steinkasserer ist die Entwicklung neuer Vakzinierungsstrategien für Tumorpatienten durch direktes in vivo Targeting von DZ. Der humane CD83-Promotorkomplex ist ein idealer Kandidat für transkriptionelles in vivo Targeting, da hiermit nur reife und keine tolerogenen unreifen DZ modifiziert werden. Daher sollte diese Strategie nicht nur effektiv, sondern auch besonders sicher sein, da selektierte Antigene nur in reifen DZ und nicht in unreifen exprimiert werden. Dieses transkriptionelle Targeting wird mit transduktionellem Targeting mittels anti-DEC-205-modifizierten Adenoviren und Nanopartikeln kombiniert.

Die transkriptionelle Regulation und die pathogenetische Relevanz des IL-28/IL-29 Zytokin-Systems bei Colitis und Colitis-assoziiertem Kolonkarzinom stehen im Mittelpunkt von Prof. Dr. J. Siebler und Prof. Dr. M. Neurath. Die tran-

skriptionelle 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 Kolonkarzinom wird in vivo anhand muriner Krankheitsmodelle charakterisiert.

PD Dr. B. Schuler-Thurner, PD Dr. N. Schaft, Dr. J. Dörrie und Prof. Dr. G. Schuler zielen auf die Entwicklung und klinische Prüfung innovativer immunologischer Therapieansätze insbesondere zur Behandlung maligner Tumoren mittels modifizierter, autologer DZ. Es wurden bereits mehrere klinische Phase I und II-Studien mit Peptid-beladenen DZ durchgeführt. Eine weitere Studie, bei welcher die DZ mit RNA für die Tumorantigene 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 Zentrum des Interesses von Prof. Dr. A. Mackensen steht der adoptive T-Zell-Transfer. 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 jetzigen Förderperiode steht der adoptive Transfer von CMV/EBV-Multi-Epitop-spezifischen T-Zellen bei Knochenmark-transplantierten Patienten im Rahmen einer klinischen Studie im Mittelpunkt. Prof. Dr. T. Winkler und Prof. Dr. M. Mach beschäftigten sich mit dem adoptiven Zelltransfer von Gedächtnis B-Lymphozyten als neues Zelltherapeutikum bei Infektionen mit Zytomegalievirus (CMV) nach Transplantation. Ein wesentliches Ziel der Transplantationsmedizin ist, das Immunsystem im Kampf gegen das Virus zu unterstützen. Um die humorale Immunität der Patienten zu stärken, werden im Projekt neuartige, zell-basierte Therapieformen untersucht. In vorangegangenen Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Gedächtnis B-Lymphozyten das Virus sehr schnell kontrollieren können. Dies stellt die Basis für die bereits begonnene, erste klinische Studie mittels adoptivem Transfer von Memory B-Zellen bei Knochenmark-transplantierten Patienten dar.

# 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 essenziell 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 Vesikeltransportes entlang der Mikrotubuli und erzielen damit die Ausbildung eines neuen Erregerhaltigen 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 91 31 8539109  
Fax: +49 91 31 8534770  
georg.schett@uk-erlangen.de  
www.medizin3.uk-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Das interdisziplinäre Schwerpunktprogramm „Osteoimmunologie – IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Mutual Interactions between the Immune System and Bone“ (SPP 1468 – IMMUNOBONE) erforscht das molekulare, zelluläre und klinische Zusammen- und Wechselspiel zwischen dem körpereigenen Immun- und Knochensystem. Das Verbundprojekt startete 2010 mit 26 Teilprojekten und einem Fördervolumen von insgesamt 7,3 Millionen EUR in die erste Förderperiode. Nach erfolgreicher Begutachtung Anfang 2013 ist das Schwerpunktprogramm für eine weitere, dreijährige Förderperiode von der DFG bewilligt worden. Der interdisziplinäre Verbund setzt sich seitdem aus 20 Arbeitsgruppen von 15 verschiedenen Forschungseinrichtungen aus den Bereichen osteologischer Orthopädie, Rheumatologie und Immunologie zusammen.

## Forschung

Die Osteoimmunologie ist ein interdisziplinärer Forschungsbereich, der die Verknüpfungen zwischen den Zellen des Immunsystems und dem Knochen untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die beiden Systeme miteinander kommunizieren und ihr Wechselspiel Einfluss auf Krankheiten, wie Osteoporose und Arthritis, hat. Erste Erkenntnisse über die Interaktion zwischen dem Immun- und Skelettsystem wurden durch die Entdeckung des Proteins Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL) vor 15 Jahren gewonnen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Moleküle auf der Oberfläche von Immunzellen den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Innerhalb des SPP 1468 – IMMUNOBONE konnten bereits einige molekulare Mechanismen und wesentliche zelluläre Interaktionen zwischen Entzündungszellen, Zytokinen und Knochenzellen identifiziert werden. Die gewonnenen Erkenntnisse haben zu einem aktuellen

Wissensstand über die Pathogenese von Knochenschädigungen aufgrund entzündlicher Prozesse erweitert. Zum anderen bilden sie innovative Grundlagen zur Entwicklung von Therapieansätzen zur Behandlung von rheumatisch entzündlichen Erkrankungen.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Erlanger Projektgruppen können wie folgt zusammengefasst werden:

Es konnte ein Kontrollmechanismus des adaptiven Immunsystems innerhalb der Knochenresorption beschrieben werden, der bei Biologika zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen greift. Die Erlanger Gruppe wies nach, dass immunaktivierende Präparate die Anzahl der knochenabbauenden Zellen (Osteoblasten) erhöhen. Hingegen reduzieren immunsuppressive Medikamente, die zur Behandlung von entzündlich rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, die Anzahl der knochenabbauenden Zellen und haben somit eine knochenschützende Wirkung.

Innerhalb von verschiedenen Projekten des Konsortiums wurden unterschiedliche Antikörper als Auslöser für eine Autoimmunerkrankung identifiziert. So konnte eine starke und spezifische Verbindung zwischen Autoantikörpern gegen citrullinierte Proteine (ACPA) und Serummarker für die osteoklastenvermittelnde Knochenresorption bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass neben verschiedenen Zytokinen, insbesondere dem Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ , auch dem Fc-Rezeptor eine wesentliche Rolle in der Stimulation der Osteoklastogenese zukommt. Die experimentellen Untersuchungen ergaben, dass die Bildung von Osteoklasten direkt durch Antikörper beeinflusst wird, welches an aktivierte Fc-Rezeptoren auf Osteoklasten bindet. Diese Daten über Faktoren, die sowohl die Entzündung als auch die Knochenentwicklung steuern, verdeutlichen das enge Wechselspiel zwischen dem Immunsystem und dem Knochen.

In allen Entzündungsprozessen und Erneuerungsmechanismen treffen Immunzellen neben Krankheitserregern auf körpereigene apoptotische Zellen. Experimentelle Versuche zeigten, dass die Blockade eines Enzyms in Fresszellen namens 12/15-Lipoxygenase (12/15-LO) zu einer gestörten Entsorgung sterbender Zellen führt und in einer Autoimmunreaktion endet. Es ist davon auszugehen, dass dieser Mechanismus in allen Gewebearten im menschlichen Körper stattfindet und einen Ansatz für die Entwicklung neuer Therapien zur Bekämpfung entzündlicher Erkrankungen darstellt.

Neben der Erforschung von Behandlungsmethoden, die auf die Osteoklastenaktivierung zielen, konnten innerhalb des SPP 1468 – IMMUNOBONE neue Erkenntnisse über klinische Ansätze zur Stärkung der Knochenstruktur gewonnen werden. Weiter konnte der nukleäre Rezeptor PPAR $\beta/\delta$  als zentraler Regulator innerhalb der Knochenhomöostase identifiziert werden. Ebenso scheint RANKL neben seiner entscheidenden Rolle innerhalb des Knochenstoffwechsels zusätzlich eine Schlüsselfunktion innerhalb der Entstehung einer Insulinresistenz innezuhaben und regt Stoffwechselvorgänge in der Leber an. Die Vielzahl der Ergebnisse zeigt, dass diverse Verbindungen zwischen dem Immun- und Skelettsystem existieren, die eine komplexe Kommunikationsstruktur bilden. Die hier genannten Erkenntnisse bilden nur einen Ausschnitt aus den über 70 aktuell publizierten Ergebnissen des Schwerpunktprogrammes.

## Lehre

Die an dem SPP 1468 – IMMUNOBONE beteiligten Forschergruppen betreuen sowohl Grundlagen- als auch klinisch-orientierte, medizinische und biologische Dissertationen. Weiter sind die Leiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studierenden 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 91 31 5302863  
Fax: +49 91 31 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 Spitzencluster-Wettbewerb des BMBF bekannt gegeben. Das entscheidende Alleinstellungsmerkmal des Spitzenclusters 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 Rahmen einer begleitenden Evaluation werden die Umsetzung der Clusterstrategie wie auch die Fortschritte hinsichtlich der Erreichung der gesteckten Ziele regelmäßig überprüft. Die insgesamt 45 Spitzencluster-Projekte leisten hierzu entscheidende Beiträge. Innerhalb von zehn exemplarisch ausgewählten Projekten wurde der jeweilige Beitrag zur Steigerung der Effizienz der Gesundheitsversorgung abgeschätzt. In der Summe ergibt sich potenziell allein für Deutschland eine Reduktion der Gesundheitsausgaben von mehr als 1,4 Milliarden EUR 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 bei fast 2,9 Milliarden EUR im Zeitraum 2015 – 2020. Die Projektideen führten schon zu mehr als 40 erteilten Patenten und über 80 weiteren Patentanmeldungen, und die Projektergebnisse wurden in über 350 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 I durchgeführt. Die Projekte sind darauf ausgerichtet, die Personalisierung und Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu erhöhen, die Behandlung mit Antinfektiva ef-

fizienter 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 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 Spitzencluster-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 Spitzencluster 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.

GEFÖRDERT VOM



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 („Knochensporen“) bei Gelenkerkrankungen, wie Osteoarthritis (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 EUR bewilligt. Innerhalb der sechs interdisziplinären Teilprojekte ist die Kompetenz von unterschiedlichen wissenschaftlichen Feldern gebündelt und so eine Verbindung der Bereiche Knochenbiologie, Fettstoffwechsel, Molekularbiologie, Genetik, Tiemodelle, 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 muskuloskelettale 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 Verbundes können Ergebnisse aus der Laborforschung schnell in die klinische Forschung einfließen. Die Imple-

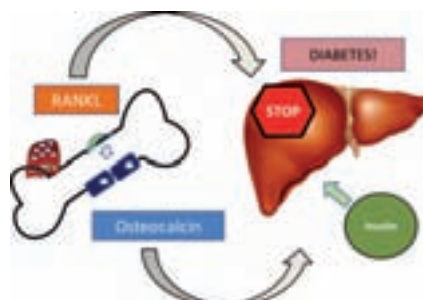
mentierung ist auf verschiedenen Wegen erreicht worden: Zum einen wurden genetische Studien in Kombination mit der Analyse von Biomarkern durchgeführt, um das Risiko von Knochenspornwachstum und Gelenkstrukturen besser definieren zu können. Zum anderen wurde die Detektion von Osteophyten durch hochauflösende Bildgebung so weit verbessert, dass mikroanatomische Strukturen, die anfällig zur Knochenspornbildung 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 Osteoarthritis, die zu einer Gelenkersatzoperation führen kann, assoziiert ist. Interessanterweise war diese Assoziation unabhängig von den beiden Risikofaktoren für Osteoarthritis, 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 S. Croner

## Anschrift

Molekulare und Experimentelle Chirurgie  
Chirurgische Klinik  
Translational Research Center  
Schwabachanlage 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8539520  
Fax: +49 9131 8539523  
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 Patientenkohorten 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

Im Zeitraum von 2009 – 2014 wurde unter Erlanger Leitung ein Forschungsverbund zum kolorektalen Karzinom (KRK) unterstützt. Jährlich werden weltweit 945.000 kolorektale Karzinome neu diagnostiziert, und 492.000 Patienten sterben daran. Ziel der Studie war die Validierung und diagnostische Anwendung von RNA-Expressionsprofilen, die das Ansprechen auf etablierte Standardtherapien oder das Krankheitsstadium eines KRK vorhersagen. Das

Projekt wurde von BMBF und Industriepartner mit insgesamt zwei Millionen EUR gefördert. Im Rahmen des Projektes arbeiten verschiedene Institute und Kliniken der Universitätsklinik Erlangen, Frankfurt und Bochum sowie Kliniken aus Köln und Schwabach mit Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH zusammen. Das Besondere an dieser Studie war, dass alle Untersuchungen ausschließlich an routinemäßig gewonnenem, Formalin-fixiertem Paraffingewebe durchgeführt wurden. 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 zählten hierzu Markersignaturen, welche hochsignifikant die Bestimmung metastasierender Tumorstadien (Prof. Dr. R.S. Croner, Chirurgische Klinik), angiogenesebezogenen Überlebens (Prof. Dr. Dr. M. Stürzl, Chirurgische Klinik), Ansprechen auf Chemotherapie (Prof. Dr. W. Brückl, Medizinische Klinik 1) und Radiochemotherapie (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 Nukleinsäuren 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 1.000 unterschiedlichen Genen zu analysieren (Polyprobe-Test). Das UK Erlangen hat mit Unterstützung des Industriepartners diese Technik am UK Erlangen etabliert. Die benötigten Gerätschaften wurden vom Industriepartner bereitgestellt. Die Analysen wurden ausschließlich am UK Erlangen durchgeführt.

Spezifisch wurden im Rahmen der Arbeiten 61 molekulare Marker, die in den aufgeführten Vor-

arbeiten identifiziert wurden, an einer unabhängigen Patientenkohorte validiert. Bisher konnten drei Marker aus den Vorarbeiten (n=80 KRK) identifiziert werden, die in unabhängigen retrospektiven (n=82 KRK) und prospektiven (n=380 KRK) Patientenkohorten 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 Studie wird die Vorhersagekraft des Polyprobe-Tests für die Bestimmung des Tumorstadiums (primärer Endpunkt) und die Vorhersage des Ansprechens auf Standardtherapie (sekundärer Endpunkt) weiter evaluiert. Im Rahmen einer Nachsorgeperiode (36 Monate nach Rekrutierungsende) wird gegenwärtig überprüft, 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 prospektiven Studie durchgeführt. Das Rekrutierungsziel mit 650 Patienten wurde zum Ende der Förderperiode erreicht, und die Expressionsanalyse aller 61 Marker wurde erfolgreich abgeschlossen, so dass dies weltweit eine der größten Studien zu diesem Themenbereich ist.





# Bayerischer Forschungsverbund

## Humane induzierte pluripotente Stammzellen (ForIPS)

### Sprecher

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler

### 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 Bayerische Forschungsverbund ForIPS hat als zentrales und langfristiges Ziel, humane zelluläre Krankheitsmodelle und neue Interventionsstrategien für sporadisch auftretende und chronische Erkrankungen des Gehirns etablieren. Der Schwerpunkt liegt auf dem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Im Zentrum von ForIPS steht das Zentralprojekt am UK Erlangen, das neben der Bereitstellung von humanen, induzierten pluripotenten Stammzellen von Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen sowie deren zellulären Derivate inklusive der DNA und RNA als Hauptaufgabe komplementäre, nicht in das Genom integrierende Reprogrammierungsstrategien entwickelt. Die Reprogrammierung von ausgereiften Körperzellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen zählt zu den innovativsten biomedizinischen Entwicklungen der letzten Jahre (Nobelpreis für Medizin 2012). Dabei werden aus einer Hautprobe der Patienten gewonnene Fibroblasten zunächst zu Stammzellen reprogrammiert, d. h. in ein Stadium der Pluripotenz zurückgesetzt, und anschließend gezielt in organspezifische Zellen, in diesem Falle Nervenzellen, ausgereift. Mit dieser Technologie generiert der Forschungsverbund Nervenzellen von betroffenen Patienten. Diese Zellen dienen als Modell zur Analyse der Krankheitsursachen des Parkinson-Syndroms und dienen der Entwicklung von neuen Behandlungsstrategien.

### Forschung

ForIPS konzentriert sich auf die 1817 erstmalig von James Parkinson beschriebene und derzeit häufigste Bewegungserkrankung der westlichen Welt, die Parkinson'sche Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch spezifische motorische Defizite, wie Bradykinese, Rigidität, Ruhetremor und posturale Instabilität sowie bereits in einem Prodromalstadium der Erkrankung durch nicht-motorische Symptome, wie Hyposmie, autonome Dysfunktion, gestörte Darmmotilität und kognitive

Einschränkungen. Ziel des Verbundes ist, anhand der von Parkinson-Patienten gewonnenen Zellen die molekularen und zellulären Mechanismen bei der Entstehung des Parkinson-Syndroms zu charakterisieren. Dazu werden von dem Zentralprojekt im Verbund Hautzellen reprogrammiert und den einzelnen Teilprojekten zur Verfügung gestellt.

Teilprojekte, die von Prof. Dr. A. Reis (FAU) sowie von Prof. Dr. M. J. Riemenschneider (UK Regensburg) geleitet werden, untersuchen die genetische Stabilität und epigenetische Veränderungen der induzierten pluripotenten Stammzellen und deren zelluläre Derivate. Die wissenschaftlichen Fragestellungen anderer Teilprojekte erstrecken sich auf Funktionsstörungen in neuronalen Zellen und fokussieren auf die Untersuchung von neuronalen Kompartimenten, wie Neuriten und Synapsen (Prof. Dr. J.H. Brandstätter, Prof. Dr. J. Winkler, FAU), auf intrazellulären Organellen, wie den Mitochondrien (Dr. D. Vogt-Weisenhorn, Prof. Dr. W. Wurst, TU München), auf Abbaumechanismen innerhalb von Neuronen, wie Autophagie (PD Dr. J. Klucken, Prof. Dr. D.C. Lie, FAU) sowie auf das für die Funktion der Neuriten wesentliche Protein TAU (Dr. S. Schwarz, Prof. Dr. G. U. Höglinger, TU München). Weitere Projekt untersuchen andere neuronale Zellen. So konzentriert sich ein Teilprojekt auf enterische Nervenzellen, die als erste Station bei der Krankheitsmanifestation beim sporadischen Parkinson-Syndrom aktuell diskutiert werden (Prof. Dr. M. Wegner, FAU), ein weiteres auf die Funktion von Astrozyten, die ebenfalls durch Parkinson assoziierte neurodegenerativen Prozesse mit betroffen sind (Prof. Dr. M. Götz, LMU München; stellvertretende Sprecherin). Die inflammatorischen Signale zwischen neuronalen und glialen Zellen stehen in dem Teilprojekt von ForIPS von Dr. I. Prots und Prof. Dr. B. Winner, IZKF Nachwuchsgruppe FAU, im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Prof. Dr. F. Edenhofer (JMU Würzburg) untersucht Transgenfreie Reprogrammierungsstrategien und analysiert altersabhängige Prozesse des Parkinson-Syndroms mit Hilfe der Zellmodelle. Ergänzt werden diese Projekte durch einen Ansatz, der darauf abzielt, entweder durch Reprogrammierung von Perizyten oder durch Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen striatale Interneurone zu generieren (Dr. M. Karow, LMU München, Prof. Dr. B. Berninger, JGU Mainz). Durch den die enge thematische Verknüpfung aller Teilprojekte be- und entsteht ein hoher Vernetzungsgrad. Zusätzlich wird am Standort Erlangen eine Biobank für die gewonnenen Zellderivate geschaffen.

Neue Technologien in den Lebenswissenschaften, wie die der induzierten pluripotenten Stammzellen, bewegen sich zunehmend in einem gesellschaftlichen und ethischen Spannungsfeld, das von zwei bioethischen Projekten in ForIPS beleuchtet wird. Ein Projekt begleitet den Verbund in einem internen und öffentlichen Diskurs der verschiedenen ethischen Fragestellungen, das zweite bioethische Teilprojekt thematisiert und bearbeitet schwerpunktmäßig Aspekte der Biopatentierung und Kommerzialisierung (PD Dr. A. Manzeschke, TTN München, Prof. Dr. P. Dabrock, FAU).

### Lehre

Der Verbund von ForIPS unter der Koordination von Dr. R. Lederer zusammen mit J. Burczyk (FAU) hat bereits wesentliche Schwerpunkte im Bereich der Ausbildung und Nachwuchsförderung gesetzt. In Ausbildungsseminaren am UK Erlangen werden die beteiligten Wissenschaftler aller Teilprojekte in die Technologie der humanen induzierten pluripotenten Stammzellen eingewiesen, die dann an den anderen bayerischen Universitäten standardisiert und vergleichbar implementiert werden können. Zusätzlich wurden bereits zwei Doktorandenseminare mit unterschiedlichen Themenschwerpunkten durchgeführt. Im Juli 2015 wird ein internationales Symposium mit mehreren herausragenden Sprechern an der Carl-Friedrich-von-Siemensstiftung in München veranstaltet.



# Bayerisches Immuntherapie Netzwerk (BayImmuNet): Adoptive Immuntherapie

## Sprecher

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

## Kontakt

Prof. Dr. med. Armin 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 (BayImmuNet) 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 EUR 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 BayImmuNet 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 A. 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 Knochenmarkstransplantation (KMT). Bei akuten und besonders chronischen myeloischen Leukämien ist die Spender-gegen-Leukämie Reaktion, die überwiegend von T-Lymphozyten vermittelt wird, das zentrale therapeutische Prinzip der KMT. Die

Charakterisierung sogenannter Tumor-assoziiierter 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 Tumorstadiums. Bislang ist allerdings die therapeutische Effektivität begrenzt, so dass eine Weiterentwicklung dieser Ansätze bzw. zusätzliche Verfahren geprüft werden müssen.

Ziel des Projektes ist die Selektion und Vermehrung von tumor-reaktiven T-Lymphozyten unter den sogenannten „Good Manufacturing Practice“ (GMP) Richtlinien, die einen Einsatz von solchen Zellprodukten im Rahmen klinischer Studien erlauben. So sollen zunächst neue Strategien entwickelt werden, um die Antigen-spezifität zu erweitern sowie die Funktion der in vitro gewonnenen T-Lymphozyten zu verbessern. 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 Tumorantigen erkennen, Antigenverlustvarianten in den Metastasen beobachtet wurden, sollen T-Zellen mit einem breiteren Antigenpektrum 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 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. Neben der Entwicklung tumorspezifischer T-Lymphozyten konnte 2014 eine erste Phase I Studie zum adoptiven Transfer von CMV/EBV

spezifischen T-Lymphozyten als „Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP)“ bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation gestartet werden. An dieser Studie sind deutschlandweit sechs Zentren beteiligt. Die Finanzierung einer Phase I Studie erfolgt ebenfalls über BayImmuNet.

## Lehre

Die an den klinischen Forschergruppen des BayImmuNet beteiligten Arbeitsgruppen betreuen sowohl grundlagen- als auch klinisch-orientierte medizinische und biologische Dissertationen. Zudem sind die Arbeitsgruppenleiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studierenden verschiedener Fachrichtungen (Medizin, Molekulare Medizin) beteiligt.

# German Chronic Kidney Disease (GCKD-Studie): Nationale Kohortenstudie zu chronischer Nierenerkrankung

## Sprecher

Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt

## Ansprechpartnerinnen

Dr. rer. nat. Heike Meiselbach

Dr. med. Stephanie Titze, M.Sc.

## Anschrift

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Ulmenweg 18

91054 Erlangen

Tel.: +49 91 31 8543068

Fax: +49 91 31 8533388

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 mit 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.

## Forschung

Insgesamt 5.217 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden in die Studie aufgenommen und sollen über einen Zeitraum von bis zu

zehn Jahren beobachtet werden. Damit bildet die GCKD-Studie die weltweit größte Kohorte nierenkranker Patienten, die prospektiv verfolgt wird.

Beobachtungen zum Krankheitsverlauf, zu Beschwerden und Komplikationen werden mit Erbinformationen und Messergebnissen in Blut- und Urinproben verglichen und statistisch-epidemiologisch ausgewertet. Dafür wurde eine große zentrale Biobank in Erlangen aufgebaut. Bei der Analyse der Proben kommen modernste Analyseverfahren zur Anwendung (z. B. Genomik, Metabolomik).

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 werden 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 und somit helfen, die Prognose zu verbessern und Dialysepflichtigkeit zu vermeiden.



Bild aus der Biobank im TRC



# Klinische Forschergruppe 257: CEDER

## Molekulare Pathogenese und optimierte Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

### Sprecher

Prof. 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

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker  
Medizinische Klinik I – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie  
Hartmannstraße 14  
91052 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8535886  
Fax: +49 9131 8535209  
christoph.becker@uk-erlangen.de  
www.medizin1.uk-erlangen.de/e110677

### Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe 257: CEDER (KFO 257) wurde 2012 an dem UK Erlangen eingerichtet und wird seitdem von der DFG gefördert. Thema des Forschungszentrums ist die molekulare Pathogenese und optimierte Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED; Colitis ulcerosa und Morbus Crohn). Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind die Prototypen in Schüben verlaufender chronischer Entzündungen des Darms. 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 KFO 257 ist es, Konzepte zur Entstehung von 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. Der translationale Forschungsansatz erfolgt in einer engen Interaktion zwischen klinisch-wissenschaftlich tätigen CED-Spezialisten und experimentell ausgewiesenen Grundlagenwissenschaftlern am Standort Erlangen. 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 257 verfügt über zwei Stellen zur Rotation von Ärztinnen und Ärzten in die Labore. Am 24. September 2013 fand eine Tagung im Schloss Weissenstein in Pommersfelden statt, bei der die Teilprojektleiter ihre Ergebnisse vorstellten und diskutierten. Am 27. und 28. Oktober 2014 wurde die KFO 257 durch eine international besetzte Gutachterkommission der DFG re-qualifiziert. Bei dieser Evaluation lobte die Expertenkommission nachdrücklich die dynamische Entwicklung des Zentrums und die exzellenten Forschungsleistungen und empfahl eine Weiterförderung für die folgenden drei Jahre. Hervorgehoben wurde, dass die KFO 257 deutschlandweit die führende Adresse für CED sei. Außerdem zeigten sich die Gutachter von der Förderung des klinischen und wissenschaftlichen Nachwuchses beeindruckt. Neun von zehn neu zur Förderung vorgeschlagene Projekte wurden zur Weiterförderung empfohlen.

### Forschung

Der Zusammenschluss der KFO 257 bestand im Berichtszeitraum 2013/14 aus folgenden Teilprojekten (TP):

- TP 1: Mechanismen der Zytokin-vermittelten Immunpathogenese bei CED. Projektleiter: Prof. Dr. C. Becker/PD Dr. J. Mudter (Medizinische Klinik 1)
- TP 2: Funktionelle Analyse des Immunmodulators sCD83 bei Pathogenese und Therapie entzündlicher Darmerkrankungen. Projektleiter: Prof. Dr. A. Steinkasserer/Dr. M. Lechmann (Hautklinik, Immunmodulatorische Abteilung)
- TP 3: Rolle des Wnt/-Catenin Signalweges bei CED. Projektleiter: Prof. Dr. J. Behrens (Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II)
- TP 4: Immunregulation der Angiogenese bei CED. Projektleiter: Prof. Dr. M. Stürzl/Dr. M. Waldner (Chirurgische Klinik/Medizinische Klinik 1)
- TP 5: Analyse des molekularen Wirkmechanismus von Cyclosporin A bei Colitis ulcerosa. Projektleiter: Dr. B. Weigmann/Prof. Dr. R. Atreya (Medizinische Klinik 1)
- TP 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 KFO 257. Projektleiter: Prof. Dr. C. Becker/PD Dr. J. Mudter (Medizinische Klinik 1)

### Lehre

Seminare zum Thema CED:

- Immunpathogenese und Therapie bei Darm-entzündungen
- Molekulare Innere Medizin
- Molekulare Mechanismen der Tumorentwicklung im Darm
- Physiologie und Pathophysiologie des Darms
- Seminar Innere, Pathophysiologie der CED
- Wissenschaftliches Arbeiten in der Medizin: Einblicke in die aktuelle klinisch-immunologische Forschung und Vermittlung von methodischen Grundkenntnissen

Literaturseminar „Aktuelle Studien zum Thema CED“ (Forschungsveröffentlichungen zum Thema CED)

Ergebnisseminar: Besprechung von aktuellen Forschungsergebnissen der KFO 257

### Kongresse und überregionale Fortbildungen

13.04.2013 Arzt-Patienten-Seminar CED

19.07.2013 Weiterbildung für Ärzte zum Thema CED

15. – 16.11.2013 Weiterbildung für Ärzte zum Thema CED

23.11.2013 Arzt-Patienten-Seminar CED

11.12.2013 Weiterbildung für Ärzte zum Thema CED

28.03.2014 Weiterbildung für Ärzte zum Thema CED

31.05.2014 Arzt-Patienten-Seminar CED



Treffen der Klinischen Forschergruppe



# Forscherguppe 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 fakultätenübergreifende Forschergruppe mit dem Themenschwerpunkt „Regulatoren der humoralen Immunantwort“ mit einem Gesamtvolumen von zwei Millionen EUR. An der Forschergruppe beteiligen sich sieben Wissenschaftler aus dem Institut für Biologie (Naturwissenschaftlichen Fakultät, drei Projekte) und dem UK Erlangen (Medizinische Fakultät, vier Projekte). Fünf der sieben beteiligten Projektleiter, sowohl Naturwissenschaftler als auch Mediziner, sind am NFZ angesiedelt. Die sieben Projekte erforschen in enger Kooperation die molekularen Schaltkreise, die an der Kontrolle und Regulation der Antikörper-produzierenden 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 („Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation“), 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 aktiviert und gibt lösliche protektive Antikörper in großen Mengen ins Blut ab. Die Forschergruppe konzentriert ihre Arbeiten auf diese komplexen Regulationen während der Reifung und Aktivierung von B-Zellen.

Angeborene und erworbene Störungen dieses vielschichtigen Differenzierungsschemas können einerseits zur Immunschwäche – das heißt zur besonderen Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten bis hin zu lebensbedrohlichen Immundefekten führen. Aber auch überschießende und fehlgeleitete Immunantworten, wie zum Beispiel bei Allergien und Autoimmunerkrankungen, werden durch Störungen in der Regulation der Immunantwort verursacht. In autoimmunen Patienten bildet das Immunsystem oftmals Antikörper aus, die auf Strukturen des eigenen Körpers statt auf Pathogene ansprechen. Die Forschergruppe legt einen Fokus ihrer Arbeit auf die Aufklärung solcher Fehlentwicklungen. Der Ansatz der Forschergruppe liegt hier zunächst in der Grundlagenforschung, denn nur durch ein besseres Verständnis der an der Antikörper-vermittelten Immunabwehr beteiligten molekularen Schaltkreise und komplexen Zell-Zell-Wechselwirkungen wird es möglich sein, neue Therapieformen zu entwickeln. Eine effiziente humorale Immunantwort kann derzeit „im Reagenzglas“ nicht adäquat nachgestellt werden. Die hohe Komplexität und die Vielzahl an zellulären und molekularen Interaktionen zwischen B-Zellen und anderen Zellen des Immunsystems erfordern Untersuchungen am lebenden Organismus, an Gewebeschnitten sowie an Zellen, die aus geeigneten Tiermodellen durch entsprechende Zellsortiermethoden isoliert werden. Ein experimenteller Schwerpunkt der Forschergruppe ist daher die Verwendung der Maus als Tiermodell für die humorale Immunantwort. 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 Be-

treuung 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).

# Forschergruppe 894: Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung

## Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ulrich Eysholdt

## Anschrift

Phoniatriische 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

## Aufgaben und Struktur

### Beteiligte Einrichtungen:

Phoniatriische und Pädaudiologische Abteilung,  
Lehrstuhl für Angewandte Mathematik II, Lehrstuhl für Sensorik, Lehrstuhl für Prozessmaschinen und Anlagentechnik, Lehrstuhl für Strömungsmechanik (alle FAU);  
Institut für Mechanik und Fluidodynamik (TU Bergakademie Freiberg);  
Institut für Mechanik und Mechatronik (Technische Universität Wien).  
Förderzeitraum 01/2008 – 12/2013.

Der Prozess der Stimmmentstehung und auftretende Kausalitäten sind weder bei der gesunden noch bei der erkrankten Stimme völlig verstanden. Das Ziel der interdisziplinären Forschergruppe (FOR) 894 ist es, ein fundiertes physikalisches Verständnis normaler und pathologischer Stimmlippendynamik und des daraus resultierenden akustischen Signals zu erhalten. Die menschliche Stimmgebung ist ein Schallmuster, das von einem komplexen Strömungsvorgang mit bewegter Geometrie erzeugt wird. In der physikalischen Analyse solcher Vorgänge gibt es nicht immer einen einzelnen, umkehrbar eindeutigen Weg der Modellbildung. Die methodische Vorgehensweise soll aus Sicht verschiedener Fachgebiete den Schlüssel zum Verständnis der Gesamtheit liefern. Die Erkenntnisse aus den Ergebnissen lassen sich somit gegenseitig ergänzen, überprüfen und verifizieren. In der internationalen Strömungsforschung und 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. M. Döllinger inne.

Im Förderzeitraum wurden durch FOR 894 mehr als 50 Publikationen in gelisteten wissen-

schaftlichen Zeitschriften und über 130 Konferenzbeiträge veröffentlicht. Fünf Mitglieder der FOR 894 wurden erstmalig auf Professuren berufen, weiteren zweien wurde der Titel apl. Professor verliehen. Zwei Mitglieder habilitierten sich. Weiterhin wurden über 20 medizinische und neun technische Doktorarbeiten während der Förderphase angefertigt.

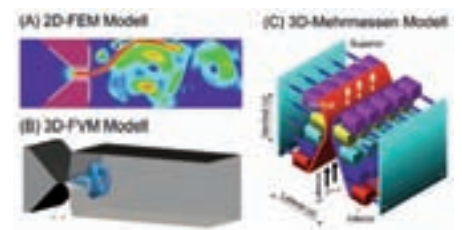
## Forschung

Die Strategie der FOR 894 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 Phoniatriischen 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 realitätsnahes Modell der Stimmerzeugung darstellt. Silikon-Stimmlippen werden durch einen Massenstrom zu Schwingungen angeregt und bilden die gesamte Kette der Fluid-Struktur-Akustik-Interaktion ab. Die synthetischen Stimmlippen werden durch numerische Modellrechnungen optimiert (Lehrstuhl für Angewandte Mathematik II) und der Elastizität von lebendem Gewebe angepasst. Im Modell werden 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 Fluidodynamik in Freiberg entwickeltes Modell in einem Wasserkanal entwickelt. Die resultierenden Strömungsformen sind experimentell einfacher im Detail zu beobachten, da die Zeitskala deutlich gedehnt ist. Das Modell ist besonders für die Untersuchung der wirbelinduzierten Schallanteile geeignet.

Die experimentellen Arbeiten werden durch numerische 2D-Finite-Elemente-Modelle als auch 3D-Finite-Volumen-Modelle ergänzt. Damit las-

sen 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.



Die drei in der Gruppe entwickelten und verwendeten numerischen Modelle.

## 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 aller beteiligten Fakultäten (Medizin, Technik, Naturwissenschaften) beteiligt.

# Forscherguppe 1228: Molekulare Pathogenese von Myofibrillären Myopathien

## Sprecher

Prof. Dr. med. Rolf Schröder

## Anschrift

Neuropathologisches Institut  
Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8544576  
Fax: +49 91 31 8526033  
rolf.schroeder@uk-erlangen.de  
www.myofibrillar-myopathies.com

## Aufgaben und Struktur

Die ortsungebundene 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 EUR.

## 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-assoziiierter Tier- und Zellmodelle, die Anpassung und Verfeinerung der Laser-Mikrodissektion und der Proteomanalysen von pathologischen Proteinaggregaten sowie

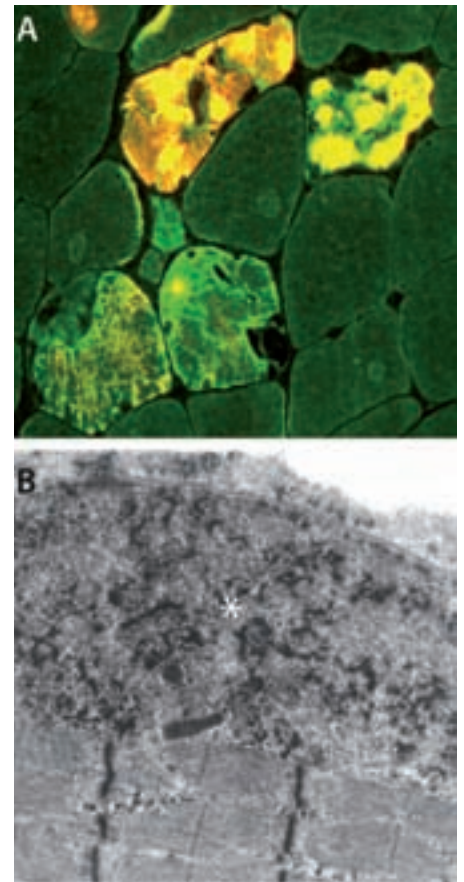
biochemischer Ansätze zum Verständnis der zur Pathogenese der MFM beitragenden Signalwege. In der zweiten Förderperiode wird sich FOR 1228 auf die folgenden Hauptziele fokussieren:

- 1) Charakterisierung der individuellen und gemeinsamen MFM-Krankheitsmechanismen durch pathogene Desmin-, Plectin-, Filamin C- und VCP-Mutationen;
- 2) systematische Analysen krankheitsrelevanter Zell- und Tiermodelle;
- 3) Validierung der Zell- und Tiermodelle für pharmakologische Therapieansätze;
- 4) Charakterisierung der Zusammensetzung pathologischer Proteinaggregate in Skelettmuskelbiopsien von Patienten mit genetisch gesicherten MFM-verursachenden Mutationen und Mausmodellen mittels Proteomanalysen;
- 5) 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 tiefere 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 Gensatz-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 einer diagnostischen Skelettmuskelbiopsie von einem Patienten mit einer genetisch gesicherten Desminopathie.

A) Markierung von pathologischen Proteinaggregaten (gelb) mittels indirekter Doppel-Immunfluoreszenzfärbung mit Antikörpern gegen Desmin und alphaB-Crystallin.

B) Elektronenmikroskopische Darstellung von granulofilamentösen Proteinaggregaten (\*) in direkter räumlicher Nachbarschaft zu Myofibrillen.

# Integriertes Graduiertenkolleg des SFB/TRR 130: B-Zellen ohne Grenzen

## Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck

## Koordinatorin

Dr. rer. nat. Agnes Giniewski

## Anschrift

Abteilung für Molekulare Immunologie  
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum  
Glückstraße 6  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8535913  
Fax: +49 9131 8539343  
aginiewski@molmed.uni-erlangen.de  
www.bcells-and-beyond.de

## Aufgaben und Struktur

Die DFG fördert seit 2013 den SFB/Transregio 130 (TRR 130) „B-Zellen: Immunität und Autoimmunität“ (Sprecher Prof. Dr. L. Nitschke, Naturwissenschaftliche Fakultät). In diesem standortübergreifenden Verbund arbeiten Forschende der Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Fakultät der FAU, der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, der Charité Berlin, des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums, des Max-Planck-Institutes für Infektionsbiologie und der Universitätsmedizin Göttingen an der Aufklärung der Funktion und Fehlfunktion von B-Zellen. Um hoch qualifizierte und international wettbewerbsfähige Immunologinnen und Immunologen auszubilden und den Austausch innerhalb und zwischen den vier beteiligten Standorten zu fördern, wurde ein integriertes Doktorandenausbildungsprogramm (IRTG) mit einem starken Forschungsprogramm sowie einem gemeinsamen Ausbildungs-, Betreuungs- und Karrierekonzept etabliert. Gemeinsame Klausurtagungen, Laborrotationen innerhalb des TRR 130 und die jährlich stattfindende B-Zell-Winterschule bilden eine ideale Plattform für einen intensiven Austausch zwischen den Projektleitenden und Promovierenden der einzelnen Standorte.

## Die Forschung

B-Zellen sind ein wesentlicher Bestandteil des menschlichen Immunsystems: Dringen Krankheitserreger in den Körper ein, schütten B-Zellen Antikörper aus, die diese Eindringlinge bekämpfen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des TRR 130 untersuchen, was B-Zellen dazu bringt, Antikörper zu produzieren und wie Antikörper ausgeschüttet werden. Das langfristige Ziel des TRR130 ist es, besser zu verstehen,

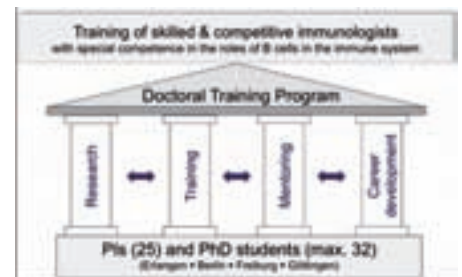
wie diese Immunantworten eingeleitet werden, wie es B-Zellen gelingt, sich an einmal bereits bekämpfte Erreger zu „erinnern“ (immunologisches Gedächtnis) und wie Abwehrzellen für lange Zeit hohe Spiegel von Antikörpern ausschütten können. Zweiter Schwerpunkt der wissenschaftlichen Untersuchungen sind Fehlfunktionen von B-Zellen, die dazu führen, dass Antikörper den eigenen Organismus angreifen. Folgen dieser Autoimmunreaktionen können schwerwiegende Krankheiten, wie Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematoses oder Multiple Sklerose, sein. Mit ihren Forschungen wollen die Forschenden einen Beitrag zum grundlegenden Verständnis der Autoimmunerkrankungen leisten und neue Therapieansätze gegen diese Krankheiten entwickeln.

## Ausbildung

Das Ausbildungsprogramm des IRTG konzentriert sich auf vier wesentliche Eckpfeiler der Graduiertenausbildung: Forschung, Ausbildung, Betreuung und Karriereförderung.

Eine dreiköpfige Betreuungskommission stellt die wissenschaftliche Betreuung der Promovierenden sicher. Diese besteht aus dem direkten Betreuer und zwei weiteren Projektleiterinnen oder Projektleitern des TRR 130. Die jährlich stattfindende „B-Zell-Winterschule“ ermöglicht den Promovierenden, ihre Forschung einem größeren Kollegium zu präsentieren und über Fortschritte und Fortgang der Promotionsarbeit zu diskutieren. Jeder Standort bietet einen 14-tägigen Jour Fixe, bei dem Promovierende relevante Literatur präsentieren oder aktuelle Forschungsergebnisse und neue Methoden mit lokalen TRR 130-Projektleitenden diskutieren können. Durch das Angebot eines Aufenthaltes in einem der anderen beteiligten TRR 130 Labore können die Promovierenden ihr Methodenspektrum erweitern. Zudem werden der Austausch zwischen den einzelnen Standorten und interne Kooperationen gefördert. Fach- und berufsrelevante Workshops, die beispielsweise Berufsfelder für Immunologen vorstellen, das Verfassen wissenschaftlicher Manuskripte oder die kompetente Analyse von Daten vermitteln, können von Promovierenden lokal vor Ort besucht werden oder werden zentral für alle Promovierenden angeboten. Die Promovierenden haben so die Möglichkeit, an der Gestaltung des Programmes aktiv mitzuwirken. Durch die Vermittlung dieser Schlüsselqualifikationen sollen die Promovierenden auf ihren Werdegang in Wissenschaft und Industrie optimal vorbereitet werden. Um nationale und internationale Kontakt-

netzwerke aufzubauen und das eigene Projekt in einem größeren Zusammenhang zu diskutieren, können die Promovierenden an Vernetzungstreffen mit anderen GK teilnehmen und beteiligen sich an der Organisation des internationalen TRR 130 Symposiums und des internationalen GK Symposiums. Zudem wird die Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen und der „Akademie für Immunologie“ der Deutschen Gesellschaft für Immunologie ermöglicht. Um die eigene Wissenschaftskommunikation zu schulen und bei der Allgemeinheit ein Bewusstsein für die Wichtigkeit der immunologischen Forschung zu schaffen, beteiligen sich die Promovierenden an lokalen Projekten im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit oder können eigene, öffentlichkeitswirksame und wissenschaftliche Veranstaltungen realisieren.





# 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 integrierten 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 643 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.

# 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 91 31 8528086  
Fax: +49 91 31 8528082  
a.burkov@biologie.uni-erlangen.de  
www.sfb796-gk.forschung.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Das integrierte GK „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, des UK Erlangen 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 Seminarreihen 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 pflanzen- als auch säugetierpathogenen Bakterien und Viren mit ihren Wirtssystemen 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.

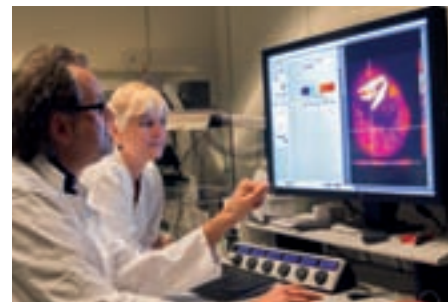
## Lehre

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 maßge-

schnederte Englischkurse. Das Kolleg bietet darüber hinaus die Möglichkeit, sich spezifisch fachlich weiterzubilden; so wurden auf Initiative der Promovierenden Statistik- und Fluoreszenzmikroskopie-Workshops organisiert.



Retreat des integrierten Graduiertenkollegs des SFB 796 auf Kloster Banz.



Konfokale Laserscanning Mikroskopie einer Makrophagen-Infektion mit pathogenen Corynebakterien.

# Graduiertenkolleg 1071: Viren des Immunsystems

## Sprecher

Prof. Dr. med. Bernhard Fleckenstein

## Anschrift

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie  
Schlossgarten 4  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8523563  
Fax: +49 91 31 8522101  
bernhard.fleckenstein@fau.de  
www.grk1071.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Das GK „Viren des Immunsystems“ (GK 1071) diente der strukturierten, international ausgerichteten Ausbildung naturwissenschaftlicher, aber auch medizinischer Promovierender. Getragen wurde es von einer langjährigen interdisziplinären Kooperation zwischen Wissenschaftlern der Medizinischen und Naturwissenschaftlichen Fakultäten der FAU. Die Besonderheit des GK 1071 war ein integriertes Austauschprogramm mit der Harvard Medical School (HMS). Dabei konnten Erlanger Absolventinnen und Absolventen mit einem naturwissenschaftlichen oder molekularmedizinischen Abschluss ihre Doktorarbeit im Labor eines beteiligten Professors in Boston anfertigen und damit an der FAU promovieren. Gemeinsame Retreats bildeten die Grundlage für einen intensiven Austausch zwischen den Hochschullehrern und Promovierenden aus Erlangen und Boston. Dieser direkte Kontakt verstärkte das Betreuungsprogramm und vermittelte den Kollegiaten einen unmittelbaren Einblick in den Wissenschaftsbetrieb einer der weltweit führenden Universitäten. Die dadurch erzielte Internationalisierung erweiterte die Wettbewerbsfähigkeit der Promotionsvorhaben und auch die beruflichen Perspektiven der Kollegiaten.

Zweite Förderperiode: 2009 – 2013.

## Forschung

Das Forschungsgebiet des GK 1071 lag an der Schnittstelle zwischen Virologie und Immunologie. Die Projekte fokussierten sich vor allem auf zwei Gruppen von persistierenden, lymphotropen Viren, Herpesviren und Retroviren. Diese besitzen als Erreger von menschlichen Tumormformen und AIDS auch klinische Relevanz. Die drei inhaltlich vernetzten Themenbereiche spannten den Bogen von den molekularen Grundlagen der Virus-Replikation und -Persistenz über neue Ansätze der Prävention und The-

rapie hin zur viralen Onkogenese. Dadurch ergänzte dieser Verbund den Forschungsschwerpunkt Infektiologie/Immunologie der Medizinischen Fakultät.

## Projektbereich A:

### Virale Immundefizienz

Die Projekte dieses Bereiches untersuchten die Wechselwirkungen des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) mit seinen Wirtszellen sowie mit anderen Viren. Dadurch konnten Pathogenese-Mechanismen aufgeklärt und potentielle Interventionsmöglichkeiten identifiziert werden.

## Projektbereich B: Grundlagen der Prävention und Therapie

Im Vordergrund dieses Bereiches standen detaillierte Analysen zur humoralen, zellulären und nativen Immunantwort auf virale Infektionen. Das Verständnis der Abwehrmechanismen lieferte wertvolle Hinweise für neue Strategien zur spezifischen Prävention und Therapie.

## Projektbereich C:

### Lymphotrope Tumroviren

Verschiedene Aspekte der viralen Onkogenese waren 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 zielte das Konzept des GK 1071 auf eine umfassende, international konkurrenzfähige Promovierendenausbildung ab. Die wissenschaftlichen Leistungen wurden im Rahmen eines Mentoren-Programmes unterstützt. Eine frühe Eigenständigkeit der Promovierenden wurde gefördert durch regelmäßige Fortschrittsberichte im Rahmen der Retreats sowie durch eigene Reisemittel für die Promovierenden, die eine Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen ermöglichten. Die Entwicklung der Promovierenden wurde darüber hinaus durch Aktivitäten gestärkt, die Schlüsselqualifikationen für die weitere Laufbahn in der Wissenschaft und Industrie vermittelten. Zu diesen Aktivitäten zählten 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 ist hier das vierte internationale GK-Symposium in Erlangen,

das im Jahr 2013 gemeinsam mit anderen GK organisiert wurde, und die Lange Nacht der Wissenschaften 2013, wo die Kollegiaten des GK 1071 virologische Themen präsentierten.



(gezeichnet von I. Niemann, Virologisches Institut)

# Graduiertenkolleg 1660: Schlüsselsignale der Adaptiven Immunantwort

## Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck

## Koordinatorin

Dr. rer. nat. Anja Glanz

## 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 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 Bachelorabschluss innerhalb von 4,5 Jahren zum Dr. rer. nat. zu führen. Zusätzlich werden auch bis zu neun assoziierte Naturwissenschaftlerinnen oder Naturwissenschaftler mit einem Master- bzw. Diplomabschluss in das Kolleg aufgenommen, und es wird ein studienbegleitendes Promotionsprogramm für sechs talentierte Promovierende der Humanmedizin angeboten. In der Qualifizierungsphase durchlaufen die „Fast Track“-Promovierenden ein 1,5-jähriges Ausbildungsprogramm, das sie über die Vermittlung von Fachwissen und fachübergreifenden Schlüsselqualifikationen sowie forschungsnahen Laborrotationen (eins davon in einem ausländischen Labor) gezielt an die Promotionsphase heranführen wird.

Das Hauptziel des GK 1660 ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses auf dem Gebiet der adaptiven Immunität. Das GK 1660 wurde im Februar 2014 im Rahmen einer DFG-Begutachtung als exzellent eingestuft. Im Mai 2014 entschied der Bewilligungsausschuss der DFG die Weiterförderung des Programmes mit einem Fördervolumen von über 3,5 Millionen EUR für weitere 4,5 Jahre.

## 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. 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 drittmittelfinanziert und haben sich schon in der Graduiertenausbildung bewährt.

## Ausbildung

Das Ausbildungsprogramm der dreijährigen Promotionsphase wird sich auf die bereits erfolgreich erprobten Kernveranstaltungen und Aktivitäten des ausgelaufenen Graduiertenkolleges GK 592 stützen:

- (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, ihn international besser positionieren und ihm ein breites Fachwissen ohne Verlust der Ausbildungsqualität vermitteln.





# Emil Fischer Graduate Program 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, 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 Hochschullehrern der folgenden Lehrstühle der Naturwissenschaftlichen und der 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 Chemie
- Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie.

Im Jahr 2011 wurden die Lehrstühle für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Regensburg in das Graduiertenprogramm integriert. Basierend auf dem Graduiertenprogramm, konnte im Jahr 2013 zudem ein DFG-gefördertes Graduiertenkolleg („Medizinische Chemie selektiver GPCR-Liganden“, GRK 1910) eingerichtet werden.

## Forschung und Lehre

Im Rahmen des Graduiertenprogrammes widmen sich die Promovierenden mit ihrer Promotion einem wissenschaftlichen Schwerpunkt-

thema und erwerben zugleich durch den Gesamtkontext des Graduiertenprogrammes eine über das eigene Fach hinausgehende interdisziplinäre Kompetenz. Jeder Promovierende wird dabei unabhängig von der Promotion von einer Mentorin bzw. einem Mentor und einer Co-Mentorin bzw. 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 Referenten 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 2008 wurden 99 Kollegiaten aufgenommen, von denen bis Februar 2015 bereits 48 das Programm erfolgreich mit Promotion und Programmzertifikat abgeschlossen haben.



# Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (SAOT)

## Sprecher

Prof. Dr.-Ing. Michael Schmidt

## 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 Erlangen Graduate School in Advanced Optical Technologies (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 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 Medizinische, Naturwissenschaftliche und Technische 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 übergreifend 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, wurden innerhalb der SAOT zum Beispiel das Clinical Photonics Laboratory (CPL) und eine Juniorprofessur „Funktionelle Bildgebung in der Medizin“ (Prof. Dr. M. Waldner, Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie) eingerichtet. Das CPL verfügt über eine weltweit einmalige Laborausstattung zur umfassenden Charakterisierung von menschlichem Gewebe. Forschungsk Kooperationen bestehen mit vielen Forschungsgruppen weltweit und innerhalb Erlangens mit verschiedenen Kliniken und Instituten. Zur Intensivierung dieser Kooperationen werden regelmäßig internationale SAOT Workshops zu allen Themenschwerpunkten veranstaltet. Die SAOT unterstützt das „Postdoctoral Medical Research Center“ mit Personalmitteln, an welchem 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 Lehrinrichtungen gewonnen werden. Workshops stehen unter einem bestimmten Thema, wie beispielsweise die 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 Kurzvorträge und Gruppenarbeit das Eigenengagement der SAOT-Mitglieder gefragt. Zusätzlich sind alle SAOT-Mitglieder zur einmaligen Teilnahme an der jährlich angebotenen einwöchigen Eingangsakademie verpflichtet, nach welcher eine Aufnahmeprüfung über alle wissenschaftlichen Schwerpunkte der SAOT zu bestehen ist.



# Cord-Michael Becker-Preis

## Sprecher

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

## Anschrift

Medizinische Fakultät  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8524645  
Fax: +49 91 31 8522224  
med-dekanat@fau.de  
www.forschungsreferat.med.uni-erlangen.de/  
e3128/index\_ger.html

## Aufgaben und Struktur

Seit 2013 vergibt die Medizinische Fakultät durch die Forschungsstiftung Medizin am UK Erlangen den Cord-Michael Becker-Preis als bundesweiten Promotionspreis für Absolventinnen und Absolventen der Molekularen Medizin. Die Stiftung ehrt damit Prof. Dr. C.-M. Becker, der das forschungsorientierte Studienkonzept der Molekularen Medizin an der FAU entwickelte und den Studiengang erfolgreich etablierte. Der mit 5.000 EUR dotierte Preis zeichnet eine herausragende Promotionsleistung, basierend auf einem Studium der Molekularen Medizin, aus und fördert Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler am Anfang ihrer wissenschaftlichen Karriere. Der Preis wird jährlich im Rahmen einer Festveranstaltung der Medizinischen Fakultät verliehen.

## Preisträgerinnen und Preisträger 2013 und 2014

Im Jahre 2013 wurde Dr. A. Bill mit dem ersten Cord-Michael Becker-Preis für ihre Dissertation mit dem Titel „Cytohesins are cytoplasmic ErbB receptor activators“ ausgezeichnet. Dr. A. Bill studierte molekulare Biomedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Nach dem Diplomabschluss schloss sie eine Promotion am LIMES-Institut der Universität Bonn an, in der sie die Rolle von Cytohesinen beim Zellwachstum erforschte. Sie konnte zeigen, dass diese Proteine an ErbB-Rezeptoren binden und an deren Aktivierung beteiligt sind. Die Aktivierung führt zu Zellwachstum und Zellteilung. Passend zu diesen Erkenntnissen beschrieb sie eine Überexpression von Cytohesinen in Lungenkrebszellen und zeigte, dass eine spezifische Hemmung dieser Proteine durch einen chemischen Inhibitor das Zellwachstum von Krebszellen reduziert. Ihre Erkenntnisse könnten zur Entwicklung neuer Krebstherapien genutzt werden

und wurden im renommierten Fachjournal Cell veröffentlicht. Dr. A. Bill forscht momentan als Postdoktorandin am Novartis Institut für Biomedizinische Forschung in Cambridge, Massachusetts, USA.



Preisverleihung 2013:  
(von links) Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler, Dr. A. Bill, Prof. Dr. B. Fleckenstein (Bild: Medizinische Fakultät FAU)

Der zweite Cord-Michael Becker-Preis wurde 2014 an Dr. L.N. Sachs (Ph.D.) verliehen. Nach dem Diplomabschluss an der FAU schloss er eine Promotion mit dem Thema „The role of CD151 and integrin  $\alpha 3 \beta 1$  in the pathophysiology of kidney and skin“ am Niederländischen Krebsinstitut in Amsterdam an. Er erforschte spezielle Zelladhäsionskomplexe, die unabdingbar sind für so unterschiedlich erscheinende physiologische Funktionen, wie Ultrafiltration der Niere und Tumorgenese der Haut. Hierbei befasste er sich speziell mit den Funktionen des Integrins  $\alpha 3 \beta 1$  und dessen Partnermolekül, dem Tetraspanin CD151. Diese Eiweißmoleküle bilden die molekularen Bestandteile von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakten zwischen Epithelzellen in der Niere (glomeruläre Podozyten) und in der Haut (epidermale Keratinozyten). Dr. L.N. Sachs forscht momentan als Postdoktorand am Hubrecht Institut für Entwicklungsbiologie und Stammzellforschung in Utrecht, Niederlande.



Preisverleihung 2014:  
(von links): Prof. Dr. C.-M. Becker, Prof. Dr. B. Fleckenstein, Dr. L.N. Sachs mit Frau, Prof. Dr. A. Sonnenberg, Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler (Bild: Medizinische Fakultät FAU)

# ELAN-Programm – Fond für Forschung und Lehre am Klinikum

## Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Brabletz

## Kontakt

Forschungsreferat Medizinische Fakultät

Prof. Dr. rer. nat. Katrin Schiebel

Krankenhausstr. 12

91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 8524604

Fax: +49 9131 8523704

katrin.j.schiebel@fau.de

www.elan.med.uni-erlangen.de

## Aufgaben und Struktur

Das ELAN-Programm steht den Einrichtungen des UK Erlangen der FAU seit Mitte 1998 entsprechend den Richtlinien des Wissenschaftsrates und der Kultusministerkonferenz als Fond zur Förderung von Forschung und Lehre zur Verfügung. Die Mittel von jährlich etwa 1,3 Millionen EUR 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-Programmes sind die Projektförderung, Nachwuchsförderung, Förderung von innovativen Lehrmodellen und Internationalisierung des klinischen Unterrichtes 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 paritätisch 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 30 + 6 Monate verlängert werden kann.

Von Mitte 1998 bis Ende 2012 wurden 916 Anträge an den ELAN-Fond gestellt (2013: 37, 2014: 54). 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 in beiden Jahren im Normalverfahren durchschnittlich bei 40.000 EUR. Im Erstantragstellerprogramm wurden pro Projekt im Durchschnitt circa 107.000 EUR bewilligt. Die Gesamtsumme der im Normalverfahren beantragten Mittel belief sich 2013 auf 1,3 Millionen EUR und stieg 2014 auf 1,9 Millionen EUR an. Die Summe der bewilligten Mittel lag durchschnittlich, entsprechend der gleichbleibenden zur Verfügung stehenden Mittel, 1,3 Millionen EUR pro Jahr. Bei der Begutachtung der Anträge ist die Konsultation externer Gutachter bei Antragssummen ab 20.000 EUR 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. Eine Zuordnung der Anträge zu den einzelnen Forschungsschwerpunkten zeigt, dass neben dem Schwerpunkt Immunologie und Infektionsforschung (ein Drittel bis ein Viertel der Anträge) der Bereich Tumorforschung von 18 auf 23 % zunimmt. Während die Bereiche Neurowissenschaften (15 %) und Sonstiges (20 %) relativ gleich geblieben sind, hat der Bereich Nieren- und Kreislaufforschung etwas abgenommen (10 auf 5 %).

Die Evaluation des Nachwuchsförderprogrammes zeigt, dass zwischen Bewilligung und Abschluss des Projektes in der Regel zwei Jahre liegen. Bis aus dem Projekt Publikationen oder Weiterförderung erfolgen, dauert dies in der Regel weitere 2 – 3 Jahre. Somit kann eine Endevaluierung frühestens nach 4 – 5 Jahren erfolgen. Die Anträge aus dem Jahr 2010 sind zu über 90 % ordentlich abgeschlossen. Bisher führten 55 % der Anträge zu einer Publikation und 5 % zu einer Weiterförderung. Die darin eingeworbenen Mittel von über zwei Millionen EUR liegen bereits jetzt über der eingesetzten ELAN-Fördersumme. Gründe für fehlende Abschlussberichte, Publikationen oder Weiterförderungen sind häufig das Ausscheiden der Antragsteller durch Elternzeit oder Stellenwechsel, sowie fehlende Rückmeldung an den ELAN-Fond. Durch

das 2012 eingeführte web-basierte Einreichungsportal wurde auch der Evaluationsprozess automatisiert, und wir erwarten in Zukunft eine höhere Rücklaufquote der Informationen durch die regelmäßige Abfrage.

Der Ansporn, der von der Existenz des ELAN-Fonds ausgeht, hat seit seinem Bestehen zu einer gleichbleibend großen Zahl an Anträgen geführt. Die Mehrheit der bereits abgeschlossenen Projekte hat einen sichtbaren Erfolg gezeigt. Somit wird deutlich, dass der ELAN-Fond ein effizientes Instrument zur Förderung der klinischen Forschung und insbesondere des wissenschaftlichen Nachwuchses geworden ist.



# Förderung von Frauen und Genderforschung

## Frauenbeauftragte der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. med. Kerstin Amann

## Stellvertreterinnen

Prof. Dr. rer. nat. Ursula Schlötzer-Schrehardt

Prof. Dr. (TR) Yesim Erim

## 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 erstmalig in Kraft tretende Zielvereinbarung zwischen der Hochschulleitung der FAU und der Medizinischen Fakultät deutlich aufgewertet: Am 20. März 2013 wurde die zweite Zielvereinbarung zur Erhöhung des Frauenanteils in der Wissenschaft zwischen der Universitätsleitung, dem UK Erlangen und der Medizinischen Fakultät mit folgenden Zielsetzungen bis zum Jahr 2017 geschlossen:

- Erhöhung des Anteils habilitierter Frauen von 22 % (2009/2011) auf 25 % (2017)
- Erhöhung des Anteils an weiblich besetzten W2-Professuren der Fakultät von 11 % (2011) auf 15 % (2017)
- Erhöhung des Anteils an weiblich besetzten W3-Professuren der Fakultät von 2 % (2011) auf 8 % (2017)
- Erhöhung des Anteils an Oberärztinnenstellen von 16 % (2011) auf 20 % (2017).

## Mentoring Programm – ARIADNEmed

Programmkordinatorin: Dr. M. Zirngibl

Im Rahmen der Zielvereinbarungen zur Förderung von Frauen in der Wissenschaft startete im Oktober 2008 das ARIADNEmed Mentoring-Programm, das sich an karriereinteressierte Nachwuchswissenschaftlerinnen in der Postdoc- und Habilitationsphase richtet. Den Kern des Programmes bildet ein individuelles Mentoring durch erfahrene Professorinnen und Professoren in allen strategischen Fragen der Laufbahnpla-

nung 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 Oktober 2013 gestarteten vierten Runde nehmen 15 Mentees (sieben Medizinerinnen, sechs Naturwissenschaftlerinnen, eine Psychologin, eine Pädagogin) teil. Betreut werden die Mentees durch 15 Mentorinnen und Mentoren der FAU. Ein Programmdurchgang dauert 18 Monate. Der nächste Durchgang startet mit dem Ende des aktuellen Durchgangs im Mai 2015.

## Headhunting

Das Headhunting wurde aufgenommen, um qualifizierte weibliche Wissenschaftlerinnen zur Bewerbung auf eine freie Professur aufzufordern.

## Gender Mainstreaming

Zusätzlich werden in den Berufungskommissionen Teilnehmerinnen des ARIADNEmed Mentoring-Programmes 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 Senatsberichterstatterin die Kommission unter Berücksichtigung einer konsequenten, systematischen und durchgängigen Integration von Gleichstellungsaspekten im Berufungsprozess.

## 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 zwei Gastreferentinnen geladen, welche einen 30 – 40-minütigen Vortrag halten.

## Reisestipendien

Begabte Promovendinnen und Habilitandinnen können eine Förderung zur Teilnahme an wissenschaftlichen Tagungen erhalten. Das Reisestipendium kann einmal jährlich, insgesamt 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 2013 und 2014 wurden 13 von 18 eingereichten Anträgen genehmigt. Die Förderungsumme belief sich für beide Jahre auf 9.675 EUR.



# Forschungsstiftung Medizin

## Vorstandsvorsitzender

Prof. Dr. med. Werner G. Daniel

## Anschrift

Forschungsstiftung Medizin am UK Erlangen  
Ulmenweg 18  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8535301  
Fax: +49 91 31 8535303  
forschungsstiftung@uk-erlangen.de  
www.forschungsstiftung.uk-erlangen.de

## Stiftungskonto:

Stadt- und Kreissparkasse Erlangen  
IBAN: DE69 7635 0000 0000 0620 00  
BIC: BYLADEM1ERH

## Intention und Struktur

Die Forschungsstiftung Medizin am UK 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 EUR wurde von 36 Gründungstiftern – vor allem Klinikdirektoren, Abteilungs- und Institutsleiter, aber auch andere Persönlichkeiten, wie der Oberbürgermeister von Erlangen – aus deren Privatvermögen aufgebracht. Ziel der Stiftung war und ist es, eine dauerhafte, von öffentlichen Geldern unabhängige Finanzplattform zu etablieren, die 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 der Initiative war die seit Jahrzehnten äußerst erfolgreiche Stiftenkultur an amerikanischen Universitäten.

## Stiftungszweck

Die Forschungsstiftung Medizin am UK Erlangen verfolgt vier zentrale Stiftungszwecke: Die Förderung von Wissenschaft und Forschung in allen Bereichen der grundlagenorientierten und klinischen Medizin, ferner die Förderung von Aus- und Weiterbildung von Studierenden, Ärzten und Wissenschaftlern, die Förderung des öffentlichen Gesundheitswesens (insbesondere im Bereich Prävention und Früherkennung von Erkrankungen) und schließlich Projekte der Milderbarkeit im Rahmen der medizinischen Versorgung von bedürftigen Patienten.

## Bisherige Entwicklung und Fördergebiete

Für ihre Förderer hält die Stiftung attraktive Ehrungen und Anreize bereit: Großspender wer-

den auf einer Ehrentafel in der Eingangshalle des Klinikums namentlich erwähnt, ab einem Zustiftungsbetrag von 100.000 EUR besteht die Möglichkeit, eine individuelle Namensstiftung auf den Namen des Zustifters innerhalb der Forschungsstiftung zu errichten (bis Ende 2014 acht Namensstiftungen), und in Einzelfällen werden Hörsäle nach einem Mäzen benannt (im Juli 2013 der „Ernst-Freiberger-sen.-Hörsaal“, benannt nach dem Vater von Ernst Freiberger jun., der als Unternehmer und Mäzen die Forschungsstiftung, insbesondere Forschungsprojekte der Neurologie, mit einer Zustiftung von 500.000 EUR bedacht hat).

Aufgrund des innovativen Stiftungsmodells konnte die Stiftung in den letzten Jahren 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. In den Jahren 2011 bis 2014 hat die Stiftung circa 2,8 Millionen. EUR Fördergelder für die einzelnen Stiftungszwecke ausgeschüttet. 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 Euro um einen bestimmten Prozentsatz aufgestockt hat. Das „Matching-Funds“-Konzept hat die Spendenbereitschaft der Förderer nachhaltig stimuliert.

Die Forschungsstiftung Medizin am UK Erlangen konnte inzwischen eine große Zahl an Projekten unterstützen. Dies gilt gleichermaßen für Projekte aus den Bereichen der klinischen und grundlagenorientierten Spitzenforschung wie für die seit 17 Semestern bestehende „Erlanger Medizinische Bürgervorlesung“ (bislang circa 50.000 Zuhörer); die Vorlesungsreihe wurde 2012 mit dem Erlanger Medizinpreis ausgezeichnet, und zahlreiche Vorlesungen wurden auch vom Fernsehen (BRalpha und ARDalpha) übertragen. Zum dritten Mal wurde 2013 von der Forschungsstiftung – gemeinsam mit der Medizinischen Fakultät – der Jakob-Herz-Preis an einen herausragenden internationalen Spitzenforscher verliehen, und zwar an Prof. Sir P.J. Ratcliffe, (Oxford, England). Weiterhin verleihen die Forschungsstiftung und die Medizinische Fakultät seit 2013 den Cord-Michael Becker-Preis für eine hervorragende Promotionsarbeit auf dem Gebiet der Molekularen Medizin. Der bundesweit ausgeschriebene Preis ging 2013 an Frau Dr. A. Bill (Bonn und Harvard) und 2014 an Herrn Dr. L. N. Sachs (FAU und Niederländisches Krebsinstitut/Universität Amsterdam). Schließlich verleiht die Stiftung alljährlich einen Preis an die beiden besten Promovenden für Ar-

beiten jeweils aus der klinischen und der grundlagenorientierten Forschung. Im Jahre 2013 wurden die Preise an Herrn Dr. Dr. T. Huth (Institut für Physiologie und Pathophysiologie) und Herrn Dr. Dr. R. Lutz (Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik), im Jahr 2014 an Frau Dr. W. Kustermann (Kinder- und Jugendklinik) und Herrn Dr. B. Abels (Radiologisches Institut) verliehen.



Festakt zur Namenstafel des Ernst-Freiberger-sen.-Hörsaals.

(von links): Prof. Dr. Dr. h.c. H. Iro, Prof. Dr. K.-D. Gröske, Prof. Dr. Dr. h.c. S. Schwab, E. Freiberger (jun.), J. Herrmann, Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler, Prof. Dr. B. Fleckenstein, Prof. Dr. W.G. Daniel (Bild: UK Erlangen)



Spende der gemeinnützigen Manfred-Roth-Stiftung zur Finanzierung des „Manfred-Roth-Stipendiums (NORMA) für Nahrungsmittel- und Ernährungsforschung“ (4. Juni 2014).

(von links): Prof. Dr. W.G. Daniel, K. Schink, Dr. W. Polster, Prof. Dr. Y. Zopf, Prof. Dr. M.F. Neurath (Bild: UK Erlangen)

# Jakob-Herz-Preis

## Sprecher

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

## Anschrift

Medizinische Fakultät  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91 31 8546610  
Fax: +49 91 31 8522224  
med-dekanat@fau.de  
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. J. 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.

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 EUR dotiert. Außerdem erhält der Preisträger eine Urkunde sowie eine Medaille mit dem Portrait des Namensgebers.

## Geschichte und Förderung

Mit der Benennung des Preises soll der prominente Erlanger Arzt und Forscher Prof. Dr. J. 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. G. Jasper eine bronzene Jakob Herz Gedenkplatte auf dem Hugenottenplatz.

Im Jahre 2013 verlieh die Medizinische Fakultät den Jakob-Herz-Preis an den renommierten Wissenschaftler Prof. Sir P.J. Ratcliffe aus Oxford. Prof. Sir P.J. Ratcliffe studierte Medizin in Cambridge. Nach seiner Promotion und einer Fachausbildung zum Internisten und Nephrologen wurde er 1996 zum Professor of Renal Medicine an der Universität Oxford ernannt. Seit 2004 ist er Nuffield Professor und Leiter des Departments Innere Medizin in Oxford.

Die Medizinische Fakultät ehrte Prof. Sir P. J. Ratcliffe für die Entdeckung und Charakterisierung des ubiquitären, zellulären Sauerstoffsensormechanismus, mit dem Zellen Veränderungen des Sauerstoffangebotes erfassen und die Transkription so genannter Hypoxie-induzierter Gene steuern. Neben der Anpassung an eine verringerte Sauerstoffkonzentration werden komplexe Prozesse, wie Zellteilung oder immunologische Vorgänge, beeinflusst. Seine Erkenntnisse sind Grundlage neuer therapeutischer Ansätze für Tumor- und Herz-Kreislaufkrankungen.



(von links): Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler, Prof. Sir P.J. Ratcliffe, Prof. Dr. K.-D. Griske (Bild: R. Windhorst)

# Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

## Sprecher

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. Friedrich  
W. Neukam

## Kontakt

Vasiliki Ikonomidou  
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung  
Sekretariat  
Universitätsstraße 19  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8526955  
Fax: +49 9131 8526928  
vasiliki.ikonomidou@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 (2013 – 2014)

Haushaltsjahr	zur Verfügung stehende Mittel	Anzahl der Bewilligungen
2013	298.660,83 €	7 = 194.998,00 €
2014	256.996,08 €	5 = 127.525,00 €

## Abgeschlossene Projekte (2013 – 2014)

Anzahl der Projekte	Anzahl der Publikationen	Weiterförderung durch andere Drittmittelgeber*
11	18	3

\* DFG: zwei Projekte

Andere Drittmittelgeber: ein Projekt

Acht Projekte haben keine Weiterförderung erfahren.



Frieda Marohn



Johannes Marohn



## Andere Institutionen und Stiftungen zur Forschungsförderung

Neben den großen Fördereinrichtungen und Stiftungen, wie den zuvor dargestellten Forschungsförderungen 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 Pittroff).

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; 2013 wurde ein Forschungsprojekt mit rund 36.000 EUR unterstützt. Alle drei Jahre erfolgt die Vergabe des weltweit hoch angesehenen **Dr. Fritz Erler-Wissenschaftspreises** an eine auf dem Gebiet der operativen Medizin international anerkannte Persönlichkeit. Die Ausschreibung für die nächste Preisverleihung soll 2015 erfolgen. Die **Gottfried und Lieselotte Naumann-Stiftung** honoriert besondere Erfolge auf dem Gebiet der Augenheilkunde, speziell Beiträge mit Klinisch-Ophthalmologisch-Pathologischer Korrelation und zur Mikrochirurgie des Auges. In einem Rhythmus von vier Jahren wird eine herausragende Forscherin bzw. ein herausragender Forscher zu dieser Thematik mit einem wissenschaftlichen Preis ausgezeichnet.

Ebenfalls auf dem Gebiet der Augenheilkunde fördern die **Ernst Muck-Stiftung** sowie die **Dr. Valentin Aplas-Stiftung**.

Die **Dr.-Norbert-Henning-Stiftung** fördert die medizinische Forschung auf dem Gebiet der Gastroenterologie. Der Stiftungszweck wird durch die Vergabe eines Preises für außergewöhnliche wissenschaftliche Arbeiten auf diesem Gebiet erfüllt.

Die **Dr. med. Kurt und Margarete Groß-Stiftung** fördert besondere Leistungen auf dem Gebiet der Kardiologie, Kardio-Physiologie oder der Herzchirurgie. In den Jahren 2013 und 2014 wurden Forschungsvorhaben in diesem Bereich mit rund 39.000 EUR unterstützt.

Durch die **Ria Freifrau von Fritsch-Stiftung** wird der gleichnamige Preis an junge Wissenschaftler zur Förderung eines Forschungsvor-

bens auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung vergeben. 2013 erhielt Herr Dr. med. Dimitrios Mougiakakos (Medizinische Klinik 5 am UK Erlangen) in Würdigung seiner Arbeiten zum Thema „Mitochondrien als Zielstruktur für die Krebsbehandlung am Beispiel der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)“ den **Ria Freifrau von Fritsch-Preis**.

Auch die **Angelika und Helmut Trunk-Stiftung** sowie die **Sofie-Wallner-Stiftung** wurden zur Förderung der Krebsforschung gegründet. Zudem vergibt die Sofie-Wallner-Stiftung jährlich den **Sofie-Wallner-Preis** an onkologisch interessierte, hochbegabte Studierende und ermöglicht ihnen damit Forschungsaufenthalte in ausländischen biomedizinischen Forschungslaboren. 2013 wurden J. Kleemann, V. Weyerer und A. Hösl mit dem Preis ausgezeichnet, und 2014 erhielten K. Völkl, F. Hohmann und K. März den Sofie-Wallner-Preis.

Für umweltmedizinische Forschungsvorhaben ist eine Förderung durch die **Adolf Rohrschneider-Stiftung** möglich.

Die **Johanna Prey-Stiftung** dient der Förderung der Alzheimer-Forschung, insbesondere durch Vergabe von Master- und Promotionsstipendien. 2013 ging das Promotionsstipendium an J. Weinbeer (Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie).

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** würdigt ebenso wie die **Fritz und Maria Hofmann-Stiftung** herausragende Diplom- und Masterarbeiten. Im Jahre 2013 wurden K. Schödel und 2014 B. Häberle für ihre herausragenden Masterarbeiten mit dem **Fritz und Maria Hofmann-Preis** ausgezeichnet. Den **Luise-Prell-Preis** erhielten 2013 B. Etle und 2014 S. Menges in Würdigung ihrer herausragenden Masterarbeiten.

Mit dem **Thiersch-Preis** wird jährlich die beste und prägnanteste Habilitationsarbeit an der Medizinischen Fakultät ausgezeichnet. 2013 erhielt PD Dr. R. Linker (Neurologische Klinik) den Thiersch-Preis für seine Habilitationsarbeit. PD Dr. C. Zweier vom Lehrstuhl für Humangenetik erhielt im Jahre 2014 diesen Preis für ihre Habilitationsleistung. Außerordentliche Promotionsarbei-

ten werden jährlich von der **Staedtler-Stiftung** mit dem **Staedtler-Promotionspreis** gewürdigt. In 2013 erhielt C. Steinmann (Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung) und 2014 S. Eckl (Herzchirurgische Klinik) den Staedtler-Promotionspreis. Aber auch Forschungsprojekte werden von der Staedtler-Stiftung großzügig unterstützt; in den Jahren 2013 und 2014 war dies mit insgesamt 430.000 EUR der Fall.

Mit dem Novartis-Forschungsstipendium der **Novartis Stiftung für therapeutische Forschung** werden herausragende Nachwuchswissenschaftler an unserer Fakultät ausgezeichnet. Zur Förderung und Verbesserung der universitären Lehre und der Ausbildung von jungen Medizinnern wurde die **Stiftung für Lehre an der Medizinischen Fakultät** eingerichtet.

Genauere Informationen zu den Stiftungen erhalten Sie im Referat H2 (Körperschafts- und Stiftungsangelegenheiten) der Zentralen Universitätsverwaltung der FAU, wo die meisten der vorgenannten Stiftungen verwaltet werden.

# Physikalisch-Medizinische Sozietät Erlangen

## Vorstand

Prof. Dr. med. Christian Bogdan (Vorsitzender)  
 Prof. Dr. h.c. Willi A. Kalender, Ph.D. (stellvertreterender 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.physicomedica-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 (05.02.2015) 365 Mitglieder im In- und Ausland, davon 15 Ehrenmitglieder. 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 dem gesetzten Ziel, 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.

## Veranstaltungen

09.01.2013  
 Prof. Dr. h.c. W.A. Kalender, Ph.D.  
 Institut für Medizinische Physik, FAU  
 „Concepts for High-Resolution Low-Dose CT of the Breast“

06.02.2013  
 Prof. Dr. med. N. Suttrop  
 Infektiologie und Pneumologie, Charité Universitätsmedizin Berlin  
 „Die Immunität der Lunge verstehen, um die Therapie der Pneumonie zu verbessern“

11.07.2013  
 Prof. Dr. med. E. von Mutius  
 Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München  
 „Schutz vor Asthma und Allergien im bäuerlichen Umfeld“

18.06.2014  
 Prof. Dr. J. Guck  
 Biotechnology Center, Technische Universität Dresden  
 „Soft Matters – Mechanics in Biology and Medicine“

16.07.2014  
 Prof. Dr. med. B. Beck Schimmer  
 Institut für Anästhesiologie, Universitätsspital Zürich  
 „Magnetic nanoparticles: one step closer to the bedside?“



# Auswahl von Ehrungen und Preisen

## 2013

### **Sicca-Förderpreis des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**Daniel B. Abrar und Valerian Altersberger**

Institut für Anatomie, Lehrstuhl für Anatomie II

### **Ehrenpromotion der Yeni Yüzyil Universität Istanbul**

**Prof. Dr. med. Yusuf Ziya Akcetin**

Urologische Klinik

### **Förderpreis der Rolf-und-Hubertine-Schiffbauer-Stiftung**

**PD Dr. med. Philipp Bahrmann, MHBA**

Institut für Biomedizin des Alterns

### **Löffler-Frosch-Medaille der Gesellschaft für Virologie**

**Prof. Dr. med. Walter Doerfler**

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

### **AGNP-Forschungspreis für Forschung in der Psychopharmakologie**

**Dr. Dipl.-Ing. Oliver Welzel, PD Dr. med. Teja W. Groemer**

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

### **Wissenschaftspreis der Sächsischen Augenärztlichen Gesellschaft**

**Dr. med. Ulrike Hampel**

Institut für Anatomie, Lehrstuhl für Anatomie II

### **Ehrenpromotion der Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Volksrepublik China**

**Prof. Dr. med. Raymund Horch**

Direktor der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik

### **Ehrenpromotion der Medizinischen Fakultät der Universität Kreta**

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinrich Iro**

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

Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Erlangen

### **Carol-Nachman-Medaille der Stadt Wiesbaden**

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Joachim Robert Kalden**

ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

### **Pauwels-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)**

**Prof. Dr. h.c. Willi A. Kalender, Ph.D.**

Direktor des Instituts für Medizinische Physik

### **Gray Medal der International Commission on Radiation Units & Measurement (ICRU)**

**Prof. Dr. h.c. Willi A. Kalender, Ph.D.**

Direktor des Instituts für Medizinische Physik

### **Telemed Award**

**Ines Leb, M.Sc.**

Lehrstuhl für Medizinische Informatik

### **Preis für „Versorgungsforschung und Epidemiologie psychischer Störungen“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**

**PD Dr. rer. biol. hum. Katharina Luttenberger**

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

### **Enrico Greppi Award 2013 der italienischen Gesellschaft für Kopfschmerzforschung (SISC)**

**Kristin Seiler, Judith Nusser, Prof. Dr. med. Karl Messlinger, Prof. Dr. Winfried Neuhuber**

Medizinstudierende der FAU, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Institutsdirektor des Institutes für Anatomie, Lehrstuhl für Anatomie

### **Ordentliches Mitglied der Naturwissenschaftlichen Klasse, Sudetendeutsche Akademie der Wissenschaften und Künste**

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Heinz Plattig**

Extraordinarius, Institut für Physiologie und Pathophysiologie

### **Kulturpreis Bayern 2013**

**Dr. med. Julia Reinfelder**

Nuklearmedizinische Klinik

### **Karl-Heinrich-Bauer-Medaille der Deutschen Krebsgesellschaft**

**Prof. Dr. med. Rolf Sauer (emeritiert)**

Strahlenklinik

### **Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina**

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

Direktor der Anästhesiologischen Klinik

### **Deutscher Schmerzpreis**

**Dr. med. Reinhard Sittl**

Anästhesiologische Klinik

### **Dentsply-Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde**

**Dr. med. Manuel Weber**

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik

## 2014

### **Theodor-Frerichs-Preis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**

**Prof. Dr. med. Raja Atreya**

Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

### **Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen**

**PD Dr. med. Justus P. Beier**

Plastisch- und Handchirurgische Klinik

### **Preis der European League Against Rheumatism (EULAR)**

**Dr. med. Christian Beyer und David Simon**

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

### **Preis für gute Lehre an Bayerns Universitäten**

**Dr. med. Georg Breuer**

Anästhesiologische Klinik

### **Fritz-Acker-Preis (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie)**

**Prof. Dr. med. Robert Cesnjevar**

Leiter der Kinderherzchirurgischen Abteilung

### **Rehder-Poster-Preis**

**Dr. med. Stephan Dürr**

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

### **Ehrenmitglied der Polish Society of Nephrology**

**Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt**

Direktor der Medizinischen Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

### **Justinus-Kerner-Preis der Stadt Weinsberg**

**Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Frank Erbguth**

Lehrstuhl für Neurologie

### **Ehrenmitglied der European Skull Base Society**

**Gold Medal Award**

### **Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie**

**Prof. Dr. med. Rudolf Fahlbusch**

ehemaliger Direktor der Neurochirurgischen Klinik

### **Deutsche Krebshilfe Preis 2014**

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

Direktor der Chirurgischen Klinik

### **Ehrenpromotion der Medizinischen Hochschule Hannover**

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Joachim Robert Kalden**

ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

### **Glocker-Medaille**

**Prof. Dr. h.c. Willi A. Kalender, Ph.D.**

Direktor des Institutes für Medizinische Physik

### **Bundesverdienstkreuz am Bande**

**Prof. Dr. med. Elke Lütjen-Drecoll**

Institut für Anatomie, Lehrstuhl für Anatomie II

### **Vincenz-Czerny-Preis der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

**PD Dr. med. Dimitrios Mougiakakos**

Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie

### **Toshiba-Forschungspreis**

**Daniel Paulus und Prof. Dr. rer. med. Harald H. Quick, Dipl.-Ing.**

Institut für Medizinische Physik

### **Life Time Award des Narayana Institute of Vascular Science**

**Prof. Dr. med. Dieter Raithel**

Chirurgische Klinik

### **Bundesverdienstkreuz am Bande**

**Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Helga Schüssler**

apl. Professorin für Medizinische Strahlenkunde

### **Carol-Nachman-Medaille der Stadt Wiesbaden**

**Prof. Dr. med. Gerd Weseloh, a. D.**

Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung

### **Junior-Preis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke**

**Dr. rer. nat. Lilli Winter**

Neuropathologisches Institut

### **Frank-Majewski-Preis**

**PD Dr. med. Christiane Zweier**

Humangenetisches Institut



# Internationaler Wissenschaftleraustausch

## Gastwissenschaftler \*

### Anästhesiologische Klinik

- Projekttitel: Nonlinear mixed effect modeling for population analysis in pharmacometrics  
Projektleiter: Prof. Dr. Dr. H. Schwilden, Dr. H. Ihmsen  
Huacheng Liu, M.M., aus China (2014)
- Projekttitel: Population analysis in pharmacokinetic/-dynamic modeling  
Projektleiter: Prof. Dr. Dr. H. Schwilden, Dr. H. Ihmsen  
Dr. T. Saari aus Finnland (2011 – 2013)

### Institut für Anatomie – Lehrstuhl für Anatomie II

- Projektleiter: Prof. Dr. F. Paulsen  
Prof. Dr. E. Eppler aus der Schweiz (2014 – 2015); Gastprofessorin, gefördert über Gender and Diversity
- Projekttitel: In vitro Analysen zur Oberflächenadhäsion von Meibozysten  
Projektleiter: Prof. Dr. F. Paulsen  
Dr. N. Asano aus Japan (2012 – 2013)

### Augenklinik

Projekttitel: Die Entwicklung elektrophysiologischer Techniken, um Sehbahnen in der gesunden und erkrankten Netzhaut funktionell zu charakterisieren  
Projektleiter: Prof. Dr. J. Kremers  
C. Martins und M. Jacob aus Brasilien (2014 – 2015)

### Hals-Nasen-Ohren-Klinik Phoniatrie und Pädaudiologische Abteilung

Projekttitel: Strömungsphysikalische Grundlagen der menschlichen Stimmgebung (Humboldt-Stipendium)  
Projektleiter: Prof. Dr. M. Döllinger  
Prof. Dr. L.P. Fulcher aus den USA (2013)

### Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

- Projekttitel: Östrogen in der Knochenentwicklung  
Projektleiter: Prof. Dr. G. Schett  
Dr. C. Engdahl aus Schweden (2014 – 2016)
- Projekttitel: Glycosylierung von Autoantikörpern  
Projektleiter: Prof. Dr. M. Herrmann  
Prof. Dr. R. Bilyy aus der Ukraine (2014)
- Projekttitel: NETose durch Nanodiamanten  
Projektleiter: Prof. Dr. M. Herrmann  
Prof. Dr. Y. Zhao aus China (2013 – 2014)

### Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Projekttitel: Histological characterization of skin biopsies from patients with cutaneous leish-

manias before and after treatment with pharmaceutical sodium chlorite  
Projektleiter: Prof. Dr. C. Bogdan  
Dr. F.A. Mahfuz aus Afghanistan (2012 – 2013)

### Nuklearmedizinische Klinik

Projekttitel: Emerging Field – Neurotrition: Quantitative PET imaging of DAT in rats  
Projektleiter: Prof. Dr. O. Prante  
PD Dr. P. Cumming aus Deutschland (LMU München; 2013)

### Pathologisches Institut

- Projekttitel: LBH589-induced DAPK activation triggers apoptosis and autophagy in human colon tumor cells  
Projektleiter: Prof. Dr. R. Schneider-Stock  
M. Ganesiri aus Indien (2009 – 2013)
- Projekttitel: Negative regulation between DAPK and STAT3 in intestinal epithelial cells under TNF-stimulus  
Projektleiter: Prof. Dr. R. Schneider-Stock  
S. Chaklam aus Indien (2009 – 2013)
- Projekttitel: Interplay of DAPK signalling pathway with LIMK/cofilin complex in TNF-induced apoptosis in HCT116 colorectal cancer cells  
Projektleiter: Prof. Dr. R. Schneider-Stock  
J. Ivanovska aus Serbien (2009 – 2013)
- Projekttitel: Clinical potential of Thymoquinone in colorectal cancer: identification of molecular targets and efficacy in combination therapy  
Projektleiter: Prof. Dr. R. Schneider-Stock  
C. El Baba aus dem Libanon (2011 – 2014)

### Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Projekttitel: Catechins as constituents of green tea as mediators of transporter-mediated drug-drug interactions  
Projektleiter: Prof. Dr. M.F. Fromm  
Dr. S. Misaka aus Japan (2012 – 2014)

### Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Projekttitel: Senior External Expert im EFI Medicinal Redox Inorganic Chemistry

Projektleiter: Prof. Dr. P. Reeh  
Prof. Dr. A. Babes aus Rumänien (2013 – 2014)

### Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

- Projekttitel: Residual stresses in dental bilayer ceramic structures  
Projektleiter: Prof. Dr. U. Lohbauer  
M. Wendler aus Chile (2013 – 2017)
- Projekttitel: Y-TZP/MWCNT-COOH nanocomposite development for application. Characterization and Aging  
Projektleiter: Prof. Dr. U. Lohbauer  
L. Hian aus Brasilien (2013)
- Projekttitel: Mechanical characterization and fatigue resistance of novel Ormocer matrix composites  
Projektleiter: Prof. Dr. U. Lohbauer  
L. Mingori aus Brasilien (2014 – 2015)

## Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Ausland \*

### Anästhesiologische Klinik

- Projekttitel: Novel therapeutic approach to post-brain injury pain  
Projektleiter: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler  
PD Dr. A. Tzabazis, Dr. A. Eisenried an der Stanford University (USA)

### Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit

Projekttitel: Reward processing in the brain of those at risk of eating disorders  
Dr. S. Horndasch bei Dr. C. McCabe in England (2013 – 2014)

### Neurologische Klinik Molekular-Neurologische Abteilung

Projekttitel: Assessing the myelinogenic potential of oligodendrocytes in a cell culture model of multiple system atrophy  
B. Etle bei Prof. Dr. F.H. Gage in den USA (2014 – 2015)

\* Aufenthaltsdauer mindestens drei Monate



# Promotionen, Facharztausbildungen, Zusatzausbildungen, Habilitationen

## Institut für Anatomie

Lehrstuhl für Anatomie I

### Promotion 2013

**Sommer, Daniel**, Dr. med. dent.: Exzitatorische enterische Co-Innervation von quergestreifter Muskulatur im Mäuseösophagus

**Afsah, Maryam**, Dr. med.: Typisierung der quergestreiften Muskulatur im menschlichen Ösophagus

### Promotion 2014

**Kramer, Kerstin**, Dr. med.: Quantitative evaluation of neurons in the mucosal plexus of adult human intestines

**Mayr, Lucia**, Dr. med.: Untersuchung der neuronalen Strukturen im Bereich des Hiatus oesophageus

**Hübsch, Marco**, Dr. med.: Muskarinische Aetylcholinrezeptoren im Ösophagus der Maus: Fokus auf intraganglionäre laminäre Endigungen (IGLEs)

**Horling, Lena**, Dr. med.: Lokalisation und Verteilung von CGRP-Rezeptoren im Ösophagus der Maus

### Habilitation 2014

**Jabari, Samir**, PD Dr. med.: Veränderungen des enterischen Nervensystems – immunhistochemische Untersuchungen zur Pathogenese des Chagas-Megakolons

## Institut für Anatomie

Lehrstuhl für Anatomie II

### Promotion 2014

**Beron, Jan Martin**, Dr. med.: Nachweis und Charakterisierung des Oberflächenproteins PLUNC (Palate, Lung, and Nasal Clone Protein) an der Augenoberfläche und Bedeutung für das Trockene Auge

**Stengl, Christina**, Dr. med. dent.: Nachweis der Surfactantproteine A,B,C und D im Epithel der humanen Gingiva sowie deren Quantifizierung in gesundem und pathologisch verändertem Speichel

### Habilitation 2013

**Bräuer, Lars**, PD Dr. rer. nat.: Extrapulmonale Surfactant Proteine

### Facharzt 2013

**Tektas, Ozan**, Dr. med.

### Zusatzausbildung 2014

**Scholz, Michael**, PD Dr. rer. nat. Dr. habil. med.: Master of Medical Education (MME)

## Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

### Promotion 2013

**Wittmann, Astrid**, Dr. med.: Etablierung eines Reporterassays zur Untersuchung des Promotors der GABAC-Rezeptoruntereinheit rho 2

## Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

### Promotion 2013

**Vogl, Michael**, Dr. rer. nat.: Interaktion des HMG-Box Transkriptionsfaktors Sox10 mit Chromatin-modifizierenden und transkriptionsrelevanten Komplexen während der terminalen Differenzierung myelinisierender Glia-Zellen

### Promotion 2014

**Hornig, Julia**, Dr. rer. nat.: Analyse transkriptioneller Netzwerke während der Oligodendrozyten-Differenzierung und zentralnervöser Myelinisierung in der Maus

**Paul, Mandy**, Dr. rer. nat.: The role of transcription factors Sox4 and Sox11 in mouse heart development

## Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Professur für Bioinformatik

### Promotion 2013

**Kristin, Kaßler**, Dr. rer. nat.: Exploring Stability, Dynamics, and Interactions of Microbial Effectors and Host Proteins: A Computational Approach

## Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Lehrstuhl für Physiologie

### Promotion 2013

**Holom, Vigdis**, Dr. med.: Temperature-dependent neuronal regulation of arterial blood flow in rat cranial dura mater

**Kankel, Jennifer**, Dr. med.: Differential effects of low dose Lidocaine on C-fiber classes in humans

**Sixt, Marie-Luise**, Dr. med.: Der CGRP-Rezeptor-Antagonist Olcegepant wirkt im spinalen trigeminalen Nucleus

**Vierow, Verena**, Dr. rer. biol. hum.: Untersuchungen zur zerebralen Verarbeitung von Jucken und Schmerz

### Promotion 2014

**Feistel, Stephan**, Dr. med. dent.: Hemmung der Aktivität spinaler trigeminaler Neurone

durch den CGRP-Rezeptorantagonisten MK-8825 während der Infusion von Nitroglycerin

**Nusser, Judith Isabel**, Dr. med.: Immunhistochemische Darstellung von löslicher Guanylatzyklase und CGRP im Ganglion trigeminale der Ratte – Veränderungen nach Vorbehandlung mit Glyceroltrinitrat

**Seiler, Kristin**, Dr. med.: Wirkung von Glyceroltrinitrat auf die Expression der CGRP-Rezeptorkomponenten CLR und RAMP1 im Ganglion trigeminale der Ratte – eine immunhistochemische Untersuchung

**Vogelgsang, Rebekka**, Dr. med.: Funktionelle Magnetresonanztomographie-Studie zum Einfluss des Opioid-Antagonisten Naltrexon auf histaminerges und nicht-histaminerges Jucken

### Facharzt 2013

**Lampert, Angelika**, Prof. Dr. med.

## Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)

### Promotion 2013

**Kustermann, geb. Foltz, Wibke**, Dr. med.: N-Acetylcystein verhindert den elektrischen Umbau und reduziert die zelluläre Hypertrophie in epikardialen Myozyten von ratten mit Aorta ascendens Stenose

**Söll, Daniel**, Dr. med.: Funktionelle Charakterisierung der V348M-Mutation des epithelialen Natriumkanals (ENaC)

### Promotion 2014

**Korbmacher, Judit**, Dr. med.: Funktionelle Charakterisierung von Mutationen des epithelialen Natriumkanals (ENaC) bei Patienten mit atypischer Zystischer Fibrose

**Krappitz, Matteus**, Dr. med.: Aktivierung des humanen epithelialen Natriumkanals (ENaC) durch Plasmin und Cathepsin-S

### Habilitation 2014

**Härteis, Silke**, PD Dr. rer. nat. Dr. habil. med.: Regulation des humanen epithelialen Natriumkanals (ENaC) durch Proteasen

## Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

### Promotion 2014

**Oppel, Pascal**, Dr. med.: Untersuchungen zum Schmerzmittelgebrauch im Breitensport

### Habilitation 2013

**Renner, Bertold**, PD Dr. med.: Experimentelle und klinische Aspekte der Schmerztherapie mit selektiven und nicht-selektiven Cyclooxygenase-Inhibitoren

#### Habilitation 2014

**Herrmann, Stefan**, PD Dr. rer. nat.: HCN Kanäle und deren Bedeutung bei kardialer Rhythmogenese und Nozizeption

#### Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

#### Promotion 2013

**Geldmacher, Fabian**, Dr. med.: Charakterisierung der Dimethylarginin-Dimethylaminohydroxylase-2-Knockout-Maus

#### Promotion 2014

**Klatt, Sabine**, Dr. rer. nat.: In vitro-Untersuchungen zur Bedeutung von hepatischen Aufnahme- und Effluxtransportern für Arzneimittelinteraktionen mit oralen Antidiabetika

#### Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

#### Promotion 2014

**Salzner, Marina**, Dr. med. dent.: Jüdische Zahnärzte in Nürnberg und Fürth im Nationalsozialismus. Leben und Schicksal  
**Schmidt, Cornelia Marlene**, Dr. med.: Bernhard Nathanael Gottlob Schreger (1766-1825). Leben und Werk

#### Institut für Geschichte und Ethik der Medizin

Professur für Ethik in der Medizin

#### Promotion 2014

**Echinger, Karolina**, Dr. med.: Schwangerschaft in Grenzsituationen – Die „Erlanger Fälle“ 1992 und 2007

#### Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie

#### Promotion 2013

**Potapov, Sergej**, Dr. rer. biol. hum.: Improving the split criteria for classification trees and ensemble methods

#### Promotion 2014

**Keller, Andrea**, Dr. rer. biol. hum.: Evaluation des saisonalen Effekts auf die Diagnoserate kutaner maligner Melanome  
**Schwitulla, Judith**, Dr. rer. biol. hum.: Polysensibilisierung gegen Kontaktallergene – klinische und demographische Risikofaktoren

#### Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Medizinische Informatik

#### Promotion 2013

**Beyer, Alexander**, Dr. med.: Vergleich der Prozessabläufe in Krankenversorgung, Registerdokumentation und Klinischer Forschung als Basis der Konzeption einer Single-Source IT-Infrastruktur

**Ries, Markus**, Dr. rer. biol. hum.: Konzeption und Aufbau eines Single-Source Tumordokumentationsablaufs am Comprehensive Cancer Center Erlangen-Nürnberg

#### Promotion 2014

**Kraus, Stefan**, Dr. rer. biol. hum.: Wissensbasierte Funktionen zur Unterstützung der Therapie auf Intensivstationen

**Köpcke, Felix**, Dr. rer. biol. hum.: Wiederverwendung elektronisch verfügbarer Behandlungsdaten für die Rekrutierung von Patienten in klinische Studien

#### Institut für Medizinische Physik

Lehrstuhl für Medizinische Physik

#### Promotion 2013

**Althoff, Felix**, Dr. rer. biol. hum.: Systemdesign und Patientenlagerung bei der dedizierten Brust-Computertomografie

**Braun, Harald**, Dr. rer. biol. hum.: Strategies for simultaneous whole-body PET/MR hybrid imaging with continuous table motion

**Gayetskyy, Svitlana**, Dr. rer. biol. hum.: Bildgebende Charakterisierung und Quantifizierung der Angiogenese bei Arthritis mittels  $\mu$ CT im Mausmodell

**Hendrych, Ronny**, Dr. rer. biol. hum.: Interaktive Filterung großer Volumendaten in der dedizierten Brust-CT

**Lowitz, Torsten**, Dr. rer. biol. hum.: Strukturuntersuchung am Knie mit quantitativer CT zur Arthrosediagnostik

**Peetz, Alexander**, Dr. rer. biol. hum.: Steuerungskonzept für einen dedizierten Brust-CT-Scanner

**Petrasek, Carina**, Dr. rer. biol. hum.: Einfluss der Reizintensität eines 16-wöchigen Ausdauertrainings auf den kardiovaskulären Risikofaktor Homocystein bei untrainierten Männern – Ergebnisse aus der RUSH-Laufstudie

**Wicklein, Julia**, Dr. rer. biol. hum.: Entwicklung eines Verfahrens zur Online Geometrie- und Bewegungskorrektur von C-Bogen CT Systemen

**Ziegler, Susanne**, Dr. rer. biol. hum.: Simultaneous PET/MR Hybrid Imaging: Phantom Measurement Strategies

**Ziegler, Susanne**, Dr. rer. biol. hum.: Simultaneous PET/MR Hybrid Imaging: Phantom Measurement Strategies

#### Promotion 2014

**Brehm, Marcus**, Dr. rer. biol. hum.: Dose-efficient high temporal resolution motion-compensated reconstruction of 4D CBCT data

**Flach, Barbara**, Dr. rer. biol. hum.: Rekonstruktion mit Vorinformation für die Niedrigstdosis-

CT-Fluoroskopie in der Interventionellen Radiologie

**Hofmann, Christian**, Dr. rer. biol. hum.: Iterative Reconstruction in Clinical CT

**Lück, Ferdinand**, Dr. rer. biol. hum.: Einfluss von Formfiltern auf Dosis und Bildqualität für Brust-CT

**Schilling, Harry**, Dr. rer. biol. hum.: Datenübertragungskonzepte für ein Brust-CT

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

Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin

#### Promotion 2014

**Krieger, Christoph**, Dr. med.: Ausbildungszufriedenheit und Zukunftsperspektiven von Medizinstudenten am Beispiel der Universität Erlangen-Nürnberg

#### Habilitation 2013

**Korinith, Gintautas**, PD Dr. med.: Experimentelle Studien zur Hautresorption und Metabolismus von chemischen Arbeitsstoffen

#### Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II (Molekulare Tumorforschung)

#### Promotion 2013

**Brauburger, Katharina**, Dr. rer. nat.: Funktionelle und molekulare Charakterisierung von Amer3: ein neuer Regulator des Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalwegs

#### Promotion 2014

**Bernkopf, Dominic**, Dr. rer. nat.: Differential regulation of Wnt- $\beta$ -catenin signaling by Axin and Conductin/Axin2

#### Institut für Biomedizin des Alterns

Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatric)

#### Promotion 2013

**Bollwein, Julia**, Dr. rer. biol. hum.: Ernährung und Gebrechlichkeit bei zu Hause lebenden Senioren im Raum Nürnberg

#### Promotion 2014

**Kieswetter, Eva**, Dr. rer. biol. hum.: Ernährungszustand, Funktionalität und Mortalität häuslich gepflegter Senioren – Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung in Deutschland

#### Habilitation 2013

**Bahrman, Philipp**, PD Dr. med.: Altersabhängige Diagnostik beim nicht ST-Streckenherzinfarkt

**Singler, Katrin Franziska Isolde**, PD Dr. med.: Risikostratifizierung und Besonderheiten des geriatrischen Patienten in der Notfallmedizin

### Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH

Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

#### Promotion 2013

**Hemmer, Stefan**, Dr. med.: Hüftbehandlung bei Morbus Perthes mit der Varisierungstomie – Langzeitergebnisse nach 18 Jahren

### Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien gGmbH

Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung

#### Promotion 2014

**Hotfiel, Thilo**, Dr. med.: Die Bedeutung der Kniestreckfähigkeit für die plantare Druckverteilung

**Gräfin von Keller-Schmitt, Julia**, Dr. med.: Vergleichende Messung des plantaren Spitzendrucks im Nachwuchs-Leistungsfußball mittels dynamischer Pedobarographie

**Kluger, Anna Katharina**, Dr. med.: Introduction of a neutral shoe to assess reference values for dynamic pedobarography

### Anästhesiologische Klinik

Lehrstuhl für Anästhesiologie

#### Promotion 2013

**Brügel, Jacob**, Dr. med.: Retrospektive Vergleichsuntersuchung zu verschiedenen Anästhesieverfahren bei der Anlage von tension-free-vaginal tapes (TVT)

**Wiegner, Maria**, Dr. med.: Untersuchungen zur klinischen Validierung eines neuartigen, nicht linearen Schwingkreissensors zur Detektion eines Herz-Kreislaufstillstandes

#### Promotion 2014

**Frank, Georg**, Dr. med.: The partial  $\mu$ -opioid receptor agonist buprenorphine potently inhibits voltage gated  $\text{Na}^+$  channels in a local anesthetic like manner

**Weiß, Marina**, Dr. med.: Frühdetektion der arteriellen Hypotonie bei geburtshilflicher Spinalanästhesie mit Pulsoximetrie und kontinuierlicher nicht-invasiver Blutdruckmessung

**Westhoff, Claudia**, Dr. med.: Anästhesiologisches Vorgehen bei orthopädischen Eingriffen bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie: Eine Übersicht von 232 Fällen

#### Facharzt 2013

**Albermann, Matthias**, Dr. med.  
**Bauer, Katharina**, Dr. med.  
**Eisenried, Andras**, Dr. med.

**Rohde, Doris**, Dr. med.  
**Rüth, Tobias**, Dr. med.  
**Singler, Boris**, Dr. med.  
**Wilken, Verena**, Dr. med.  
**Wintzheimer, Simone**, Dr. med.

#### Facharzt 2014

**Alt, Christina**, Dr. med.  
**Freund, Robert**, Dr. med.  
**Heinrich, Sebastian**, Dr. med.  
**Korder, Stephan**, Dr. med.  
**Krajinovic, Ljubica**, Dr. med.  
**Lamprecht, Christoph**, Dr. med.  
**Leiner, Bernhard**, Dr. med.  
**Weidinger, Cornelia**, Dr. med.

#### Zusatzausbildung 2013

**Birkholz, Torsten**, PD Dr. med.: Spezielle Intensivmedizin  
**Brugger, Florian**: Notfallmedizin  
**Eisenried, Constanze**, Dr. med.: Notfallmedizin  
**Fischer, Jonas**: Notfallmedizin  
**Gold, Andreas**, Dr. med.: Notfallmedizin  
**Korder, Stefan**, Dr. med.: Notfallmedizin  
**Moritz, Andreas**, Dr. med.: Notfallmedizin  
**Petzoldt, Marlen**: Notfallmedizin  
**Weller, Konrad**, Dr. med.: Notfallmedizin

#### Zusatzausbildung 2014

**Eiche, Christian**: Notfallmedizin  
**Hüttl, Stefan**: Notfallmedizin  
**Hunsicker, Alexander**, Dr. med.: Spezielle Intensivmedizin  
**Ludwig, Stefanie**, Dr. med.: Spezielle Schmerztherapie  
**Mauer, Christoph**, Dr. med.: Notfallmedizin  
**Schmidt, Christian**: Notfallmedizin  
**Schmitt, Christopher**, Dr. med.: Spezielle Intensivmedizin  
**Siegle, Michaela**: Notfallmedizin  
**Stuhlfelder, Konstanze**, Dr. med.: Notfallmedizin  
**Sturm, Tanja**: Notfallmedizin  
**Weiß, Benjamin**, Dr. med.: Notfallmedizin  
**Weith, Thomas**: Notfallmedizin

### Anästhesiologische Klinik

Palliativmedizinische Abteilung

#### Promotion 2014

**Vogt, Carola**, Dr. med.: Ethische Fragestellungen in der Palliativmedizin – eine qualitative Beobachtungsstudie

#### Habilitation 2013

**Stiel, Stephanie**, PD Dr. rer. medic.: Möglichkeiten und Grenzen qualitativer und quantitativer Assessments von Schwerstkranken und Sterbenden

#### Zusatzausbildung 2014

**Christensen, Britta**: Palliativmedizin  
**Köhler, Heike**: Palliativmedizin

### Augenklinik

Lehrstuhl für Augenheilkunde

#### Promotion 2013

**Steinhäuser, Mareike**, Dr. med.: Einfluss einer Optical Coherence Tomograph-gesteuerten Referenzebene auf die semiautomatische Glaukomdiagnose des Heidelberg Retina Tomographen – ein Methodenvergleich

#### Promotion 2014

**Kreißel, Jacqueline**, Dr. med. dent.: Aufbau eines digitalen Managementsystems für Gewebepreparaten (Biobank)

**La Mancusa, Antonia**, Dr. med.: Muster-Elektroretinogramme während des Eiswassertests bei Glaukompatienten und Normalprobanden  
**Rudolph, Michael**, Dr. med.: Aberrationen höherer Ordnung der Hornhaut nach hinterer lamellärer Endothel-Descemet-Keratoplastik

#### Habilitation 2014

**Sel, Saadettin**, PD Dr. med.: Genexpressionsanalyse während der Retinogenese

### Chirurgische Klinik

Lehrstuhl für Chirurgie

#### Promotion 2013

**Barthelmann, Susanne Karin**, Dr. med.: Endoprothetische Versorgung des Kniegelenks bei primärer Gonarthrose-Analyse und Diskussion von 180 implantierten Oberflächenersatzprothesen vom Typ Scorpio

**Berrens, Norbert**, Dr. med.: Erstversorgung traumatischer Notfallpatienten durch den Notarzt

**Bingold, Joachim**, Dr. med.: Raumbelastung während zahnärztlicher Lachgassedierung

**El Chafchak, Jamal**, Dr. med.: Trochanteric-Gammanagel-Titan versus Trochanteric-Gammanagel-3. Eine retrospektive Studie

**Hein, Carolin**, Dr. med.: Ergebnisse und Verlauf von Kindern mit operierter Ösophagusatresie der Jahre 1994 – 2006

**Heinrich, Johanna**, Dr. med.: Die histomorphometrische Analyse der axialen Vaskularisation im AV-Loop Modell des Schafes: Ergebnisse einer tierexperimentellen Untersuchung

**Kaminski, Thomas**, Dr. med.: Der perioperative Verlauf von sTREM-1 als Prognosefaktor für postoperative Infektionen

**Kunold, Claudia**, Dr. med.: Lipidmodifizierte Tumorbiologie – Der Einfluss von Fettsäuren auf das Wachstum von Novikoffhepatomen

**Müller-Bergh, Larissa**, Dr. med.: Prognostische Wertigkeit von Faktor VIII, Von-Willebrand-Faktor-Antigen und Ristocetin-Cofaktor beim kolorektalen Karzinom

**Nuding, Anna**, Dr. med.: Lebertransplantation bei alkohol-toxischer Leberzirrhose

**Oppelt, Konrad**, Dr. med.: Einfluss der Fingerposition auf das Rupturverhalten des Ringband-



systems der Beugesehen der Finger und die dabei auftretenden Kräfte im Kadavermodell  
**Ostler, Nicole**, Dr. rer. nat.: Das Interferon-induzierte humane Guanylatbindungsprotein-1 ist ein neuer Remodellierungsfaktor des Aktin Zytoskeletts

**Pfeifer, Eva**, Dr. med.: Eine retrospektive Nachuntersuchung zum Vergleich minimalinvasiv anterolateral implantierter Hüfttotalendoprothesen mit dem lateralen Standardzugang nach Bauer und dem hinteren Zugang nach Moore  
**Schlechtweg, Alessandra**, Dr. med.: Morphologische Veränderungen im Oberen Sprunggelenk bei Höchstleistung im Spitzensport

**Stäber, Silke**, Dr. med.: Vergleichende Analyse prädiktiver und prognostischer Faktoren zwischen Patienten < 50 Jahre versus > 50 Jahre mit kolorektalem Karzinom – Eine Untersuchung des Erlanger Patientenkollektivs mit 1990 Patienten

**Thurau, Sandra**, Dr. med.: Lebensqualität und Sportfähigkeit nach Implantation einer Oberflächenersatzprothese am Hüftgelenk

**Urbaniak, Aleksandra**, Dr. med.: Klinische Ergebnisse der Perkutanen Transluminale Angioplastie bei chronisch kritischer Beinischämie vom Unterschenkeltyp

**Vassos, Nikolaos**, Dr. med.: Prognostische Bedeutung von Expression von beta 1 Integrin in kolorektalen Lebermetastasen

**Zepnik, Felicitas**, Dr. med.: Evaluation des peri- und postoperativen Verlaufs bei der minimalisierten Erlanger Trichterbrustkorrektur nach Hümmer

#### Promotion 2014

**Bochskanl, Wennemar**, Dr. med. dent.: Analyse der regulatorischen T-Zellen in Monozytapheresen gesunder Blutspender

**Caemmerer, Martin**, Dr. med. dent.: Analyse von T-Zellen in Stammzellkonzentraten aus Plazentarestblut

**Chudasama, Priya**, Dr. rer. nat.: Systematische Analyse der anti-apoptotischen Aktivität der KSHV Proteine mittels Chip-basierter Hochdurchsatz Transfektionstechnik

**CUI, Zhe**, Dr. med.: Long term outcome of the sacral nerve stimulation

**Hammon, Katrin**, Dr. med.: Ausprägung des HPA -1, -2, -3, -4, -5 und -15 Systems bei türkischen und deutschen Blutspendern

**Hausmann, Annekatrin**, Dr. med.: Gezielte Infektprevention bei Katheterv Verfahren zur postoperativen Schmerztherapie

**Heu, Franziska**, Dr. med.: Pilotstudie zum Einfluss einer Low-Level Lasertherapie auf die lokale Perfusions- und Oxygenierungssituation bei gesunden Personen

**Hohnheiser, Frederike**, Dr. med. dent.: Chirurgische Therapie von Karzinomen des Kolon transversum und der linken Flexur mit und ohne Erhalt des Kolon ascendens: Postoperative Komplikationen, Prognose und Lebensqualität

**Jenzer, Maximilian**, Dr. med.: Validierung und Regulation von Zielgenen einer GBP-1-assoziierten antiangiogenen Immunreaktion in Tumorendothelzellen aus dem kolorektalen Karzinom 2014

**Pohl, Johann**, Dr. med.: Neuroendokrine Tumore des Pankreas – eine Untersuchung an 82 operierten Patienten

**Schaal, Ute**, Dr. rer. biol. hum.: The role of Axin2 in colorectal cancer

**Selder, Doris**, Dr. med.: Rückverlagerung von protektiven Ileostomata: Früh- versus Spätverschluss. Eine nicht randomisierte monozentrische Pilotstudie

**Weber, Thomas**, Dr. rer. nat.: Accelerating drug evaluation by preclinical imaging: Monitoring pharmacodynamic and -kinetic activities of therapeutic antibodies in cancer xenograft models to improve treatment strategies

#### Habilitation 2014

**Perrakis, Aristotelis**, PD Dr. med.: Indikationswandel in der Tumor- und der Transplantationschirurgie der Leber

**Schellerer, Vera Simone Angela**, PD Dr. med.: Molekularbiologische Charakterisierung des desmoplastischen Gewebes beim kolorektalen Karzinom

**Schildberg, Claus**, PD Dr. med.: Das aktuelle Spektrum der Magen Chirurgie

#### Facharzt 2014

**Perrakis, Aristotelis**, PD Dr. med.

**Vassos, Nikolaos**, Dr. med.

#### Chirurgische Klinik

Transfusionsmedizinische und

Hämostaseologische Abteilung

#### Promotion 2013

**Brenner, Lukas**, Dr. med.: Auswirkung der Transportdauer und Transporttemperatur des Plazentarestblutes auf die Qualität der hämatopoetischen Zellen in daraus hergestellten kryokonservierten Stammzellpräparationen

**Stützer, Tobias**, Dr. med.: Von-Willebrand-Faktor (vWF), Faktor-VIII-Spiegel sowie frei und zellulär in Thrombozyten zirkulierende Wachstumsfaktoren der Angiogenese bei Patienten mit Colon-Karzinom in verschiedenen UICC-Stadien

#### Promotion 2014

**Born, Lena**, Dr. med.: Verträglichkeit von Leukozytapheresen bei Patienten mit Malignen Melanomen

**Braun, Timm**, Dr. med.: Frühzeitige Bestrahlung leukozytendepletierter Erythrozytenkonzentrate in der additiven Lösung SAG-M aus zwei Blutspendediensten am Tag +3

**Burk, Samaya**, Dr. med.: Optimierung des Buffy-Coat-Volumens bei Leukozytapheresen

**Niemeyer, Nicole**, Dr. med.: Orale Antikoagulation und Reisen: Reisegewohnheiten und reiseassoziierte Komplikationsraten oral antikoagulierter Patienten

**Rudolph, Pamela**, Dr. med.: Das Reiseverhalten von Patienten mit Hämophilie A und B – Ergebnisse einer multizentrischen Fragebogenstudie

#### Habilitation 2014

**Weiße, Dominik**, PD Dr. med.: Die thrombogenen Eigenschaften des Gefäßendothels und seiner unmittelbaren Umgebung

#### Chirurgische Klinik

Unfallchirurgische Abteilung

#### Promotion 2013

**Ranft, Tilo**, Dr. med. dent.: Drei-Jahres-Ergebnisse vorderer Kreuzbandplastikfixationen mittels RIGIDFIX® Cross Pin System unter Verwendung autologer Sehnentransplantate

#### Promotion 2014

**Cipa, Franziska**, Dr. med.: Vergleich von Osteophytenknorpel und hyalinem Gelenknorpel – Unterschiede auf molekularer und zellulärer Ebene

**Meier, Eva**, Dr. med.: Untersuchung einer neuartigen primären Knie totalendoprothese aus Keramik – biomechanische Tests und erste klinische Ergebnisse

**Stapel, Philipp**, Dr. med.: Beurteilung der Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit von erwachsenen Trisomie 21-Patienten mit operativ korrigiertem und nicht korrigiertem atrioventrikulärem Septumdefekt

#### Facharzt 2013

**Langenbach, Andreas**, Dr. med.

#### Zusatz Ausbildung 2013

**Schulz-Drost, Stefan**, Dr. med.: Spezielle Unfallchirurgie

#### Zusatz Ausbildung 2014

**Welsch, Götz**, Dr. med.: Spezielle Unfallchirurgie

#### Frauenklinik

Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

#### Promotion 2013

**Ellmann, Stephan**, Dr. med.: PTEN als Modulator von Östrogenrezeptor- und Tyrosinkinase-Signalwegen in Brust- und Endometriumkarzinomzellen unter Tamoxifenbehandlung

**Heim, Stefanie**, Dr. med.: Komplikationsrate, Patientenzufriedenheit und therapeutische Möglichkeiten der Vakuumsaugbiopsie

**Hofmiller, Bettina**, Dr. med.: Vergleich von Laparoskopischer Suprazervikaler Hysterektomie und Totaler Laparoskopischer Hysterektomie

**Meindl, Nicole**, Dr. med.: Auswirkungen von humanem Seminalplasma auf die Kontraktilität des extrakorporal-perfundierten, nicht-schwangeren Schweineuterus unter dem Einfluss von Progesteron

**Polier, Astrid**, Dr. med.: Kombination von RAD001 und Chloroquin zur Behandlung von Brustkrebs – eine Analyse der zellulären und molekularen Mechanismen

**Schölch, Daniel**, Dr. med.: Porcine uterus cryopreservation: An analysis of contractile function using different uterotonics

**Tänzer, Thorsten**, Dr. med.: Einflussfaktoren von Ärztinnen und Ärzten auf die Indikation unterschiedlicher Therapieoptionen in der kurativen und palliativen Situation von Patientinnen mit einem Mammakarzinom – Ergebnisse der Gut Informieren – Gemeinsam Entscheiden! Studie  
**Thieme, Franziska**, Dr. rer. biol. hum.: Analyse verschiedener humaner endogener retroviraler Hüllgene in Karzinomen des Ovariums und Endometriums

#### Promotion 2014

**Binder, Katja**, Dr. med.: Mustererkennung in digitalisierten Mammografien im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie

**Dietl, Anna Katharina**, Dr. med.: Schwangerschaft, Geburt und fetalem Outcome bei fortgeschrittenem maternalen Alter

**Gaaf, Kathrin**, Dr. med.: Zusammenhang zwischen mütterlicher Bindung, postpartaler Depression und kindlichen Entwicklungsauffälligkeiten bis zum 18. Lebensmonat

**Lotz, Laura**, Dr. med.: Does stimulation with human gonadotropins and gnRH agonist enhance and accelerate the developmental capacity of oocytes in human ovarian tissue xenografted into scid mice?

**Reiß, Marion**, Dr. med. dent.: Können Gewicht und Gewichtspersentile bei Geburt bereits im frühen 2. Trimenon vorhergesagt werden? Eine prospektive Studie mit neuen Ultraschall- und Fruchtwasserparametern

**Sauer, Stephanie**, Dr. med.: Die Rolle der Stopmutation im ERV3-1-Hüllprotein bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und Minderansprechen auf eine In-vitro-Fertilisationsbehandlung

**Seidl-Ertel, Janine**, Dr. med.: Dokumentationsaufwand einer Patientin mit einem Mammakarzinom von der Primärdiagnose bis zum Follow-up und den verbundenen Ressourcen

#### Habilitation 2013

**Faschingbauer, Florian**, PD Dr. med.: Fetales Monitoring mittels pränataler Sonografie

**Schrauder, Michael**, PD Dr. med.: Molekulare Marker für Diagnostik und Prognose beim Mammakarzinom

#### Habilitation 2014

**Heusinger, Katharina**, PD Dr. med.: Mammografische Dichte in Prävention, Früherkennung und Behandlung des Mammakarzinoms

**Jud, Sebastian**, PD Dr. med.: Neue Bildgebungsverfahren und Bildanalyse-Methoden in der Frauenheilkunde

**Mehlhorn, Grit**, PD Dr. med.: Untersuchungen von präinvasiven und invasiven Läsionen des weiblichen Genitaltraktes

#### Facharzt 2013

**Hein, Alexander**, Dr. med.

**Heusinger, Katharina**, Dr. med.

**Hildebrandt, Thomas**, Dr. med.

#### Facharzt 2014

**Fahlbusch, Christine**, Dr. med.

**Strahl, Olga**, Dr. med.

#### Zusatzausbildung 2013

**Löhberg, Christian**, PD Dr. med.: Gynäkologische Onkologie

#### Zusatzausbildung 2014

**Faschingbauer, Florian**, PD Dr. med.: Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin

**Hautmann, Simone**, Dr. med.: Gynäkologische Exfoliativzytologie

**Hüttner, Nina**, Dr. med.: Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren

**Renner, Stefan**, Prof. Dr. med.: Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin

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

Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

#### Promotion 2013

**Beck, Biancamaria**, Dr. med.: Verteilung magnetischer Nanopartikel in einem Arterienströmungsmodell in Abhängigkeit der Magnetfeldstärke und der Partikelgröße – Vorarbeiten für das genetische Drug Targeting

**Tratz, Erika**, Dr. med.: Auditorische Hirnrindenpotentiale auf einzelne Wörter und ganze Sätze bei Normalhörigen

**Walter, Markus**, Dr. med. dent.: Context Dependent Auditory Thresholds Determined by Brainstem Audiometry and Prepulse Inhibition in Mongolian Gerbils

#### Habilitation 2013

**Bohr, Christopher**, PD Dr. med.: Dreidimensionale Analyse der Stimmlippendynamik

**Psychogios, Georgios**, PD Dr. med.: Prognostische Faktoren bei Oropharynxkarzinomen

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

Phoniatrie und Pädaudiologische Abteilung

#### Promotion 2013

**Bartke, Betina Eva Katrin**, Dr. med. dent.: Perzeptive und maschinelle Stimm- und Sprechanalyse bei chronischer Laryngitis und T1-Stimmlippenkarzinomen

**Gleißner, Harald**, Dr. med. dent.: Validität der Elternfragebögen FRAKIS und ELAN bei der Vorseorgeuntersuchung U7

**Hüttner, Björn**, Dr.-Ing.: Biomechanical Analysis Methods for Substitute Voice Production

**Luegmair, Georg**, Dr.-Ing.: 3D Reconstruction of Vocal Fold Surface Dynamics in Functional Dysphonia

**Rogal, Marcin**, Dr. med. dent.: Analyse akustischer Phonationssignale bei in vitro Halbkehlkopfexperimenten

**Seiferlein, Eva**, Dr. med. dent.: Zusammenhang zwischen der Krankheitsverarbeitung und der subjektiven Einschätzung der stimmbezogenen Lebensqualität von Patienten nach Entfernung von T1- und T2-Larynx Tumoren

#### Promotion 2014

**Hempel, Eric**, Dr. med.: In vitro Experimente am Kehlkopfpräparat: Einfluss der Änderung der Adduktionskräfte und des subglottalen Druckes auf die 3D-Stimmlippenbewegung und die Akustik

**Kersting, Jan**, Dr. med. dent.: Erhebung und statistische Auswertung einer Kontrollgruppe zur Validierung der automatischen Verständlichkeitsanalyse durch Spracherkennungssysteme

**Mathies, Dorothea**, Dr. med.: Deformationseigenschaften der Epithelschicht von humanen Stimmlippen anhand von Hemilarynxexperimenten

**Prudil, Stefan**, Dr. med. dent.: Dreidimensionale Stimmlippenbewegungen im exzidierten Schweinemodellkehlkopf

**Reiß, Franziska Elisa**, Dr. med. dent.: Selbst- und Fremdbewertung der Stimmqualität nach Larynxteilresektion

**Reuter, Anne**, Dr. med.: 3D – Schwingungsanalyse künstlicher Stimmlippen

**Schmarje, Anne**, Dr. med. dent.: Retrospektive Analyse der Stimmbewertung bei Patienten mit funktioneller Dysphonie

**Schulz, Aneliya**, Dr. med. dent.: Validierung eines automatischen Sprechanalyseverfahrens mit Sprechproben von Kindern und Jugendlichen mit einer isolierten Gaumenspalte

**Xue, Ning**, Dr.-Ing.: Automated Model-Based Semantic Registration of Multimodal MR Image Data

#### Facharzt 2013

**Bohr, Christopher**, Prof. Dr. med.

#### Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

#### Promotion 2014

**Glöckler, Anne**, Dr. med. dent.: Proteinkontaktdermatitis: Untersuchung von Häufigkeit und Prädispositionsfaktoren im Kollektiv der Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen und des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) 1998-2008

**Güll, Ina**, Dr. med.: Bedeutung der Heparinallergie im Kollektiv der Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen (1999 – 2009)

**Streiff, Laura**, Dr. med.: Calcitonin zur systemischen Therapie der progressiven Sklerodermie – eine Verlaufsbeobachtung mit Patientenbefragung

#### Habilitation 2013

**Renner, Regina**, PD Dr. med.: Chronische Wunden: Beeinflussungsfaktoren und mathematische Beschreibung des Heilungsverlaufs

**Habilitation 2014**

**Lechmann, Matthias Johannes**, PD Dr. rer. nat.: CD83 und TSLP als Modulatoren der Immunantwort

**Hautklinik**

Immunmodulatorische Abteilung

**Promotion 2014**

**Burkard, Miriam**, Dr. rer. nat.: Podocytes as non-hematopoietic professional antigen-presenting cells

**Eckhardt, Jenny**, Dr. rer. nat.: Soluble CD83 (sCD83) and Thymic stromal lymphopoietin (TSLP): Modulators of the Immune System

**Kreiser, Simon**, Dr. rer. nat.: Analyses of a CD83-expressing regulatory murine T cell population

**Heilingloh, Christiane Silke**, Dr. rer. nat.: Modulationen des CD83-Moleküls durch Infektion reifer dendritischer Zellen mit Herpesviren

**Habilitation 2014**

**Lechmann, Matthias Johannes**, PD Dr. rer. nat.: CD83 und TSLP als Modulatoren der Immunantwort

**Herzchirurgische Klinik**

Lehrstuhl für Herzchirurgie

**Promotion 2013**

**Eckl, Sebastian**, Dr. med.: Die Kombination von Clopidogrel und Everolimus verhindert die Ausbildung der Transplantatarteriosklerose

**Promotion 2014**

**Pantele, Siegrun**, Dr. med.: Die MitroFix-Prothese – eine neue Option im Bereich der Mitralklappenrekonstruktion

**Pizon, Marek**, Dr. med.: Bedeutung der epikardialen Ablation bei begleitendem Vorhofflimmern für den Spiegel des Atrialen Natriuretischen Peptides und die Vorhoffunktion in sechsmonatiger Nachbeobachtung. Prognostiziert der präoperative ANP-Spiegel die Ergebnisse der Ablation?

**Rahimilaleh, Farokh**, Dr. med.: Postoperatives Follow-up und Langzeitergebnisse nach einer Mitralklappenrekonstruktion

**Humangenetisches Institut**

Lehrstuhl für Humangenetik

**Promotion 2013**

**Götz, Manuela**, Dr. med.: Identifizierung von Genen für mentale Retardierung: Mutatinscreening im GRIK2-Gen und Analyse von Kandidatengen bei unbalancierter Translokation der(14)t(14;20)(q32.33;p13)

**Hofmann, Kristin**, Dr. rer. nat.: Aufklärung seltener humaner Entwicklungsstörungen mittels molekularer Karyotypisierung

**Jeschke, Jana**, Dr. rer. nat.: Analyse genomweiter Veränderungen der DNA Methylierung in Brustkrebs zur Identifizierung von Biomarkern für die Prognose und Mechanismen der Tumorgenese

**Kraft, Michael**, Dr. rer. nat.: Molekulargenetische Charakterisierung konstitutioneller chromosomaler Translokationen zur Positionsklonierung krankheitsverursachender Gene

**Röthel, Kristina**, Dr. med.: Analyse des Gens CLIP2 als Kandidatengen für mentale Retardierung

**Zweier, Markus**, Dr. rer. nat.: Aufklärung der mentalen Retardierung beim 5q14.3q15 Mikrodeletionssyndrom

**Promotion 2014**

**Gregor, Anne**, Dr. rer. nat.: Identifizierung und Charakterisierung genetischer Ursachen bei Mentaler Retardierung

**Nelkenbrecher, Claudia**, Dr. rer. nat.: Molekulare Analysen zur Funktion von SPOC1 (PHF13) in der epigenetischen Regulation der Spermatogenese mit Hilfe eines Spoc1-/-Mausmodells

**Habilitation 2013**

**Zweier, Christiane**, PD Dr. med.: Klinische, genetische und funktionelle Charakterisierung mentaler Retardierung

**Kinder- und Jugendklinik**

Lehrstuhl für Kinderheilkunde

**Promotion 2013**

**Dawood, Yousif Louay**, Dr. med.: Verifikation von im plazentaren Genarray identifizierten, endokrinen Biomarkern für intrauterine Wachstumsrestriktion in vivo und deren Regulation durch Hypoxie in plazentaren Zellen in vitro

**Dinkel, Christina**, Dr. med.: Die Bedeutung des Integrins alpha 8 beta 1 für die Zellaktivierung in der Pathogenese der Fibrose

**Fährmann, Nina**, Dr. med.: Intrauterine Wachstumsrestriktion der Ratte: Charakterisierung hormoneller Einflüsse am Modell der dukalen Morphogenese der pubertären Brustdrüse

**Jobst, Eva**, Dr. med.: Metabolische Programmierung des renal-intrinsischen Leptin-Neuropeptid Y-Systems mit renalem Funktionsverlust nach postnataler Hyperalimentation

**Nitz, Alexandra**, Dr. med.: Prospektive evaluation of cisplatin- und carboplatin-mediated ototoxicity in paediatric and adult soft tissue and osteosarcoma patients

**Yang, Xiaojun**, Dr. med. dent.: Untersuchung der neuronalen Differenzierungsfähigkeit eines aus CD133-positiven humanen Nabelschnurblutzellen gewonnenen Stammzellklons

**Promotion 2014**

**Kaiser, Agnes**, Dr. med.: Die Rolle der antimikrobiellen Peptide und des E-Cadherins in der Pathogenese der Nekrotisierenden Enterokolitis

**Lendzian, Lisa**, Dr. med.: Rolle des TGF- $\beta$  Systems in der Lungenentwicklung nach intrauteriner Wachstumsrestriktion in der Ratte

**Madeja, Julia**, Dr. med.: Untersuchungen zum Längenwachstum bei Kindern mit CHARGE-Syndrom

**Pichl, Carolin**, Dr. med.: Untersuchung zum Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen mit einem Adrenogenitalem Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt (AGS)

**Reif, Fabian**, Dr. med.: Dopplersonographische Flussmessungen der Blutströmung in den Vertebralartern bei Neugeborenen mit Erhebung von Normwerten der Flussgeschwindigkeiten, Übersicht über krankhafte Blutströmungen der hirnstammversorgenden Arterien und Häufigkeit anatomischer Varianten der Vertebralartern in einem Normalkollektiv

**Facharzt 2013**

**Fahlbusch, Fabian**, Dr. med.

**Kusnik, Stefan**, Dr. med.

**Facharzt 2014**

**Freund, Johanna**, Dr. med.

**Hammersen, Johanna**, Dr. med.

**Leyh, Jörg**

**Marek, Ines**, Dr. med.

**Menendez-Castro, Carlos**, Dr. med.

**Wolf, Paul**, Dr. med.

**Zusatzausbildung 2013**

**Galiano, Matthias**, Dr. med.: Kinder-Nephrologie

**Zusatzausbildung 2014**

**Chada, Martin**, Dr. med.: Kinder-Hämatologie und -Onkologie

**Fahlbusch, Fabian**, Dr. med.: Sonografie DEGUM I

**von Goessel, Heiko**, Dr. med.: Kinder-Hämatologie und -Onkologie

**Naumann-Bartsch, Nora**, Dr. med.: Kinder-Hämatologie und -Onkologie

**Nögel, Stephanie**, Dr. med.: Neuropädiatrie

**Kinder- und Jugendklinik**

Kinderkardiologische Abteilung

**Habilitation 2013**

**Glöckler, Martin**, PD Dr. med: Therapeutischer Nutzen neuer Computertomografie-Techniken in der Kinderkardiologie

**Zartner, Peter**, PD Dr. med.: Entwicklung und Anpassung der Herzschrittmacher- und Defibrillator Therapie an die Erfordernisse bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern

**Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie**

Lehrstuhl für Innere Medizin I

**Promotion 2013**

**Franke, Julia**, Dr. med.: Untersuchungen zur Entwicklung von Depression und Angststörungen bei Hashimoto-Thyreoiditis

**Gottfried, Angelina**, Dr. med.: Langzeiterfolg der endoskopischen Ballondilatation im Vergleich zu operativen Verfahren bei der Therapie von Morbus Crohn bedingten Darmstenosen  
**Hashimi, Zarlusht**, Dr. med.: Etablierung eines hepatozytenspezifischen siRNA-Transfektionssystems zur gezielten Therapie viraler Hepatiden und assoziierter Folgekrankheiten  
**Kersten, Sven**, Dr. med.: Auswertung einer palliativen systemischen Chemotherapie mit Gemcitabin und hochdosiert 5-Fluorouracil als 24h-Infusion bei Patienten mit metastasierten Karzinomen des Gallenwegssystems

#### Habilitation 2013

**Zopf, Steffen**, PD Dr. med.: Epigenetische Modulation in der Therapie gastrointestinaler Tumoren

#### Habilitation 2014

**Fuchs, Florian Siegfried**, PD Dr. med.: Neue Verfahren zur endobronchialen Diagnostik von Lungenerkrankungen  
**Ganslmeyer, Marion**, PD Dr. med.: Epidemiologische Entwicklung und neue therapeutische Ansätze zur Behandlung des HCC  
**Görtz, Rüdiger Stephan**, PD Dr. med.: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) – Elastometrie der Leber  
**Weigmann, Benno Johannes**, PD Dr. rer. nat.: Analyse von molekularen Transkriptionsfaktoren in entzündlichen Darmerkrankungen  
**Wirtz, Stefan Joachim**, PD Dr. rer. nat.: Cellular and molecular aspects of cytokine functions in inflammatory diseases – Studies about the role of IL-27, IL-33 and IL-35 in the context of infection and inflammation

#### Facharzt 2013

**Atreya, Raja**, Prof. Dr. med.  
**Görtz, Rüdiger Stephan**, PD Dr. med.  
**Hildner, Christine**, Dr. med.

#### Facharzt 2014

**Egger, Cornelia**, Dr. med.  
**Hagel, Alexander**, Dr. med.  
**Quast, Stefan**, Dr. med.

#### Zusatzausbildung 2013

**Wildner, Dane**, Dr. med.: Gastroenterologie

#### Zusatzausbildung 2014

**Albrecht, Heinz**, Dr. med.: Gastroenterologie  
**Zirlik, Sabine**, Dr. med.: Palliativmedizin  
**Zopf, Steffen**, PD Dr. med.: Gastroenterologie

### Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin II

#### Promotion 2013

**Barthel, Thomas**, Dr. med.: Einfluss von Statinen auf die Expression von TGF- $\beta$ 1, VAR-1, Eotaxin3 und MIG als inflammatorische Trigger hu-

maner hochgradig stenosierter und verkalkter Aorterkappen

**Gnutzmann, Daniel**, Dr. med.: Growing Cardiospheres and Cardiosphere Derived Cells and Characterization thereof by FACS Analysis

**Kronfeldner, Helmut**, Dr. med.: Kultivierung und Charakterisierung von potentiellen kardialen Progenitorzellen

**Rieger, Andreas**, Dr. med.: Einfluss von Statinen, Niereninsuffizienz, Chlamydia pneumoniae-Infektion und Toll-like-Rezeptordefekten auf die Maturation und Funktion Dendritischer Zellen bei der Atherogenese im Mausmodell

**Wörner, Anja**, Dr. med.: Zelluläre und hämodynamische Mechanismen der Entstehung von atherosklerotischen Plaques an Gefäßbifurkationen und die vermehrte Destabilisierung fortgeschrittener Läsionen an der proximalen Plaque-Schulter

#### Promotion 2014

**Lutter, Christoph**, Dr. med.: Einfluss der Mikrostrukturierung von Stentoberflächen auf die Stentendothelialisierung

**Nothhaft, Matthias**, Dr. med.: Einfluss von mikrostrukturierten Oberflächen auf die Hämostabilität und Funktionalität von Stents

**Rost, Marie-Charlotte**, Dr. med.: Quantifizierung der Infarkttransmuralität nach akutem Myokardinfarkt mittels echokardiographischer Funktionsparameter in körperlicher Ruhe

**Schiessl, Susanna**, Dr. med. dent.: Volumetrie epikardialen Fetts in kontrastverstärkten und nativen Datensätzen der kardialen Computertomographie

### Medizinische Klinik 3 –

### Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin

#### Promotion 2013

**Albrecht, Andreas**, Dr. med.: The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT

**Aschenberg, Sophie**, Dr. med.: Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers

**Dandorfer, Stefan**, Dr. med.: Differences in the Patient's and the Physician's Perspective of Disease in Psoriatic Arthritis

**Derer, Anja**, Dr. rer. nat.: Die Funktion von RSK2 und IL-36 in synovialen Fibroblasten und entzündlicher Arthritis

**Finzel, Stephanie**, Dr. med.: Die hochauflösende periphere quantitative Computertomografie (High-resolution peripheral quantitative CT, hr-pQCT): Neue Einblicke in die Arthritis 213

**Grötsch, Bettina**, Dr. rer. nat.: Role of the AP-1 transcription factor Fra1 in B cell development and activation

**Mühlbauer, Carolin**, Dr. med.: Charakterisierung der knöchernen sowie synovialen Veränderungen bei Daumensattelgelenksarthrose

**Ruiz-Heiland, Gisela**, Dr. rer. biol. hum.: Signalwege des inflammationsgetriebenen Umbaus von Knochen und Gelenken. Analyse der Effekte

einer Modulation der Wnt- und Hedgehog Signalwege auf die experimentelle Arthritis

**Scherbel, Carina**, Dr. rer. nat.: The Role of the Nuclear Receptor PPAR $\beta$ /d in the regulation of Wnt-Signaling and Bone Homeostasis

**Weingärtner, Simon**, Dr. med. dent.: Pomalidomide is effective for prevention and treatment of experimental skin fibrosis

**Zerr, Pawel**, Dr. rer. nat.: Evaluation neuer molekularer Ansätze für die Behandlung der Fibrose

#### Promotion 2014

**Englbrecht, Matthias**, Dr. rer. biol. hum.: Interaktion von körperlicher Funktion und emotionalem Befinden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und deren Auswirkung auf die empfundene Krankheitsaktivität und die Anwendung von Strategien zur Situationsbewältigung

**Herz, Barbara**, Dr. med.: Osteitis and synovitis, but not bone erosion, is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of patients with rheumatoid arthritis

**Ipseiz, Natacha**, Dr. rer. nat.: The role of the nuclear receptor Nr4a1 as mediator of the anti-inflammatory effects of apoptotic cells

**Krämer, Marlene**, Dr. med.: Inhibition of H3K27 histone trimethylation activates fibroblasts and induces fibrosis

**Lin, Neng-Yu**, Dr. rer. nat.: Die Rolle der Autophagie in der Knochenremodellierung

**Reis, Petra**, Dr. med.: Krankheitsverarbeitung und Lebensqualität bei Patienten mit primären systemischen Vaskulitiden

**Schauer geb. Schorn, Christine**, Dr. rer. nat.: Mechanisms of monosodium urate induced inflammation

#### Habilitation 2013

**Stock, Michael**, PD Dr. rer. nat.: Neue Gene in Entwicklung und Pathogenese des Skeletts

#### Habilitation 2014

**Krönke, Gerhard**, PD Dr. med.: Die Rolle von Lipidoxidationsprodukten in der Pathogenese chronisch-entzündlicher Erkrankungen

### Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin IV

#### Promotion 2013

**Bauernschubert, Philipp**, Dr. med.: Eingeschränkte Vasodilatation retinaler Widerstandsgefäße bei Patienten mit essentieller Hypertonie

**Breyer, Johannes**, Dr. med.: Bedeutung von Rho-Kinasen für das Genexpressions- und Migrationsverhalten mikrovaskulärer Endothelzellen

**Hummel, Diana**, Dr. med.: Dihydropyridine calcium antagonists are associated with increased albuminuria in treatment-resistant hypertensives

**Schuster, Iris**, Dr. med.: Prospektive Studie über die Endothelfunktion renaler Gefäße bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2



**Promotion 2014**

**Jagus, Lisa**, Dr. med.: Eine gestörte Angiogenese unterscheidet einen malignen von einem nicht-malignen Verlauf der experimentellen renovaskulären Hypertonie

**Jobst-Schwan, Tilman**, Dr. med.: Die endozytotische Aufnahme des antiapoptotischen Proteins Survivin wird im proximalen Tubulus der Niere durch Megalin vermittelt

**Habilitation 2013**

**Ott, Christian**, PD Dr. med.: Erfassung der Endothelfunktion beim vaskulären Risikopatienten  
**Ritt, Martin**, PD Dr. med.: In vivo Untersuchungen früher Veränderungen in der retinalen Mikrozirkulation: Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren und -indikatoren sowie hämorrhologischen Parametern

**Habilitation 2014**

**Weidemann, Tilman Alexander**, PD Dr. med.: Gewebsspezifische Funktionen der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren – Untersuchungen in vitro und in vivo mit genetischen Modellen

**Facharzt 2013**

**Bock, Dieter**, Dr. med.: Innere Medizin und Nephrologie  
**Dahlmann, Anke**, Dr. med.: Innere Medizin und Nephrologie  
**Forster, Christian**, Dr. med.: Innere Medizin und Nephrologie  
**Moye, Brigitte**, Dr. med.: Innere Medizin und Nephrologie  
**Raabe, Andrea**, Dr. med.: Innere Medizin  
**Schödel, Johannes**, Dr. med.: Innere Medizin

**Facharzt 2014**

**Arrenberg, Alik**, Dr. med.: Innere Medizin und Nephrologie  
**Herbst, Larissa**, Dr. med.: Innere Medizin  
**Kistner, Iris**, Dr. med.: Innere Medizin  
**Moye, Brigitte**, Dr. med.: Innere Medizin  
**Ott, Christian**, PD Dr. med.: Innere Medizin und Nephrologie  
**Pfau, Anja**, Dr. med.: Innere Medizin  
**Weidemann, Tilmann Alexander**, PD Dr. med.: Innere Medizin und Nephrologie

**Medizinische Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie**

Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie

**Promotion 2013**

**Bösl, Karina**, Dr. med.: Die Rolle der Natürlichen Killerzellen bei der spezifischen T-Zellantwort im Rahmen der Tumormunität  
**Britting, Sabine**, Dr. rer. nat.: Induktion und Charakterisierung einer T-Zellantwort gegen das uveale Melanom  
**Feulner, Julian**, Dr. med.: 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

**Heinrich, Stefan**, Dr. med.: Zytotoxische Funktion von T-Lymphozyten gegen Melanomzellen nach in vitro Stimulation mit einem Melanoma chondroitin sulfate proteoglycan (MCSP)xCD3 bispezifischen Antikörper

**Schauenberg, Philipp**, Dr. med.: Aktivitäts- und Verlaufparameter unter neu initiierte Therapie mit Antagonisten gegen Tumornekrosefaktor alpha: Infliximab, Etanercept und Adalimumab im Vergleich

**Promotion 2014**

**Mayer, Friederike**, Dr. med.: Der Einfluss natürlicher Killerzellen auf die Tumormunität in einem Doxorubicin-abhängigen murinen Vakzinierungsmodell

**San Nicoló, Katja**, Dr. med.: Retrospektive Analyse zur Überprüfung der Wirksamkeit von Antibiotika-beschichteten zentralvenösen Venenkathetern bei hämatologischen Patienten

**Habilitation 2013**

**Mougiakakos, Dimitrios**, PD Dr. med.: Die redox-assoziierte Immunregulation und ihre Implikationen für maligne und entzündliche Erkrankungen

**Habilitation 2014**

**Kremer, Anita**, PD Dr. med.: HLA Klasse II restringierte Antigene in Graft-versus Leukämie Effekt und Graft-versus-Host Erkrankung nach allogener Stammzelltransplantation

**Facharzt 2014**

**Weidinger, Martina**, Dr. med.

**Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene**  
 Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie
**Promotion 2013**

**Friedrich, Diana**, Dr. rer. nat.: Hypertonizität und Entzündung

**Jebran, Ahmad-Fawad**, Dr. med.: In vivo und in vitro Wirkung von pharmazeutischem Natriumchlorit bei der kutanen Leishmaniose

**Niedzielska, Magdalena**, Dr. rer. nat.: The role of DUSP16 and DUSP9 in the Innate Immune System

**Promotion 2014**

**Eckart, Rita**, Dr. rer. nat.: Charakterisierung der anti-apoptotischen Aktivität des Coxiella burnetii Typ IV Effektorproteins AnkG

**Klingenbeck, Leonie**, Dr. rer. nat.: Manipulation of host cell apoptosis by Coxiella burnetii type IV secretion system effector proteins CaeA and CaeB

**Wenzel, Jens**, Dr. rer. nat.: Regulation of TLR-induced macrophage responses by cytoskeleton-associated phosphoproteins

**Habilitation 2014**

**Jantsch, Jonathan**, PD Dr. med.: Regulation der Immunantwort und Infektionsabwehr durch periphere Milieufaktoren

**Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik**

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

**Promotion 2013**

**Kwon, Yeeun**, Dr. med. dent.: Bewertung der Bedeutung von MAGE-A Expressionsanalysen zur Einschätzung des Risikos der malignen Transformation von Leukoplakien

**Promotion 2014**

**Kaufmann, Christina**, Dr. med. dent.: Retrospektive Analyse der mikrovaskulär gestützten Rekonstruktion an der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren

**Köpple, Markus**, Dr. med. dent.: Vergleichende tierexperimentelle Studie dreier verschiedener Implantatsysteme mit unterschiedlichen Oberflächenmodifikationen

**Mitsimponas, Konstantinos**, Dr. med.: Der mikrovaskulär anastomosierte Skapula-/Paraskapulalappen als ein zuverlässiger Rekonstruktionsverfahren im Kopf- Hals Bereich: Eine retrospektive Analyse von 130 Rekonstruktionen, die in einem Zeitraum von 5 Jahren in einer Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik durchgeführt wurden

**Rapp, Anja**, Dr. med. dent.: Parodontaler Status der Zähne im Spaltbereich nach sekundärer und tertiärer Osteoplastik bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten

**Wahabzada, Hommeira**, Dr. med. dent.: Knochenaugmentation mittels periimplantärer Elimination des ortsständigen Periosts

**Habilitation 2013**

**Stockmann, Philipp**, PD Dr. med. Dr. med. dent.: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrosen des Kiefers

**Habilitation 2014**

**Wehrhan, Gunther Falk**, PD Dr. med. Dr. med. dent.: Spezifische Signaltransduktion der Regeneration kraniofazialer Gewebe

**Neurochirurgische Klinik**  
 Lehrstuhl für Neurochirurgie
**Promotion 2014**

**Fan, Zheng**, Dr. rer. biol. hum.: Der Einfluss von Dexamethason bei tumorassoziierten Degenerations- und Angiogenese Prozessen

**Neurologische Klinik**

Lehrstuhl für Neurologie

**Promotion 2013**

**Lins, Anna**, Dr. med.: Diagnostischer Wert der Verteilung der regionalen Hirnperfusion im SPECT bei verschiedenen Demenzformen mittels reduktionistischer Analyse prinzipieller Komponenten

**Machold, Kristin**, Dr. med.: Experimentelle Ansätze zur Anwendung von Granulocyten-Kolonie stimulierendem Faktor als Therapie bei intrazerebraler Blutung an der Ratte

**Stark, David**, Dr. med.: Hypertone Kochsalzlösung bei erhöhtem intrakraniellen Druck aufgrund einer schweren akuten zerebrovaskulären Erkrankung – Untersuchung

**Türk, Matthias**, Dr. med.: Dopaminerge Differenzierung adulter humaner hippocampaler Stammzellen

**Promotion 2014**

**Beuscher, Vanessa**, Dr. med.: Induktion zytrotektiver Mechanismen als Schutz für Endothelzellen gegenüber einer Schädigung durch 7-Ketcholeserol

**Herfurth, Kirsten**, Dr. rer. biol. hum.: Vergleichende Sprachlateralisation und Lokalisation mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und Magnetenzephalographie in der präoperativen Diagnostik der pharmako-resistenten Epilepsien, validiert am Wada-Test

**Lang, Johannes**, Dr. med.: S100B als Marker für Lewy-Körper-Erkrankungen: Eine Fall-Kontroll-Studie mit Bestimmung von Einzelbasen-Polymorphismen und Serum- und Liquorwerten

**Möbius, Cornelia**, Dr. med.: Prognose des ischämischen Schlaganfalls in der älteren Bevölkerung: Evaluation des SPAN-100-Index

**Olmes, David-Gerhard**, Dr. med.: Beteiligung der adulten Neurogenese bei schizophrenen Psychosen

**Stadler, Peter**, Dr. med.: Altersabhängige Effekte aggressiv bewerteter Musik auf die autonome Arousal-Antwort

**Ullah, Jasmin**, Dr. med.: Sensitivität und Spezifität von Pyramidenbahnzeichen – Die besondere Bedeutung von Clauss und Babinski

**Habilitation 2013**

**Derfuß, Tobias**, PD Dr. med.: Die Rolle von Antikörpern bei der Pathogenese der Multiplen Sklerose

**Waschbisch, Annette**, PD Dr. med.: Mechanismen der Immunregulation bei entzündlichen Erkrankungen des Muskels und des Zentralnervensystems

**Facharzt 2013**

**Intravooth, Tassanai**, Dr. med.

**Kipphuth, Ines**, Dr. med.

**Nickel, Florian**, Dr. med.

**Stallforth, Sabine**, Dr. med.

**Zusatzausbildung 2013**

**Köhrmann, Martin**, PD Dr. med.: Geriatrie/Spezielle Intensivmedizin

**Olmes, David-Gerhard**, Dr. med.: Notfallmedizin

**Seifert, Frank**, PD Dr. med.: Geriatrie/Spezielle Intensivmedizin

**Neurologische Klinik**

Molekular-Neurologische Abteilung

**Promotion 2013**

**May, Verena**, Dr. rer. nat.: Zelluläre Plastizität im zentralen Nervensystem bei Synukleinopathien

**Promotion 2014**

**Kalis, Johannes**, Dr. med. dent.: Korrelation der Riechfunktion und des Bulbus-olfactorius-Volumens mit der motorischen Einschränkung beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

**Kalis, Nina**, Dr. med. dent.: Korrelation des Bulbus-olfactorius-Volumens mit der Riechfunktion in der Frühdiagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms

**Pöhler, Anne-Maria**, Dr. rer. nat.: The autophagy-lysosomal-pathway in aggregation, release, and toxicity of alpha-synuclein

**Neuropathologisches Institut**

Lehrstuhl für Neuropathologie

**Promotion 2013**

**Stangl, Regina**, Dr. med.: Mutationsanalyse von Axin2/Conductin bei Patienten mit Hypophysenadenomen und Kraniopharyngeomen

**Türk, Matthias**, Dr. med.: Dopaminerge Differenzierung adulter humaner hippocampaler Stammzellen

**Promotion 2014**

**Stache, Christina**, Dr. rer. nat.: Molekulare und zelluläre Grundlagen des Wachstumsverhaltens humaner Kraniopharyngeome

**Nuklearmedizinische Klinik**

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

**Promotion 2013**

**Menges, Mareen**, Dr. med.: I-131 SPECT/CT in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma

**Promotion 2014**

**Beck, Michael**, Dr. med.: Anwendung des 3D-Ultraschalls in der Diagnostik von Schilddrüsenknoten – Vergleich mit dem konventionellen 2D-Ultraschall

**Bennewitz, Christian**, Dr. med.: Computergestützte Auswertung der anatomischen Genauigkeit einer SPECT/CT Bildgebung von Läsionen im Hals und Oberbauch

**Sumer, Johannes**, Dr. med.: SPECT/CT in Patients with Lower Back Pain after Lumbar Fusion Surgery

**Habilitation 2013**

**Schmidt, Daniela**, PD Dr. med.: Bedeutung der SPECT/CT als neues bildgebendes Verfahren für die Diagnostik beim Schilddrüsenkarzinom

**Pathologisches Institut**

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

**Promotion 2013**

**Görgens, Jennifer**, Dr. med. dent.: Einflussfaktoren auf die Rezidivrate beim DCIS

**Promotion 2014**

**Daniels, Marc**, Dr. med.: Molekulares, immunhistochemisches und Risikospektrum gastrointestinaler Stromatumore

**Facharzt 2014**

**Strehl, Johanna**, Dr. med.

**Pathologisches Institut**

Nephropathologische Abteilung

**Promotion 2013**

**Frank, Christina**, Dr. med.: Effekte verschiedener Therapiekonzepte auf kardiovaskuläre Veränderungen bei Systemischem Lupus erythematoses im Tiermodell

**Promotion 2014**

**Burkhardt, Miriam**, Dr. rer. nat.: Podozyten als nicht-hämatopoetische Antigen-präsentierende Zellen

**Danizcek, Carolin**, Dr. med.: Einfluss von sGC-Stimulator BAY 41-2272 auf kardiovaskuläre Veränderungen bei experimentellem Diabetes mellitus der Sprague-Dawley-Ratte

**Plastisch- und Handchirurgische Klinik**

Lehrstuhl für Plastische Chirurgie und Handchirurgie

Handchirurgie

**Promotion 2013**

**Kleinmann, Judith**, Dr. med.: Immunhistochemische Analysen des Musculus rectus abdominis Lappen am Schweinemodell unter extrakorporaler Perfusion

**Rother, Ulrich**, Dr. med.: Die mikrochirurgische Ausbildung in einem großen rekonstruktiven Zentrum

**Promotion 2014**

**Strobel, Leonie**, Dr. med.: Optimisation of bone tissue engineering concepts – The effects of biomaterials, growth factors and culture conditions on the osteogenic capacity of bone cells

**Psychiatrische und****Psychotherapeutische Klinik**

Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

**Promotion 2013**

**Bausch, Michaela**, Dr. med.: Gegensätzliche Auswirkungen von Depression und Antidepressive auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Fehlerquote

**Beck, Johannes**, Dr. med.: Aktivität der sezernierten sauren Sphingomyelinase im Blutplasma von alkoholabhängigen Patienten und ihr Verlauf im Entzug

**Bode, Jens**, Dr. med.: Die Aktivität der sauren Sphingomyelinase wird im Zellkulturmodell durch Zelldichte reguliert

**Düchs, Christina**, Dr. med.: Schlaganfallpatienten nach stationärer neurologischer Rehabilitation der Phase B und C: Durchführung von Heilmittelbehandlungen und Arztkontakte in einem Langzeitverlauf von 2,5 Jahren nach Entlassung

**Dygon, Dominika**, Dr. med.: Einfluss einer Serie hochfrequenter repetitiver Transkranieller Magnetstimulation auf Stimmung und affektive Symptome bei gesunden männlichen Probanden

**Friedrich, Kerstin Anne**, Dr. med.: Einfluss einer Serie hochfrequenter repetitiver Transkranieller Magnetstimulation auf kognitive Parameter bei gesunden männlichen Probanden

**Kießlinger, Jens Harro**, Dr. med.: HERPUD – Homocystein-inducible endoplasmic reticulum-resident ubiquitin-like domain member protein mRNA-Expression und Promotormethylierung bei Patientinnen mit Anorexia nervosa und Bulimia nervosa

**Lins, Anna**, Dr. med.: Diagnostischer Wert der Verteilung der regionalen Hirnperfusion im SPECT bei verschiedenen Demenzformen mittels reduktionistischer Analyse prinzipieller Komponenten

**Mühlbacher, Markus**, Dr. rer. nat.: Computer-aided methods for predicting and analyzing drug localisation and membrane permeability using molecular properties

**Satt, Florian**, Dr. med.: Die Auswirkungen verschiedener genetischer Polymorphismen auf die Tagesschlafigkeit beim Menschen

**Schilling, Nicole**, Dr. med.: Aktivität der Enzyme Monoaminoxidase A und Monoaminoxidase B im Serum depressiver Patienten

**Schipper, Theresa**, Dr. med.: Diagnostischer Wert der Liquorbiomarker Aβ42, Gesamt-Tau-Protein und Phospho-Tau für die Alzheimer-Demenz in der klinischen Routinediagnostik

**Schulz, Hans-Jürgen**, Dr. med.: Einfluss medizinischer und psychologischer Faktoren auf den Erfolg stationärer geriatrischer Rehabilitation

**Söhngen, Carmen**, Dr. med.: Sind für den C1-Stoffwechsel relevante Polymorphismen mit Hyperhomocysteinämie und DNA Hypermethylierung bei Alkoholabhängigkeit assoziiert?

**Veh, Katharina**, Dr. med.: Geschlechterunterschiede in der kortikalen Repräsentation der glücklichen und unglücklichen Liebe

**Viegas, Reena**, Dr. med.: Untersuchung zur Reliabilität und Validität eines neu entwickelten Leistungstests zur Erfassung fundamentaler Alltagsaktivitäten von Demenzkranken im Pflegeheim

**Wunschel, Michael**, Dr. med.: Untersuchung der DNA-Methylierung als pathogenetischer Faktor der Schizophrenie am Sox-10- und Reelinpromotor mit der RT-PCR und genomweit mit Hilfe der MS-RDA

## Promotion 2014

**Bacher, Alina**, Dr. med.: Einfluss selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer auf die Aktivität der sauren Sphingomyelinase, Expression der Tryptophan-Hydroxylase 2 und Expression des Methyl-CpG-Binding-Domain Protein 1 bei gesunden männlichen Probanden

**Elm, Cornelia**, Dr. med.: Veränderungen im Geruchssinn von Morbus-Crohn-Patienten

**Eska, Kathrin**, Dr. rer. biol. hum.: Prädiktoren der Institutionalisation bei Demenzpatienten im leichten und mittelschweren Stadium: eine prospektive Untersuchung im 4-Jahres-Zeitraum

**Fuchs, Kathrin**, Dr. med.: Charakterisierung der Ceramidase-Aktivität im Plasma gesunder und alkoholabhängiger Probanden

**Marquardt, Michael**, Dr. med.: Psychotherapie und Religion: Eine aktuelle Erhebung unter fränkischen Psychotherapeuten

**Schaller, Gerd**, Dr. med.: Einfluss einer Serie hochfrequenter repetitiver transkranieller Magnetstimulationen auf periphere BDNF Spiegel bei gesunden männlichen Probanden

**Seiler, Kristin**, Dr. med.: Wirkung von Glyceroltrinitrat auf die Expression der CGRP-Rezeptorkomponenten CLR und Ramp1 im Ganglion trigeminale der Ratte – eine immunhistochemische Untersuchung

**Wielopolski, Jan**, Dr. med.: Aktivitätsverhalten depressiver Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung

## Habilitation 2013

**Luttenberger, Katharina**, PD Dr. rer. biol. hum.: Neuropsychologische Diagnostik und nicht medikamentöse Therapie bei degenerativen Demenzen

## Habilitation 2014

**Grömer, Teja Wolfgang**, PD Dr. med.: Synaptischer Vesikeltransport in Gesundheit und Krankheit

## Facharzt 2013

**Burger, Pascal**, Dr. med.

**Fischer, Lisa Marie**, Dr. med.

**Schaller, Gerd**, Dr. med.

**Zimmermann, Rüdiger**, Dr. med.

## Facharzt 2014

**Grömer, Teja**, Dr. med.

**Rotter-Neubert, Andrea**, Dr. med.

**Spitzer, Philipp**, Dr. med.

**Wielopolski, Jan**, Dr. med.

## Zusatzausbildung 2014

**Müller, Helge**, Dr. med.: Zertifikat „Gerontopsychiatrie, -psychotherapie und -psychosomatik“

**Müller, Helge**, Dr. med.: Qualifikation „Verkehrsmedizinische Begutachtung“

**Spitzer, Philipp**, Dr. med.: Suchtmedizinische Grundversorgung

## Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit

## Habilitation 2013

**Kratz, Oliver**, PD Dr. med.: Aufmerksamkeits- und Inhibitionsprozesse bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und deren pharmakotherapeutische Modulation

## Facharzt 2013

**Wielan, Ann-Kristin**, Dr. med.

## Facharzt 2014

**Kleeaupt, Eva**, Dr. med.

## Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung

## Promotion 2013

**Zitarosa, Dino**, Dr. rer. biol. hum.: Belastungen, unerfüllte Bedürfnisse und Expressed Emotion bei Angehörigen von Erwachsenen mit Anorexia nervosa und Bulimia nervosa

**Brandl, Christina**, Dr. rer. biol. hum.: Executive functions in obese patients with and without regular binge eating

## Radiologisches Institut

Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

## Promotion 2013

**Dudek, Anna**, Dr. med.: Biochemische Bildgebung der lumbalen Bandscheibe mittels MRT unter Routinebedingungen bei 1.5 Tesla: Untersuchung der Reliabilität und Korrelation von T2- und T2\*-Messungen unter Optimierung von MRT-Akquisitionsparametern

## Promotion 2014

**Kappey, Hanna**, Dr. med.: Der Effekt von Calyculin A auf die Dephosphorylierung des Histons-H2AX nach der strahleninduzierten Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen in menschlichen Blutlymphozyten

**Knott, Michael**, Dr. med.: Ist die limitierte Zwei- und Drei-Schicht Perfusion der Ganzhirn-Perfusion zur Indikationsstellung einer Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster bei akuter zerebraler Ischämie gleichwertig?

**Schiessl, Susanna**, Dr. med. dent.: Volumetrie epikardialen Fetts in kontrastverstärkten und nativen Datensätzen der kardialen Computertomographie

**Schröder, Tim**, Dr. med.: Einfluss einer neuen Software für CT-gesteuerte Biopsien auf Zugangswinkel, Effektivität und Komplikationsrate

**Habilitation 2013**

**Heinrich, Marc**, PD Dr. med.: Kontrastmittel-induzierte Nephropathie  
**Meier-Meitingner, Martina**, PD Dr. med.: Ansätze zur Verbesserung der Diagnostik von Brusttumoren

**Habilitation 2014**

**Wüst, Wolfgang**, PD Dr. med.: Kardiale Bildgebung mit CT Techniken

**Facharzt 2013**

**Kammerer, Ferdinand**, Dr. med.  
**Kramer, Manuel**, Dr. med.  
**Melzer, Katja**, Dr. med.  
**Schwab, Ina**, Dr. med.

**Facharzt 2014**

**Brand, Michael**, Dr. med.  
**Eller, Achim**, Dr. med.  
**Kratz, Susanne**, Dr. med.  
**Prause, Sabine-Selin**, Dr. med.  
**Saake, Marc**, Dr. med.  
**Wüst, Wolfgang**, Dr. med.

**Zusatzausbildung 2014**

**Schlechtweg, Philipp**, Dr. med.: Ärztliches Qualitätsmanagement

**Radiologisches Institut****Neuroradiologische Abteilung****Promotion 2013**

**Hempel, Susanne**, Dr. med.: Veränderung der fraktionellen Anisotropie bei glaukomatöser Optikusatrophie. Eine Untersuchung am 3 Tesla MRT

**Promotion 2014**

**Knott, Michael**, Dr. med.: Ist die limitierte Zwei- und Drei-Schicht Perfusion der Ganzhirn-Perfusion zur Indikationsstellung einer Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster bei akuter zerebraler Ischämie gleichwertig?  
**Strauss, Catharina**, Dr. med.: Evaluation der Messmethoden für die Größenbestimmung von Vestibularis-Schwannomen. Korrelation der präoperativen Volumetrie mit den operativen Therapieergebnissen

**Habilitation 2014**

**Gölit, Philipp Ulrich**, PD Dr. med.: Innovative Anwendungen der Flachdetektor-CT zur nicht-invasiven und funktionellen Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen

**Facharzt 2013**

**Dietzel, Matthias**, Dr. med.

**Facharzt 2014**

**Lücking, Hannes**, Dr. med.

**Strahlenklinik****Lehrstuhl für Strahlentherapie****Promotion 2013**

**Auer, Judith**, Dr. med.: Untersuchungen zur individuellen Strahlenempfindlichkeit von Brustkrebspatientinnen  
**Kraus, Florian**, Dr. med.: Wirkung von Hyperthermie und ionisierender Strahlung auf Fibroblasten, Lymphozyten und lymphoblastoide Zellen  
**Schmidt-Heck, Silke**, Dr. med.: Prognostische Bedeutung des mittleren Abstandes zwischen regulatorischen T-Zellen und Memory T-Zellen und deren Dichten bei Kopf-Hals-Tumoren  
**Weiss, Eva-Maria**, Dr.-Ing.: Ex vivo Inaktivierung autologer Tumorzellen mittels hydrostatischen Hochdrucks zur Generierung eines Ganzzell-basierenden Tumor-Vakzins

**Promotion 2014**

**Barth, Cécile**, Dr. med.: Prognostische Bedeutung der Dichte und des mittleren Abstandes zwischen regulatorischen T-Zellen und Killer-T-Zellen bei Kopf-Hals-Tumoren  
**Hoppe, Philipp**, Dr. med.: Individuelle Empfindlichkeit gegen Strahlen- und Chemotherapie induzierte Apoptose und Nekrose von Entzündungszellen im Blut von Tumorpatienten  
**Körber, Jana**, Dr. med.: Variabilität der vorbestehenden und unreparierten DNA Doppelstrangbrüche in Lymphozyten bei Patienten mit Rektumkarzinom  
**Kühlwein, Alexander**, Dr. med. dent.: Untersuchung der Seneszenz in Normalgewebszelllinien im Vergleich zur Apoptoseinduktion  
**Miederer, Alexander**, Dr. med.: Untersuchung zur spezifischen Strahlenempfindlichkeit humaner Fibroblasten im Röntgenenergiebereich verschiedener spektraler Zusammensetzung  
**Stenger, Sarah**, Dr. med.: Prognostische Bedeutung der Häufigkeit und des Abstandes zwischen regulatorischen T-Zellen und Memory T-Zellen beim Rektumkarzinom  
**Weiss, Stefanie**, Dr. med.: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Rektumkarzinom unter neoadjuvanter Radiochemotherapie  
**Wenger, Barbara**, Dr. med.: PML-nukleäre Bodies nehmen mit dem Alter ab und haben zusätzlich eine gestörte Stressantwort bei älteren Menschen  
**Zühlke, Mirjam**, Dr. med.: Einfluss der F-18-Fluorodeoxy-Glukose-Positronenemissionstomographie auf die Vorhersage des Therapieansprechens des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms nach neoadjuvanter simultaner Radiochemotherapie

**Habilitation 2014**

**Semrau, Sabine**, PD Dr. med.: Strategien zur Optimierung der Radio-Chemotherapie bei soliden Tumoren

**Zusatzausbildung 2013**

**Richter, Andreas**, Dr. rer. nat.: Medizinphysik-experte

**Zusatzausbildung 2014**

**Lahmer, Godehard**, Dr. med.: Hygienebeauftragter Arzt  
**Reichensperger-Goertzen, Claudia**, Dr. med.: Ärztliches Qualitätsmanagement

**Urologische Klinik****Lehrstuhl für Urologie****Promotion 2013**

**Holzer, Kerstin**, Dr. med.: Auswertung von Häufigkeitsverteilungen und Korrelationen, der Proteine Hdm2, P53, P63, P14ARF und P16INK4a im invasiven Harnblasenkarzinom an digitalisierten Tissue Mikroarrays – eine experimentelle Arbeit

**Promotion 2014**

**Al-Janabi, Omar**, Dr. rer. nat.: Die Untersuchung und Charakterisierung von Biomarkern im Nierenzell- und Prostatakarzinom  
**Teichgräber, Ina Maria**, Dr. med.: Über die Wirksamkeit der oralen Pentosanpolysulfat-Therapie (SP54) in der Behandlung der Chronisch Interstitiellen Cystitis

**Facharzt 2013**

**Harlander-Weikert, Eva**, Dr. med.

**Facharzt 2014**

**Kunath, Frank**, Dr. med.  
**Richterstätter, Mario**, Dr. med.  
**Rogenhofer, Michael**, Dr. med.

**Zusatzausbildung 2013**

**Hirsch, Karin**, Dr. med.: Fellow of the European Academy of Paediatric Urology; FEAPU  
**Kunath, Frank**, Dr. med.: Fellow of the European Board of Urology; FEBU

**Zusatzausbildung 2014**

**Kunath, Frank**, Dr. med.: Master of Health Business Administration, MHBA

**Virologisches Institut –  
 Klinische und Molekulare Virologie**
**Lehrstuhl für Klinische Virologie****Promotion 2013**

**Bolduan, Sebastian**, Dr. rer. nat.: Virale Interferenz am Beispiel der Wechselwirkung der Zelloberflächenrezeptoren Tetherin und NTB-A mit dem regulatorischen HIV-1 Protein Vpu  
**Eißmann, Kristin**, Dr. rer. nat.: Mechanismen der GBV-C vermittelten Hemmung der HIV-1-Replikation  
**Scherer, Myriam**, Dr. rer. nat.: Antagonisierung zellulärer Abwehrmechanismen durch das IE1-Protein des humanen Cytomegalovirus  
**Schmeiser, Cathrin**, Dr. rer. nat.: Studies on two essential viral proteins forming the core nuclear egress complex of human cytomegalovirus  
**Setz, Christian**, Dr. rer. nat.: Regulation der Proteininstabilität durch virale und zelluläre Abbausignale und deren Einfluss auf die MHC-I Antigenpräsentation



**Spindler, Nadja**, Dr. rer. nat.: Funktionelle und strukturelle Charakterisierung von Antikörpern gegen das Glykoprotein B des Humanen Cytomegalovirus

**Vogel, Benjamin**, Dr. rer. nat.: Herpesvirus saimiri: Episomal replication timing, cell tropism and human NK cell transformation

#### Promotion 2014

**Bootz, Anna**, Dr. rer. nat.: Die Rolle von Fc gamma-Rezeptoren bei der humoralen Immunantwort gegen das Cytomegalovirus

**Hahn, Friedrich**, Dr. rer. nat.: Funktionelle Charakterisierung des HIV-1 p6 Gag-Proteins

**Mann, Melanie C.**, Dr. rer. nat.: The interplay between the viral oncoprotein Tax and the transcription elongation factor ELL2

**Schuster, Philipp**, Dr. rer. nat.: Die Rolle Plasmazytoider Dendritischer Zellen in der Koordination der Immunreaktion gegen Herpes simplex Virus Typ1

**Webel, Rike**, Dr. rer. nat.: Protein kinase pUL97 of human cytomegalovirus – functional specification of three individual isoforms

**Wieggers, Anna**, Dr. rer. nat.: Humane neutralisierende Antikörper gegen das Glykoprotein B des humanen Cytomegalovirus

#### Habilitation 2013

**Reil, Heide**, PD Dr. rer. nat. Dr. med.: Die Interferenz zwischen dem GB Virus C (Hepatitis G Virus) und Immundefizienzviren

#### Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

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

#### Promotion 2013

**Dippold, Christoph**, Dr. med. dent.: Approximale Kastenelationstechnik – Einfluss auf die marginale Adaptation von Kompositinlays

**Hösl, Michael**, Dr. med. dent.: Linearer Schrumpf zahnärztlicher Komposite – ein neues lichtoptisches Verfahren

**Kecskes, Valeria**, Dr. med. dent.: Analyse der apikalen Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen unter Verwendung der Wurzelkanalfüllpasten Hybrid Root Seal und Activ GP Sealer in Kombination mit vier verschiedenen Obturationstechniken

**Marali-Djame-Khiabani, Mina**, Dr. med. dent.: Dichtigkeitsanalyse der koronalen Verbundzone adhäsiv inserierter Glasfaserstifte – eine Langzeitstudie

#### Promotion 2014

**Albrecht, Florian**, Dr. med. dent.: Evaluation der adhäsiven Leistungsfähigkeit eines innovativen Schichtkonzepts

**Birner, Marion**, Dr. med. dent.: Bakteriendichtigkeit der Wurzelkanalsealers GuttaFlow Cuttable platziert mit vier verschiedenen Techniken

**Mangal, Munisha**, Dr. med. dent.: Polish Retention and related material parameters of provisional crown and Bridge materials

**Nowroth, Veronika**, Dr. med. dent.: Untersuchungen zur Haftkraft von Befestigungssystemen an Faserstiften unter dem Einfluss der Alterung

**Schlick, Carolin**, Dr. med. dent.: Zur Eignung von dentalen Kompositen für den direkten Höckerersatz im Seitenzahnbereich – eine Abrasionsstudie

#### Habilitation 2014

**Taschner, Michael**, PD Dr. med. dent.: Adhäsive restaurative Zahnheilkunde in vitro und in vivo

#### Zusatzausbildung 2014

**Holzner, Anna-Louisa**, Dr. med. dent.: Curriculum Endodontie

**Koch, Andreas**, Dr. med. dent.: Curriculum Implantologie

#### Zahnklinik 2 – Zahnärztliche Prothetik

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

#### Promotion 2013

**Röder, Anja**, Dr. med. dent.: Anwendbarkeit photogrammetrischer Messtechniken zur quantitativen Erfassung von Mikrobewegungen dentaler Minischrauben

**Speer, Anne**, Dr. med. dent.: Vergleichende klinische Studie zur Wirksamkeit von Akupunktur beim Cranio-Mandibulären-Schmerzsyndrom (CMS/CMD) unter einem Elektromyographie (EMG) – Monitoring

**Wenzel, Kerstin**, Dr. med. dent.: Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität, Depression und Mundhygiene: eine Längsschnittstudie mit drei Messzeitpunkten am Beispiel eines mehrmonatigen militärischen Auslandseinsatzes

#### Promotion 2014

**Baumgart, Christina**, Dr. med. dent.: Untersuchungen zu biomechanischen Eigenschaften des Kieferknochens

**Schittenhelm, Birgit**, Dr. med. dent.: Einfluss verschiedener Befestigungsparameter auf die Spannungsentwicklung verschraubter und zementierter Implantatrestorationen

#### Habilitation 2013

**Göllner, Matthias**, PD Dr. med. dent.: Photogrammetrische Messtechnik zur Quantifizierung von Mikrobewegungen oraler Strukturen

#### Zahnklinik 3 – Kieferorthopädie

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

#### Promotion 2013

**Neupert, Jasmin**, Dr. med. dent.: Morphometrische Betrachtung der Mandibula klinisch symmetrischer Patienten – eine CT-Studie

**Teufel, Lisa**, Dr. med. dent.: Metrische und volumetrische Vermessung der Mandibula bei Patienten mit einseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – eine CT-basierte Studie

tienten mit einseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – eine CT-basierte Studie

#### Habilitation 2013

**Hofmann, Elisabeth**, PD Dr. med. dent.: Evaluation impaktierter Zähne mittels Mehrschichtspiral- und Dentaler digitaler Volumentomographie – Strahlenbelastung und Bildqualität

#### Facharzt 2013

**Fink, Martin**, Dr. med. dent.

#### Facharzt 2014

**Hirschinger, Veronika**, Dr. med. dent.

**Spitzl, Caroline**, Dr. med. dent.

# In Memoriam

## 2013

**Prof. Dr. med. Manfred Kessler**

emeritierter Leiter des Institutes für Physiologie und Kardiologie

## 2014

**Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Nikolaus Fiebiger**

Rektor und Präsident der FAU



# Personenindex

## A

Achenbach, Stephan, 112  
 Alzheimer, Christian, 22  
 Amann, Kerstin, 60, 196  
 Amarteifio, Patrick, 165

## B

Backert, Steffen, 164  
 Beckmann, Matthias W., 92, 162  
 Behrens, Jürgen, 56, 171  
 Betz, Peter, 44  
 Blümcke, Ingmar, 52  
 Bogdan, Christian, 48, 169, 201  
 Bohr, Christopher, 158  
 Bosserhoff, Anja K., 14  
 Brabletz, Thomas, 54, 195  
 Brune, Kay, 32  
 Buchfelder, Michael, 124  
 Burkovski, Andreas, 189

## C

Carbon, Roman T., 84  
 Cesnjevar, Robert, 104  
 Croner, Roland, 179

## D

Daniel, Werner G., 197  
 Dittrich, Sven, 108  
 Dörfler, Arnd, 142  
 Drexler, Hans, 46, 154, 168

## E

Eckardt, Kai-Uwe, 118, 172, 182  
 Eckstein, Reinhold, 88  
 Erim, Yesim, 138  
 Eysholdt, Ulrich, 96, 185

## F

Fietkau, Rainer, 144  
 Finotto, Susetta, 76  
 Fleckenstein, Bernhard, 190  
 Frewer, Andreas, 36  
 Forst, Raimund, 68  
 Fromm, Martin F., 30

## G

Gefeller, Olaf, 38

## H

Hartmann, Arndt, 58  
 Heinrich, Markus, 192  
 Hennig, Friedrich, 90  
 Herrmann, Martin, 188  
 Hirschfelder, Ursula, 152  
 Hohenberger, Werner, 82  
 Horch, Raymund E., 132  
 Hornegger, Joachim, 173

## I

Iro, Heinrich, 94

## J

Jäck, Hans-Martin, 116, 184, 187, 191

## K

Kalender, Willi A., 42  
 Korbmacher, Christoph, 24  
 Kornhuber, Johannes, 134  
 Kruse, Friedrich E., 80  
 Kühlein, Thomas, 72  
 Kuwert, Torsten, 130

## L

Lang, Frieder R., 166  
 Leven, Karl-Heinz, 34  
 Lie, Dieter C., 20  
 Ludwig, Andreas, 28, 163

## M

Mackensen, Andreas, 120, 181  
 Michelson, Georg, 167  
 Moll, Gunther H., 136

## N

Neuhuber, Winfried, 10  
 Neukam, Friedrich W., 122, 199  
 Neurath, Markus F., 110, 183

## O

Ostgathe, Christoph, 78

## P

Paulsen, Friedrich, 12  
 Petschelt, Anselm, 148, 155  
 Prokosch, Hans-Ulrich, 40

## R

Rascher, Wolfgang, 106, 161  
 Reinhardt, Erich R., 177  
 Reis, André, 26, 159

## S

Schett, Georg, 114, 176, 178  
 Schmauss, Bernhard, 167  
 Schmidt, Michael, 193  
 Schröder, Rolf, 186  
 Schüttler, Jürgen, 74, 157, 194, 198  
 Schuler, Gerold, 98, 174  
 Schwab, Stefan, 126  
 Sieber, Cornel C., 66  
 Sirbu, Horia, 86  
 Sonnewald, Uwe, 175  
 Steinkasserer, Alexander, 100  
 Sticht, Heinrich, 18  
 Stürzl, Michael, 172, 179  
 Swoboda, Bernd, 70

## U

Uder, Michael, 140, 165  
 Überla, Klaus, 62

## V

Vöhringer, David, 50  
 von Hörsten, Stephan, 64, 160

## W

Wegner, Michael, 16, 156  
 Weigand, Christian, 170  
 Weyand, Michael, 102  
 Wichmann, Manfred, 150  
 Winkler, Jürgen, 128, 180  
 Winkler, Thomas, 184  
 Wullich, Bernd, 146



**Herausgeber**

Medizinische Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen  
Tel.: 09131-8523708, Fax: 09131-8523704

**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 das Translational Research Center (TRC; © UK Erlangen) und Abbildungen zu Forschungsprojekten in der Medizinischen Fakultät.





